

Fibratos en la prevención secundaria de cardiopatía isquémica

Carlos Posadas Romero



Resumen

Varios estudios clínicos han demostrado que la reducción de los niveles del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), disminuye la incidencia de eventos coronarios en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC). Recientemente se publicaron los resultados de dos estudios de prevención secundaria, que evaluaron el efecto de reducir los triglicéridos y aumentar las concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), sobre la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía coronaria. En el presente trabajo se resumen las características y los resultados de estos dos estudios. En el estudio de intervención sobre HDL (VA-HIT), el tratamiento con gemfibrozil aumentó 6.0% el C-HDL, disminuyó 31% los triglicéridos y no produjo cambios en C-LDL. Los cambios en lípidos y lipoproteínas en el estudio de Prevención de Infarto con Bezafibrato (BIP) fueron: C-LDL -6.5%, C-HDL + 18.0% y triglicéridos -21.0%. En el estudio VA-HIT hubo una reducción de 22% ($p=0.006$) en eventos coronarios mayores, mientras que en el estudio BIP se observó una reducción no significativa de sólo 9.4%. Las causas de las diferencias entre estos dos estudios no son claras. Considerando los resultados de VA-HIT y BIP, se ha sugerido que los inhibidores de la reductasa de la 3-hidroxi-3-metilglutaryl coenzima A (estatinas) continúan siendo las drogas de elección inicial en prevención secundaria; sin embargo, los fibratos pueden ser de utilidad en algunos pacientes.

Summary

FIBRATES IN SECONDARY PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE

Clinical trials have demonstrated that reduction of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) reduces the incidence of major cardiac events in patients with coronary heart disease (CHD). Recently, two major secondary prevention trials that evaluated the impact of increasing low serum levels of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and decreasing serum triglycerides on cardiovascular morbidity and mortality were published. This paper briefly summarizes the characteristics and results of these two studies. In the veterans Affairs HDL Intervention Study (VA-HIT), LDL-C was not changed; HDL-C increased 6.0% and triglycerides were reduced 31% by gemfibrozil. The lipid changes in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study were LDL-C -6.5%, HDL-C 18%; and triglycerides -21%. In VA-HIT, there was a 22% reduction ($p=0.006$) in major CHD events, whereas in the BIP study a nonsignificant reduction of only 9.4% was observed. It is not clear why the effectiveness of fibrate therapy was different in the two studies. From these results it has been suggested that for most CHD patients, the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) will remain the initial drugs of choice, but fibrates may be of use in a subgroup of patients.

Palabras clave: Fibratos. Prevención secundaria. Enfermedad arterial coronaria.

Key words: Fibrates. Secondary prevention. Coronary heart disease.

Introducción

Un gran número de estudios epidemiológicos ha demostrado el impacto adverso de las concentraciones elevadas de colesterol total (CT) y del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en la morbimortalidad por enfermedad arterial coronaria aterosclerosa (EAC). La disminución de aproximadamente 30%

en eventos cardiovasculares observada con el tratamiento reductor del C-LDL ha dado apoyo a la evidencia epidemiológica de la relación entre colesterol y las complicaciones de EAC. Por otra parte, también se ha encontrado asociación, pero inversa, entre las concentraciones del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y el riesgo de EAC. Se piensa que el efecto protector

del C-HDL está mediado por su participación en el transporte reverso del colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado, y por las propiedades antioxidantes de las HDL que impiden o atenúan la formación de las LDL oxidadas, consideradas como partículas altamente aterogénicas. A diferencia de la consistencia en las asociaciones de C-LDL y C-HDL con la EAC, la relación entre los niveles de triglicéridos (TG) y la cardiopatía coronaria ha sido un tema de mucha controversia. Sin embargo, información reciente¹ apoya la participación de los TG como un factor de predicción independiente de EAC. Estas observaciones y el hecho de que más de dos terceras partes de los pacientes en los estudios clínicos con estatinas hayan experimentado eventos coronarios, han llevado a investigar el efecto de otras alternativas terapéuticas. En este trabajo se revisan y comentan en forma breve los resultados de dos estudios de prevención secundaria publicados muy recientemente, en los que se utilizaron derivados del ácido fíbrico.

