



<https://doi.org/10.24245/mim.v41iFebrero.10277>

Posicionamiento de la Sociedad Mexicana de Cardiología en relación con la indicación de fibratos

Position of the Mexican Society of Cardiology regarding the indication of fibrates.

Abel Alberto Pavía López,¹ Juan Carlos Garnica Cuéllar,² Ivette Cruz Bautista,³ Alejo Díaz Aragón,⁴ Fernando Javier Lavalle González,⁵ Miguel Ahumada Ayala,⁶ Rafael Zubirán Sanabria,⁷ Ana Boris Moreno Andrade,⁸ Jorge Eduardo Cossío Aranda,⁹ Manuel Odín De los Ríos Ibarra,¹⁰ Marco Antonio Alcocer Gamba,¹¹ Daniel Elías López,¹² Alejandro Ezquerra Osorio,¹³ Jorge Aldrete Velasco,¹⁴ Yolox Roque Soto¹⁵

Resumen

OBJETIVO: Presentar el posicionamiento de la Sociedad Mexicana de Cardiología en relación con la indicación de fibratos a pacientes con dislipidemia mixta, basado en la mejor evidencia disponible y en un consenso de especialistas. Emitir recomendaciones para su indicación óptima como tratamiento complementario a las estatinas para disminuir el riesgo cardiovascular.

MATERIALES Y MÉTODOS: Revisión de la evidencia conforme a los estándares internacionales registrados en las bases de datos: *Medline*, *PubMed* y *Cochrane* con términos MeSH específicos. El grupo de especialistas estableció 15 preguntas clínicas relevantes para su discusión en sesiones virtuales y en consenso a través del método Panel Delphi modificado, para definir las recomendaciones contenidas en esta revisión.

RESULTADOS: Los fibratos están indicados en el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia aislada e hiperlipidemias mixtas, con diabetes mellitus tipo 2 o síndrome metabólico, con dislipidemia y antecedente de cardiopatía isquémica, con valores basales de C-no-HDL mayores de 200 mg/dL y sin antecedentes cardiovasculares, el tratamiento con fibratos se relaciona con reducción en la incidencia de eventos coronarios e infarto no-fatal del miocardio.

CONCLUSIONES: Si bien los fibratos han demostrado utilidad en diversos contextos clínicos, las recomendaciones aquí contenidas no son absolutas y no sustituyen el juicio clínico independiente de cada médico, ni tienen preeminencia por encima de las condiciones individuales de cada paciente.

PALABRAS CLAVE: Riesgo cardiovascular; hipertrigliceridemia; hiperlipidemia; diabetes mellitus tipo 2; síndrome metabólico; cardiopatía isquémica.

Abstract

OBJECTIVE: To present the position of the Mexican Society of Cardiology regarding the indication of fibrates in patients with mixed dyslipidemia, based on the best available evidence and consensus among specialists. To provide recommendations for their optimal indication as an adjunct treatment to statins to reduce cardiovascular risk.

MATERIALS AND METHODS: A review of the evidence according to international standards was performed using Medline, PubMed, and Cochrane databases with specific MeSH terms. The expert group identified 15 relevant clinical questions for discussion in virtual meetings and by consensus using the modified Delphi panel method to define the recommendations included in this review.

RESULTS: Fibrates are indicated for the treatment of patients with isolated hypertriglyceridemia and mixed hyperlipidemia, with type 2 diabetes mellitus or metabolic

¹ Cardiólogo clínico e intervencionista, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

² Endocrinólogo, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSTE, Ciudad de México.

³ Endocrinólogo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán, Ciudad de México.

⁴ Cardiólogo, consulta privada Oaxaca, Oaxaca.

⁵ Internista endocrinólogo, Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, NL.

⁶ Endocrinólogo, Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México.

⁷ Endocrinólogo, Laboratorio de Metabolismo de Lipoproteínas, National Heart Lung and Blood Institute - National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA.

⁸ Oftalmólogo, Global Glaucoma Institute.

⁹ Cardiólogo, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México.

¹⁰ Cardiólogo, Sinacor.

¹¹ Cardiólogo e intervencionista, Centro de Estudios Clínicos de Querétaro, Querétaro.

¹² Endocrinólogo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán, Ciudad de México.

¹³ Internista y cardiólogo, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México.

¹⁴ Internista, práctica privada, Ciudad de México.

¹⁵ Investigador clínico, Ciudad de México.

Recibido: 7 de enero 2025

Aceptado: 29 de enero 2025

Correspondencia

Abel Pavía López
vanina@prodigy.net.mx

Este artículo debe citarse como:

Pavía-López AA, Garnica-Cuéllar JC, Cruz-Bautista I, Díaz-Aragón A, et al. Posicionamiento de la Sociedad Mexicana de Cardiología en relación con la indicación de fibratos. Med Int Méx 2025; 41 (2): 78-120.



syndrome, with dyslipidemia and a history of ischemic heart disease, with baseline non-HDL-C levels greater than 200 mg/dL, and with no cardiovascular history; treatment with fibrates is associated with a reduction in the incidence of coronary events and non-fatal myocardial infarction.

CONCLUSIONS: Although fibrates have been shown to be useful in various clinical contexts, the recommendations contained herein are not absolute and do not replace the independent clinical judgment of each physician, nor do they take precedence over the individual circumstances of each patient.

KEYWORDS: Fibrates; Cardiovascular risk; Hypertriglyceridemia; Hyperlipidemia; Diabetes mellitus Type 2; Metabolic syndrome; Ischemic heart disease.