Estudio de intervención en HDL de la administración de Veteranos (VA-HIT)

El VA-HIT es un estudio multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó 2,531 hombres con diagnóstico bien establecido de EAC.² Las concentraciones promedio de lípidos basales fueron: C-LDL 111 mg/dL; C-HDL 32 mg/dL y TG 161 mg/dL. El objetivo fue evaluar el efecto del tratamiento con gemfibrozil sobre la incidencia de infarto no fatal o muerte coronaria. Es conveniente hacer notar que los valores bajos de C-HDL y de C-LDL en los sujetos de este estudio, son concentraciones que pueden encontrarse hasta en una tercera parte de pacientes con EAC. Los pacientes se asignaron en forma aleatoria a gemfibrozil o placebo y fueron seguidos por un tiempo promedio de 5.1 años.

En comparación con el grupo placebo, los pacientes tratados con gemfibrozil tuvieron aumento de 6% ($p < 0.001$) en las concentraciones de C-HDL y disminución de 31% ($p < 0.001$) en los valores de TG; el C-LDL no se modificó significativamente. Estos cambios en el perfil lipoproteico se acompañaron de una reducción 22% ($p = 0.006$) en el riesgo relativo de eventos clínicos. En este estudio se demostró también la seguridad del tratamiento con gemfibrozil a largo plazo. La terapia con esta droga no se asoció a incrementos en eventos adversos, incluyendo cáncer o mortalidad no cardiovascular. En una comunicación preliminar, presentada en las sesiones de la American Heart Association de 1999, los investigadores del VA-HIT sugirieron que el efecto benéfico del gemfibrozil estuvo más asociado al incremento en C-HDL que al descenso en los niveles de TG. Más recientemente, en el Congreso Internacional de Aterosclerosis (Junio de 2000), señalaron que, además del beneficio atribuido al aumento en C-HDL, todos los modelos estadísticos mostraron que la bondad de la terapia en VA-HIT estuvo importantemente relacionada al uso del tratamiento con fibrato. Es decir, se pudo demostrar un beneficio independiente del medicamento utilizado, lo cual es consistente con los múltiples efectos de los fibratos que pueden no ser reflejados por el sólo aumento de C-HDL.

El VA-HIT es entonces, el estudio que por primera vez demuestra que el aumentar los valores de C-HDL y disminuir los niveles de TG en pacientes con EAC y concentraciones normales de C-LDL, disminuye la morbilidad cardiovascular en el largo plazo. Con base en los resultados de este estudio, se ha sugerido³ que por cada mg/dL de incremento en el C-HDL hubo una reducción de 11% en mortalidad coronaria o infarto del miocardio.

Estudio de prevención de infarto con bezafibrato (BIP)

Este estudio doble ciego de prevención secundaria,⁴ incluyó 3,090 pacientes con historia personal de infarto al miocardio (IM) o angina estable, y valores basales medios de CT 212 mg/dL, C-LDL 148 mg/dL, C-HDL 34.6 mg/dL y TG 145 mg/dL. Al igual que en el VA-HIT, el propósito de este estudio fue determinar si el bezafibrato reducía la recurrencia de eventos coronarios. Despues de la asignación aleatoria a bezafibrato o placebo, los pacientes fueron seguidos por un periodo promedio de 6.2 años. El bezafibrato aumentó 18% el C-HDL y disminuyó 21% los TG. La frecuencia de IM no fatal o muerte coronaria fue 13.6% con bezafibrato y 15.0% con placebo (reducción de 9.4%; $p = 0.26$). El análisis post hoc del subgrupo con valores altos de triglicéridos (≥ 200 mg/dL) mostró una reducción de 39.5% ($p = 0.02$) en los puntos finales del estudio. La mortalidad total, la mortalidad por causas no cardiovasculares, los eventos adversos y los casos con cáncer en el grupo de bezafibrato fueron similares a los del grupo placebo.

Comentarios

El VA-HIT y el BIP son dos estudios prospectivos y aleatorios, que con un diseño doble ciego han evaluado la eficacia y seguridad de los compuestos derivados del ácido fíbrico en pacientes con cardiopatía coronaria. Los resultados muestran que el gemfibrozil y el bezafibrato, administrados por tiempo prolongado, no produjeron aumentos en mortalidad total ni en las muertes no cardiovasculares y, por tanto, parecen ser seguros. Sin embargo, la eficacia para disminuir la incidencia de eventos clínicos en pacientes coronarios fue diferente en los dos estudios. La razón de las diferencias no está clara; sin embargo, las causas posibles han sido analizadas en dos publicaciones recientes.^{3,5} Boden et al³ atribuyen las diferencias, por una parte, a la inducción en BIP de pocos pacientes con diabetes, los cuales, por las características de su dislipidemia más frecuente (C-HDL bajo y TG altos) hubieran sido los más beneficiados por el aumento de C-HDL y la reducción de TG, producidos por el fibrato; y por otra, a que el C-LDL basal promedio de 148 mg/dL en los pacientes de BIP, los hacía mejores candidatos a tratamiento reductor de colesterol con alguna estatina. Haffner⁵ menciona dos posibilidades para explicar las diferencias. La primera es casualidad, puesto que los intervalos de confianza al 95% (7%-35%) para los puntos finales en el estudio VA-HIT incluyen la reducción porcentual (-9.4%) en eventos coronarios observada en el estudio BIP. La otra posibilidad puede estar dada por diferencias en las caracte-

Tabla I. Recomendaciones actuales de tratamiento en pacientes con enfermedad coronaria.

Colesterol-LDL	≥ 130 mg/dL	Estatina
Triglicéridos	< 500 mg/dL	
Colesterol-LDL	< 130 mg/dL	Dieta
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dL	Estatina
Colesterol-LDL	< 130 mg/dL	Fibrato o
Colesterol-HDL	< 40 mg/dL	estatina

LDL= lipoproteínas de baja densidad.

HDL= lipoproteínas de alta densidad.

rísticas intrínsecas del gemfibrozil y del bezafibrato.

Los resultados de prevención secundaria con estatinas,⁶ consistentemente han mostrado disminución de eventos clínicos con la reducción del C-LDL. Por el contrario, los datos de los estudios VA-HIT y BIP, en los que se examinó la incidencia de problemas cardiovasculares en respuesta al incremento de C-HDL y reducción de las concentraciones de TG, por causas que no están claras, han proporcionado resultados diferentes. Con base en estas observaciones se ha sugerido⁵ que, para la mayor parte de los pacientes con EAC, las estatinas son las drogas iniciales de elección. Sin embargo, los fibratos pueden ser de utilidad en aquellos pacientes con valores bajos de C-LDL (< 130 mg/dL) y de C-HDL (< 40 mg/dL). En la *tabla I* se presentan las recomendaciones para la terapia reguladora de lípidos en pacientes coronarios.⁵

Referencias

1. AUSTIN MA, HOCKANSON JE, EDWARDS KL: *Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor*. Am J Cardiol 1998; 81(4A): 7B-12B.
2. RUBINS HB, ROBINS SJ, COLLINS D: *Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high density lipoprotein cholesterol*: Veterans affairs high-density lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. N Engl J Med 1999; 341: 410-418.
3. BODEN WE, PEARSON TA: *Raising low levels of high-density lipoprotein cholesterol is an important target of therapy*. Am J Cardiol 2000; 85: 645-650.
4. THE BIP STUDY GROUP: *Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease, the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study*. Circulation 2000; 102: 21-27.
5. HAFFNER SM: *Secondary prevention of coronary heart disease. The role of fibric acids*. Circulation 2000; 102: 2-4.
6. LA ROSA JC: *Future cardiovascular and point studies: Where will the research take us?* Am J Cardiol 1999; 84: 454-458.