ANTECEDENTES

Las dislipidemias son trastornos del metabolismo de los lípidos caracterizados por alteraciones en las concentraciones de los lípidos circulantes, ya sea por elevación en la sangre del colesterol total (más de 200 mg/dL), de triglicéridos (más de 150 mg/dL), o por disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) (menos de 40 mg/dL). Estos trastornos pueden encontrarse de manera aislada o combinados (dislipidemia mixta). El origen de las dislipidemias puede tener un componente genético o del estilo de vida y algunas se asocian con riesgo de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas.^{1,2}

Si bien el proceso que conduce a la atherosclerosis, desde el punto de vista epidemiológico, tiene una relación lineal con la hipercolesterolémia (mediado en gran medida por el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad [C-LDL]), el incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad, asociado con un estado de resistencia a la insulina, promueven un incremento del colesterol contenido en los remanentes de lipoproteínas (colesterol remanente), concentraciones elevadas de apolipoproteína B (ApoB) y bajas de C-HDL. Este fenotipo, característico

del síndrome metabólico, acelera el proceso de atherosclerosis y su prevalencia es mayor en los países de medianos y bajos ingresos, donde es causa directa de mortalidad prematura por enfermedades cardiovasculares.^{2,3}

Datos epidemiológicos publicados en la bibliografía y corroborados por el grupo *Global Burden of Disease Collaboration*, sugieren que debido a que la determinación del colesterol total, por sí sola tiene bajo valor predictivo, se recomienda la evaluación completa del perfil lipídico. De manera particular debe considerarse la determinación de la ApoB y, en caso de no tener disponible este parámetro, el colesterol-no-HDL (medido a partir del perfil de lípidos como colesterol total menos el C-HDL) es la opción para determinar el riesgo y, con ello, el valor predictivo. En nuestro país y en concordancia con las Guías Mexicanas de Práctica Clínica en Dislipidemia y Atherosclerosis, así como la Guía Mexicana en Diabetes mellitus, los sistemas de salud deberán avanzar en la difusión de este concepto.^{4,5,6}

En el caso específico de México, los informes de las ENSANUT de 2006, 2012, 2018 y 2022, revelaron un aumento en la prevalencia de enfermedades crónicas no trasmitibles (diabetes,

obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial, hígado graso no alcohólico) que se asocian con el aumento del riesgo cardiovascular. Los factores que potencialmente explican este fenómeno son: la transición demográfica, el sedentarismo y el consumo de dietas hipercalóricas (con alto contenido de carbohidratos refinados y grasas saturadas).⁶⁻¹¹

Si bien el tratamiento con estatinas está recomendado como la principal estrategia terapéutica para pacientes con hipercolesterolemia y enfermedad vascular aterosclerótica, es necesaria la revisión sistemática del tratamiento con fibratos en algunos tipos específicos de trastornos metabólicos de las lipoproteínas ricas en triglicéridos o combinado con estatinas en dislipidemia mixta o para la reducción del riesgo residual de la enfermedad vascular aterosclerótica. Este análisis hace referencia a la seguridad de los fibratos solos o en combinación, así como las pautas específicas para su prescripción.¹⁻⁴

METODOLOGÍA

Para la elaboración de este posicionamiento se conformó un grupo de trabajo multidisciplinario: cardiólogos, endocrinólogos, oftalmólogos e internistas con los avales institucionales del grupo y de diversas sociedades médicas con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de dislipidemias y la indicación de fibratos en pacientes mexicanos. Se efectuó una revisión de la bibliografía en diversas bases de datos (Medline, Pubmed y Cochrane) con las siguientes palabras clave: fibratos, dislipidemias, enfermedad cardiovascular, riesgo residual, diabetes mellitus y retinopatía, con un límite temporal de publicaciones de los últimos 10 años. Con base en esa revisión, el grupo de 11 especialistas estableció 15 preguntas clínicas relevantes para su discusión en sesiones virtuales y en consenso a través del método Panel Delphi modificado, para definir las recomendaciones contenidas en esta revisión.

¿Cuáles son las dislipidemias más frecuentes en México?

Revisión de la evidencia

Desde la publicación de los datos de ENSANUT 2006 y 2018 se ha observado un aumento en la prevalencia de diagnóstico previo de dislipidemias (de 26.5 a 30.4%),⁵ principalmente en el norte de México.³ Las dislipidemias más frecuentes son:

1. *Hipoalfalipoproteinemia*: caracterizada por una disminución en las concentraciones de C-HDL (menores de 40 mg/dL); este tipo de dislipidemia se ha convertido en la más prevalente en la población mexicana (60.5%) y predomina en el sexo masculino.⁸
2. *Dislipidemias que incluyen hipertrigliceridemia*: las Encuestas Nacionales de Salud y Nutrición del 2012 y 2018 reportan una prevalencia del 27.5%, lo que contrasta con el incremento al 47% en la ENSANUT 2021, atribuido al aumento en las tasas de sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico, diabetes mellitus y las diferentes estrategias metodológicas empleadas.^{6,10}

¿Cuáles son las características metabólicas en las dislipidemias mixtas?

Revisión de la evidencia

Definición

Las dislipidemias mixtas son alteraciones en el metabolismo de los lípidos caracterizadas por un incremento del colesterol de las lipoproteínas remanentes, colesterol de las LDL (principalmente partículas pequeñas y densas) y C-HDL bajo (fenotipo B). Es decir, un perfil lipídico caracterizado por dos o más de las siguientes alteraciones: aumento de triglicéridos, colesterol



LDL, colesterol no HDL, apolipoproteína B y disminución del colesterol HDL.¹²

Implicaciones para la salud

Las dislipidemias mixtas son clínicamente importantes debido a su frecuente asociación con la enfermedad cardiovascular prematura.¹²

Clasificación

Las dislipidemias se clasifican según su origen en primarias y secundarias.¹³ **Cuadro 1**

a) Causas genéticas (primarias)

Hiperlipidemia familiar combinada

La hiperlipidemia familiar combinada es la forma de mayor prevalencia de dislipidemia familiar, con un valor general de 0.5 a 5% en la población general.¹⁴ Suele coexistir y empeorar su fenotipo con otras alteraciones: obesidad, resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, hígado graso no alcohólico y síndrome metabólico.^{15,16} La importancia de esta hiperlipidemia reside en que alrededor del 15% de los sujetos que la padecen resultan con enfermedad vascular aterosclerótica prematura.^{17,18}

En la población mexicana, los sujetos afectados suelen tener alguno de los siguientes perfiles lipídicos o bioquímicos señalados en el **Cuadro 2**,^{15,19,21,22} que pueden fluctuar, a lo largo de la enfermedad, manifestándose en diversas formas clínicas: hipercolesterolemia aislada, hipertrigliceridemia aislada o dislipidemia mixta.¹⁵⁻¹⁹

Disbetaipoproteinemia familiar

La disbetaipoproteinemia o hiperlipoproteinemia tipo III es un trastorno debido a la consecuencia de la acumulación de lipoproteínas remanentes de quilomicrones, VLDL e IDL (ricas en triglicéridos y colesterol) en suero que aparece, predominantemente, en la adultez.^{23,24} Representa del 2 al 5% de las dislipidemias mixtas, con una prevalencia general aproximada de 1.7 a 2%; sin embargo, ésta podría ser mayor debido al subdiagnóstico.^{25,26}

La disbetaipoproteinemia familiar es altamente aterogénica y predispone a una ateromatosis difusa coronaria, vascular periférica y carotídea. Se asocia, frecuentemente, con diabetes y obesidad.^{6,10,11} En sujetos que la padecen se ha reportado un aumento del 7 al 31% del riesgo de enfermedad vascular periférica.²⁶

Cuadro 1. Causas primarias y secundarias de dislipidemia mixta e hipertrigliceridemia¹³

Tipo de dislipidemia	Etiología primaria	Etiología secundaria
Dislipidemia mixta Colesterol total mayor de 200 mg/dL Triglicéridos mayores de 150 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipidemia familiar combinada • Disbetaipoproteinemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta alta en grasas saturadas y carbohidratos refinados • Consumo de alcohol • Alimentación parenteral • Síndrome metabólico, diabetes mellitus, obesidad • Fármacos • Endocrinopatías • Enfermedad renal
Hipertrigliceridemia aislada Triglicéridos mayores de 150 mg/dL Colesterol total menor de 200 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlipidemia familiar combinada • Hipertrigliceridemia familiar 	
Quilomicronemia Triglicéridos mayores de 1000 mg/dL	<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de quilomicronemia familiar • Síndrome de quilomicronemia multifactorial 	

Cuadro 2. Criterios diagnósticos de hiperlipidemia familiar combinada en mexicanos*^{15,19-22}

ApoB	C-LDL	Triglicéridos	Colesterol total	Antecedente de enfermedad coronaria	Otros
Más de mg/dL en hombres y más de 99 mg/dL en mujeres	Más de 160 mg/dL	Percentil mayor de 90 150 mg/dL	Percentil mayor de 90 (más de 200 mg/dL)	Infarto de miocardio fatal o no fatal, revascularización coronaria o evento cerebrovascular fatal o no fatal en un familiar masculino de primer grado menor de 55 años o un familiar femenino de primer grado menor de 60 años	Hiperlipidemia en un familiar de primer grado

*En todos los casos, las concentraciones de C-HDL suelen estar reducidas.

Apo: apolipoproteína (niveles de cohorte específicos para población mexicana); C- LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

Los sujetos afectados tienen dislipidemia mixta y una concentración de ApoB inferior a la esperada de la concentración de colesterol total, y aunque el diagnóstico definitivo se alcanza mediante la identificación del genotipo ApoE2/E2, los criterios diagnósticos son:^{25,26}

- Triglicéridos de 150 a 1000 mg/dL.²⁶
- Relación c-VLDL-triglicéridos más de 0.30 en mg/dL.²⁶
- Debido a que para establecerlos se requiere ultracentrifugación, que es una prueba costosa y poco disponible, en una cohorte de 12,434 pacientes se sugirió la detección mediante la relación C-no-HDL/apoB mayor de 1.43 mg/dL seguida de la confirmación mediante el genotipo APO con alta sensibilidad y especificidad.²⁶
- En el examen físico de estos pacientes pueden encontrarse: queratodermia palmoplantar (depósitos en las líneas palmares planos, estriados, de color amarillo anaranjado) y xantomas tuberosos o tuberoeruptivos (en codos, rodillas y tendón de Aquiles).^{24,27}

b) Causas ambientales (secundarias)

Hipertrigliceridemia aislada

Definición

La hipertrigliceridemia aislada es un incremento, en ayunas, en la concentración de triglicéridos séricos que supera los 150 mg/dL. Este aumento se atribuye a la acumulación de lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes por un aumento en su síntesis o una disminución en el catabolismo.

Implicaciones para la salud

La hipertrigliceridemia aislada es importante clínicamente por su frecuente asociación con la enfermedad cardiovascular aterosclerótica o la pancreatitis aguda (según los valores basales).¹¹

c) Causas genéticas (primarias)

De esta forma, y de acuerdo con el *International Consensus Panel on Hypertriglyceridemia*, pueden clasificarse en hipertrigliceridemias monogénicas (síndrome de quilomicronemia familiar) y poligénicas (síndrome de quilomicronemia multifactorial).^{28,29} **Cuadro 3**

**Cuadro 3.** Clasificación de las hipertrigliceridemias^{20,28,29}

Hipertrigliceridemia	Origen	Epidemiología	Características
Síndrome de quilomicronemia familiar (monogénica)	Homocigotos o heterocigotos mutación por pérdida de función en los genes LPL, APOC2, LMF1, APOA5 y GPIHBP1	1:1,000,000	Debut en infancia o adultez temprana Hipertrigliceridemia severa: triglicéridos mayores de 1000 mg/dL Alto riesgo de pancreatitis más de 880 mg/dL
Quilomicronemia multifactorial (poligénica)	Efecto acumulado de variaciones genéticas en interacción con factores secundarios no genéticos, incluye la hipertrigliceridemia familiar	1:250-600	Hipertrigliceridemia moderada: triglicéridos 177 a 885 mg/dL, a expensas de una elevación de C-VLDL Disminución de C-HDL Concentraciones variables de C-LDL

Síndrome de quilomicronemia familiar

Se define por valores de triglicéridos superiores a 1000 mg/dL y un puntaje de Moulin más o menos mayor de 10. Debido a su mecanismo fisiopatológico, los fibratos no tienen un efecto terapéutico.²¹

Síndrome de quilomicronemia multifactorial

Se define por concentraciones de triglicéridos que fluctúan entre 500 a 1000 mg/dL. Coexiste y se exacerba por los factores ambientales (alcohol, dieta alta en azúcares y grasas saturadas) y comorbilidades como la diabetes, obesidad, hígado graso no alcohólico y el síndrome metabólico.³⁰ Suele asociarse con un incremento en el riesgo de eventos cardiovasculares isquémicos.^{31,32} Integrante de este síndrome es la hipertrigliceridemia familiar, definida por la elevación de la concentración de triglicéridos por arriba del percentil 95 poblacional para edad y sexo con concentraciones de ApoB menores al percentil 90.^{21,29,31,33}

d) Causas ambientales (secundarias)

Las causas de hipertrigliceridemia aislada secundaria se enumeran en el **Cuadro 1**.

¿Cuáles son las características metabólicas de la dislipidemia aterogénica (mixta)?

Revisión de la evidencia

La dislipidemia aterogénica se caracteriza por la acumulación de lipoproteínas que contienen ApoB (principal componente estructural de las VLDL, IDL y LDL), y disminución de las HDL (fenotipo B).³⁴ La ApoB indica la cantidad de partículas aterogénicas; por lo tanto, es un marcador más preciso para la detección y el riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica.³⁵ Su reconocimiento por parte de los profesionales de la salud será un incentivo importante para la universalización en la disponibilidad del método y la reducción de su costo.³⁶

La HDL tiene participación en el transporte reverso de colesterol. Sus propiedades antioxidantes y antiinflamatorias podrían proteger de la atherosclerosis.³⁵ Si bien los hallazgos epidemiológicos son consistentes en demostrar la relación inversa del C-HDL y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, su funcionalidad es más relevante que su concentración. El punto de corte que define al c-HDL bajo son menos de 40 mg/dL en hombres y menos de 50 mg/dL en mujeres.^{34,37}

Las lipoproteínas ricas en triglicéridos incluyen a los quilomicrones, las VLDL y su catabolismo da lugar a sus remanentes, y clínicamente la cuantificación de los triglicéridos es un subrogado de su existencia. Son lipoproteínas muy heterogéneas en cuanto a tamaño, densidad, composición y riesgo cardiovascular asociado. La hipertrigliceridemia (más de 150 mg/dL) en ayuno y posprandial (no hay punto de corte en población mexicana) es un factor independiente de riesgo cardiovascular, y por sí misma podría explicar el riesgo cardiovascular residual.^{37,38}

Entre los determinantes de la dislipidemia aterogénica está la Apo C3

La inhibición de la lipoproteína lipasa por la Apo C-III incrementa las concentraciones de triglicéridos en la sangre y bloquea la captura de lipoproteínas ricas en triglicéridos. En el hígado se aumenta la síntesis de VLDL de mayor tamaño (50 a 80 nm) y disminuye la de VLDL más pequeñas (30 a 60 nm). La remodelación de las VLDL intercambia triglicéridos por ésteres de colesterol por acción de la enzima CETP (*Cholesterol Ester Transfer Protein*), lo que incrementa de 5 a 20 veces más la proporción de colesterol en estas lipoproteínas.^{37,38} La depuración anormal y lenta de estas VLDL y sus remanentes hace que estas proteínas permanezcan más tiempo en circulación, con altas concentraciones de Apo B 100 en el hígado que dan origen a las moléculas de C-LDL pequeñas y densas. Al final, el intercambio de ésteres de colesterol por triglicéridos por acción de la CETP en las moléculas de C-HDL induce lipólisis a través de la lipasa hepática. Este cambio estructural y metabólico depura el C-HDL y la Apo A-I en el riñón, disminuye su cantidad y función, circunstancia que repercute en un proceso acelerado de atherosclerosis.^{13,37,39,40} **Figura 1**

En diferentes estudios se ha concluido que el atrapamiento y la retención de lipoproteínas que

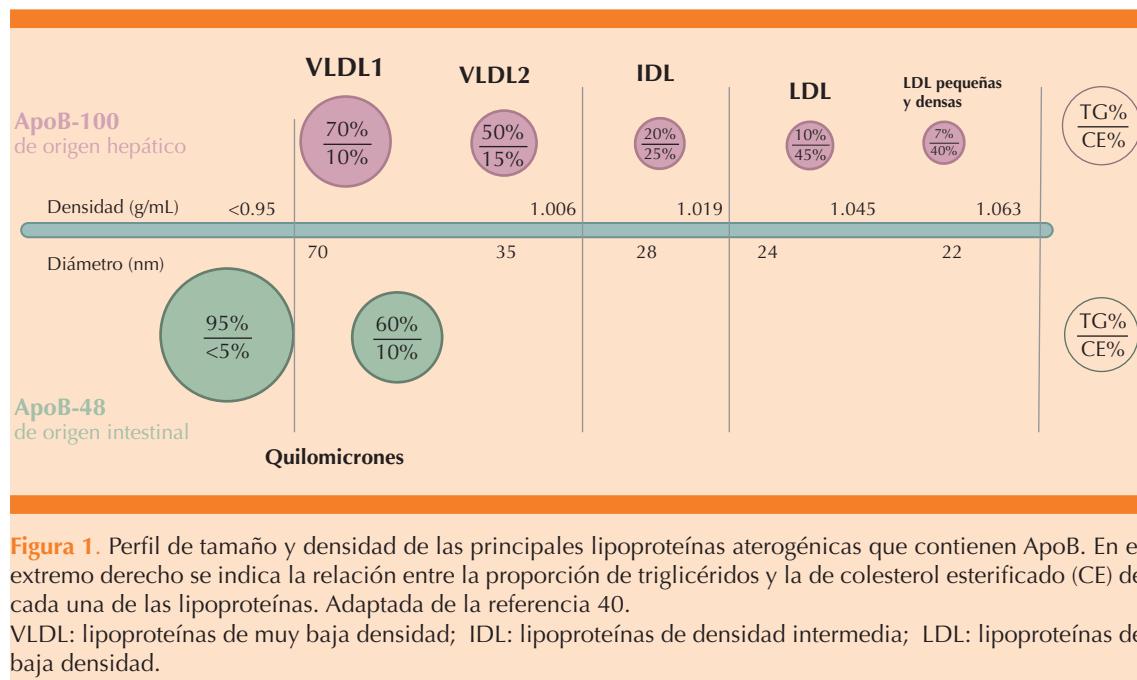
contienen ApoB (marcado por las lipoproteínas remanentes y las LDL) es un proceso temprano para la formación de la placa aterosclerótica. Asimismo, la cantidad de estas partículas aterogénicas es el principal criterio para determinar el riesgo de enfermedad aterosclerótica. La ApoB, entonces, es el marcador más preciso para la evaluación del riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica.¹³

En concordancia, las Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica recomiendan la reestratificación del riesgo a través de la cuantificación de la ApoB y, de no contar con esta determinación, cuantificar el c-no-HDL, que agrupa todo el colesterol contenido en el colesterol de los remanentes (VLDL) y el colesterol de las LDL.^{5,39,41}

Las concentraciones plasmáticas de c-no-HDL se consideran alteradas cuando superan los 130 mg/dL. Este valor será específico de cada sujeto según su riesgo cardiovascular. Un indicador de hipertrigliceridemia y, por lo tanto, de predominio de partículas de LDL del fenotipo B (aterogénico) es un índice de triglicéridos-C-HDL mayor de 2.^{5,37,42} **Cuadro 4**

Para la estimación del C-LDL se sugiere recurrir a la fórmula de Sampson, y evitar el cálculo mediante la de Friedwald, debido a que esta última tiene menor precisión, sobre todo en pacientes con concentraciones de triglicéridos mayores de 150 mg/dL.¹⁴

La interpretación correcta e integral del perfil de lípidos, por parte de los profesionales de la salud, es necesaria para la evaluación precisa del riesgo cardiovascular.^{32,37,40} De manera universal se acepta que la dislipidemia aterogénica es la que condiciona mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.⁴⁰



Cuadro 4. Valores óptimos de C-LDL, C-no-HDL y ApoB para prevención de la enfermedad vascular aterosclerótica^{5,42}

Riesgo cardiovascular	C-LDL (mg/dL) menores de	C-no-HDL (mg/dL) menores de	ApoB (mg/dL) menores de	Triglicéridos (mg/dL) menores de
Extremadamente alto	55	85	65	150
Muy alto	70	100	80	150
Alto	100	130	100	150
Moderado	100	*	*	150
Bajo	115	*	*	150

*Los valores no han sido establecidos.

¿Cuál es el significado clínico del fenotipo B de las LDL y la ApoB en la dislipidemia aterogénica?

Revisión de la evidencia

Existen dos fenotipos que explican el metabolismo de lípidos.

Fenotipo A. Los sujetos con éste tienen un metabolismo normal de todas las lipoproteínas, predominan las partículas de LDL grandes y lige-

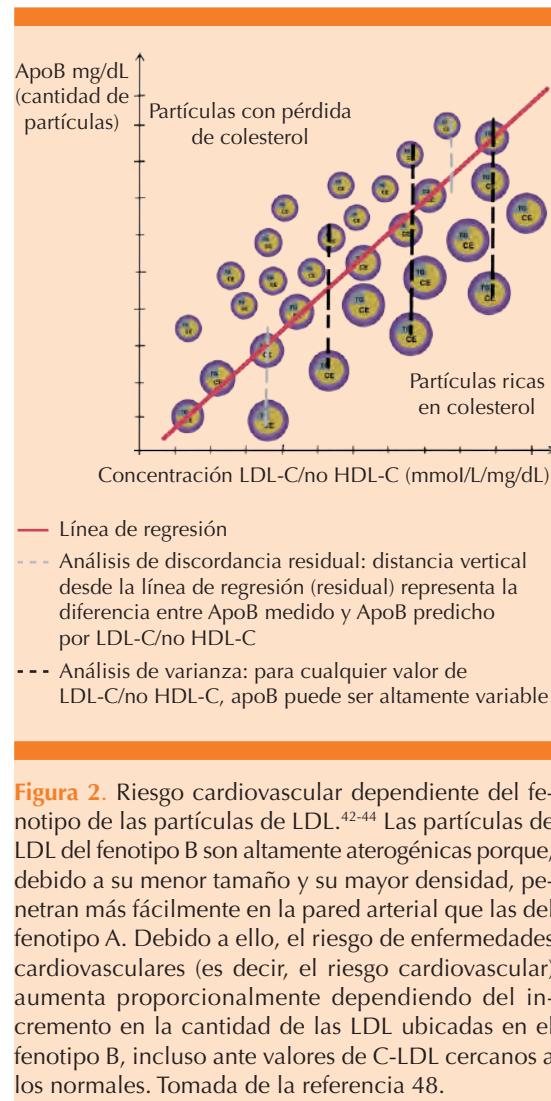
ras (que por su tamaño son más afines al receptor de LDL), HDL subtipo 2 y poca concentración de remanentes que se eliminan fácilmente por receptores hepáticos.^{34,35}

Fenotipo B. Es característico en pacientes con diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertrigliceridemia, obesidad, hígado graso y cualquier otra padecimiento asociado con resistencia a insulina. Se inicia con una sobreproducción de lipoproteínas ricas en triglicéridos en el hígado

e intestinos, lo que da lugar a un aumento de remanentes con composición lipídica anormal debido a un proceso de catabolismo alterado por disminución de actividad enzimática de la lipoproteínlipasa (LPL), aumento de actividad de lipasa hepática y remodelación, por aumento de actividad de la proteína de transferencia de esteres de colesterol (CETP).^{43,44} Estos eventos promueven su ingreso al subendotelio y favorecen una respuesta inflamatoria que permite la acumulación de células espumosas, que desencadenan el inicio de la placa de aterosclerótica.^{45,46}

La evidencia genética, epidemiológica, preclínica y clínica sugiere la relación causal entre las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus remanentes y los eventos coronarios agudos, vasculares cerebrales isquémicos y la estenosis valvular aórtica.⁴⁰ Esta composición lipídica anormal promueve, a su vez, la generación de partículas LDL predominantemente pequeñas y densas, altamente aterogénicas por ser fácilmente oxidables. El predominio de LDL del fenotipo B puede ocurrir, incluso, ante valores de C-LDL cercanos a la normalidad (100 mg/dL) (**Figura 2**).^{37,42,47,48} Además, estas LDL muestran una baja afinidad por los receptores LDL lo que dificulta su depuración; además, son más resistentes al estrés oxidativo, por lo que inducen un mayor estado inflamatorio.⁴³

El estudio epidemiológico de Austin y colaboradores, publicado en 1988, tomó como muestra una población de 230 pacientes con coronariopatía (109 con antecedentes de infarto de miocardio no fatal y 121 sin este historial). El análisis demostró que la coexistencia del fenotipo B de LDL se correlacionó con un riesgo triplicado para infarto de miocardio, independientemente de la edad, el sexo y el peso corporal. Los pacientes con fenotipo B de LDL y riesgo aumentado de infarto agudo de miocárdico mostraron, además, alteraciones lipídicas: cifras de C-HDL reducidas y concentraciones aumentadas de triglicéridos, VLDL e IDL.^{41,42}



¿Qué son los fibratos?, ¿cuál es su mecanismo de acción y su comportamiento farmacológico?, ¿qué tipos de fibratos existen?

Revisión de la evidencia

Los fibratos son derivados del ácido fíbrico que actúan como agonistas de los receptores PPAR- α



(receptores peroxisomales activadores de proliferación). Pertenecen a la super familia de los receptores nucleares. Su función es regular la actividad del ARN de transcripción e inhibir la expresión de Apo C3 que, a su vez, inhibe la lipoproteína lipasa endotelial responsable de la hidrólisis intravascular, disminuye las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL, IDL), las de colesterol total y de ApoB y promueve el transporte inverso de las HDL.⁴⁹⁻⁵¹

Estos efectos en el perfil lipídico reducen la inflamación, retrasan el avance del proceso de aterosclerosis y la aterogenidad asociadas con la dislipidemia aterogénica.⁵²

Los fibratos incrementan la síntesis de adiponectina y mejoran la sensibilidad a la insulina. Este efecto es especialmente importante en pacientes con síndrome metabólico o diabetes mellitus tipo 2.^{52,53,54}

Mecanismo de acción

Los fibratos se unen a los PPAR- α para activarlos y formar un complejo con el cofactor de transcripción de receptores de retinoides (complejo PPAR α -RXR); este cofactor interactúa con ciertos patrones secuenciales de ADN denominados elementos de respuesta proliferativa de peroxisomas (PPRE) en los sitios promotores de los genes blanco.^{51,55} **Figura 3**

El **Cuadro 5** resume los dos efectos más importantes de los fibratos: metabólicos y clínicos.^{49-51,56-60}

Los fibratos están indicados en el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia aislada e hiperlipidemias mixtas, incluida la dislipidemia aterogénica. La magnitud de los cambios en las apolipoproteínas depende de los valores basales de triglicéridos y C-HDL, aunque en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tiende a ser

menor y disminuir con el tiempo. En monoterapia o combinados con estatinas, los fibratos han demostrado eficacia hipolipemiante en los siguientes panoramas clínicos:^{13,47,61,62}

- Hipertrigliceridemia aislada.
- Dislipidemia mixta.
- Pacientes con estatinas u otros que logran la meta terapéutica de C-LDL y C-no-HDL pero que persisten con triglicéridos elevados por encima de 200 mg/dL y C-HDL menor de 30 mg/dL e índice LDL/HDL mayor de 5.
- Como monoterapia en pacientes con concentraciones de triglicéridos más o menos mayores de 500 mg/dL, para reducir el riesgo de pancreatitis.

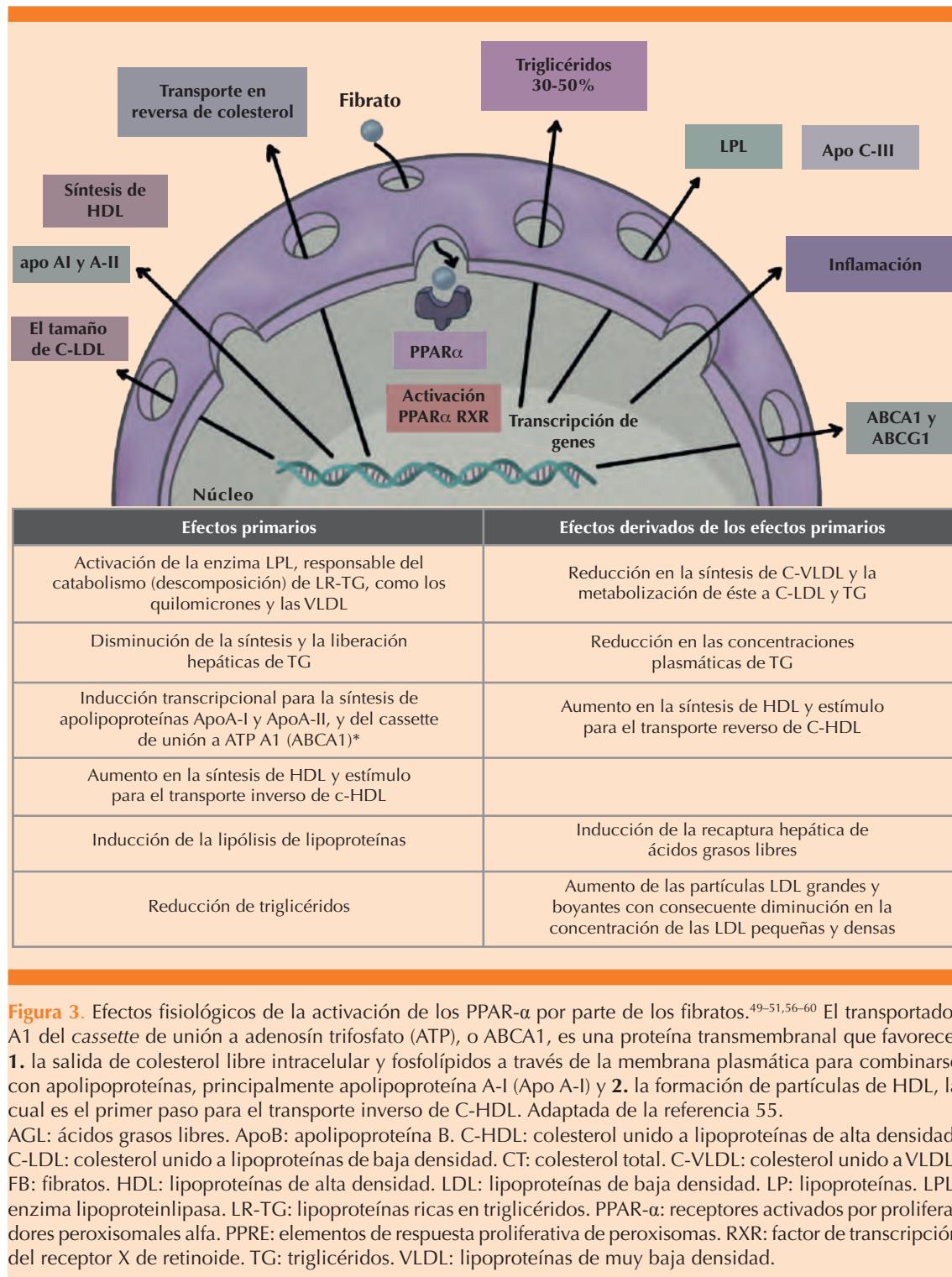
La interacción farmacológica más seria es la que ocurre entre el gemfibrozilo y las estatinas, debido a que ambos fármacos compiten por la OATP1B1 (fenómeno que no sucede con otros fibratos), esto incrementa el riesgo de miositis, miopatía y rabdomiolisis; por lo tanto, la coadministración de este fibrato con estatinas no se recomienda.^{13,47,62-66} **Cuadro 6**

En el **Cuadro 7** se exponen los fibratos disponibles en México y sus dosis.⁶⁷

En relación con los fibratos, ¿cuáles son los desenlaces de eventos cardiovasculares mayores y subrogados de los estudios clínicos?

Revisión de la evidencia

El primer fibrato disponible fue el clofibrato. En los desenlaces de ensayos clínicos logró demostrarse la disminución en la incidencia de enfermedad coronaria, en específico, del infarto agudo no-fatal de miocardio (en 20%); sin embargo, con el paso del tiempo su uso se



**Cuadro 5.** Efectos de los fibratos^{49,50,51,56-60}

Efectos metabólicos	Efectos clínicos
<ul style="list-style-type: none"> ↑ Lipólisis de lipoproteínas ricas en triglicéridos y remanentes ↑ Recaptura hepática de AGL ↓ Síntesis hepática de TG ↓ Concentraciones de CT y ApoB ↑ Remoción de las partículas de LDL pequeñas y densas (LDL del fenotipo B) ↑ Síntesis de HDL y estímulo para el transporte reverso de C-HDL desde las paredes arteriales hasta el hígado, con el consecuente aumento en la síntesis de C-HDL 	<ul style="list-style-type: none"> ↓ Inflamación, ↓ aterogenidad y ↓trombogenicidad comúnmente asociados con dislipidemia aterogénica e hipertrigliceridemia, predominio de LDL del fenotipo B y déficit de C-HDL. ↓ APOC3 e ↑ síntesis de adiponectina→mejora la sensibilidad a la insulina, lo cual es especialmente importante en pacientes con: <ul style="list-style-type: none"> Síndrome metabólico, en quienes es ostensible el déficit de adiponectina, además de que contribuye con la prevención de diabetes mellitus y mejora el metabolismo de las lipoproteínas. Dislipidemia aterogénica, puesto que en ellos se observan bajas concentraciones de adiponectina y resistencia a la insulina

AGL: ácidos grasos libres; TG: triglicéridos; CT: colesterol total; ApoB: apolipoproteína B; LDL: lipoproteínas de baja densidad, HDL: lipoproteínas de alta densidad; C-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, FB: fibratos.

Cuadro 6. Interacciones medicamentosas de los fibratos.^{13,47,62,63,65,66}

Interacciones de fibratos	Efecto	Precauciones
Anticoagulantes orales (warfarina, acenocumarol)	Aumento del efecto anticoagulante, riesgo de hemorragia	Disminuir la dosis del anticoagulante a un tercio al inicio del tratamiento y después ajustarla gradualmente en función del INR
Ciclosporina	Disminución reversible de la función renal, aumento de la creatinina sérica	Monitorear la función renal
Colchicina, daptomicina	Aumento del riesgo miotóxico, rabdomiolisis y/o neuropatía	Mayor riesgo en pacientes con insuficiencia renal Evitar combinación en medida de lo posible
Estatinas	Aumento del riesgo miotóxico	Se recomienda monitorear los valores de creatinfosfocinasa (CK) una vez evaluado el riesgo beneficio Factores que aumentan el riesgo: edad >70 años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, alcoholismo Mayor riesgo con gemfibrozilo Menor riesgo con fenofibrato y bezafibrato
Antidiabéticos orales	Aumento del efecto hipoglucemiente	Precaución especial con clofibrato Monitorear glucemia
Glitazonas	Reducción paradójica reversible del HDL	Monitorear el HDL

relacionó con aumento en la mortalidad por causas no cardiovasculares no especificadas en 11%, por lo que comenzó a retirársele del mercado en 1978.^{51,68}

La segunda generación de fibratos, constituida por el bezafibrato, fenofibrato y gemfibrozilo

demonstró eficacia en la modificación del perfil lipídico.^{58,64,69} En cuanto a los desenlaces subrogados, a partir de los datos expuestos en el **Cuadro 8** puede concluirse que:^{58,64,69,70}

- Las mayores reducciones en las concentraciones del colesterol total se obtienen

Cuadro 7. Fibratos disponibles en México⁶⁷

Fibrato	Presentaciones
Bezafibrato	200 mg 400 mg
Ciprofibrato	100 mg
	135 mg 160 mg 200 mg
Fenofibrato	600 mg 900 mg
Gemfibrozilo	

con fenofibrato ($\downarrow 12\%$) en comparación con gemfibrozilo ($\downarrow 9\%$) y con el bezafibrato ($\downarrow 4\%$).

- Las reducciones más significativas en las concentraciones del C-LDL se obtienen con fenofibrato ($\downarrow 7$ a 12%) en compa-

ración con gemfibrozilo ($\downarrow 2$ a 11%) y bezafibrato ($\downarrow 5\%$).

- La disminución en las concentraciones de triglicéridos es mayor con gemfibrozilo ($\downarrow 35$ a 48%) que con fenofibrato ($\downarrow 28$ a 30%) o bezafibrato ($\downarrow 20\%$).
- Los mayores aumentos en las concentraciones del C-HDL se obtienen con bezafibrato o con gemfibrozilo ($\uparrow 18\%$ en comparación con $\uparrow 11$ a 18%) que con fenofibrato ($\uparrow 5$ a 8%).

La información contenida en el **Cuadro 9** permite argumentar que en relación con los desenlaces clínicos:^{58,70-72 73,74}

- En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 o síndrome metabólico, el tratamiento

Cuadro 8. Principales desenlaces subrogados y clínicos relacionados con el uso de fibratos^{58,64,69,70,71} (continúa en la siguiente página)

Estudio (año de publicación), intervención	Pacientes	Desenlaces subrogados	Desenlaces clínicos
Bezafibrato			
Bezafibrato vs. placebo	<i>n</i> =3,090, con cardiopatía isquémica, CT: 180 a 250 mg/dL, TG \leq 300 mg/dL, y C-HDL \leq 45 mg/dL	En comparación con placebo, con bezafibrato: CT: $\downarrow 4\%$ C-LDL: $\downarrow 5\%$ TG: $\downarrow 20\%$ C-HDL: $\uparrow 18\%$	$\downarrow 9\%$ de eventos coronarios mayores con bezafibrato en la población total $\downarrow 13\%$ de IM no-fatal con bezafibrato en la población total $\downarrow 40\%$ de eventos coronarios mayores con bezafibrato en la población con TG \geq 200 mg/dL
Fenofibrato			
Estudio DAIS (2001), fenofibrato vs. placebo	<i>n</i> =418, con DM2, en riesgo de progresión de ateroma	En comparación con placebo, con fenofibrato: C-LDL: $\downarrow 7\%$ TG: $\downarrow 28\%$ C-HDL: $\uparrow 8\%$	En comparación con placebo, con fenofibrato: $\downarrow 40\%$ de progresión del diámetro luminal mínimo $\downarrow 42\%$ de progresión en el diámetro promedio de las lesiones estenóticas $\downarrow 25\%$ de progresión en el diámetro segmentario promedio
Estudio FIELD (2005), fenofibrato vs. placebo	<i>n</i> =9,795, con DM2 ($>80\%$ de ellos con SM, $>75\%$ en prevención primaria)	En comparación con placebo, con fenofibrato: CT: $\downarrow 12\%$ C-LDL: $\downarrow 12\%$ TG: $\downarrow 30\%$ C-HDL: $\uparrow 5\%$	En comparación con placebo, con fenofibrato: $\downarrow 24\%$ de IM no-fatales $\downarrow 78\%$ de ECV en pacientes con IM silente previo

**Cuadro 8.** Principales desenlaces subrogados y clínicos relacionados con el uso de fibratos^{58,64,69,70,71} (continuación)

Estudio (año de publicación), intervención	Pacientes	Desenlaces subrogados	Desenlaces clínicos
Gemfibrozilo			
Zambón et al (1994), gemfibrozilo vs. lovastatina	n=30, con hiperlipidemia familiar combinada	CT: ↓23% (lovastatina) vs. ↓9% (gemfibrozilo) C-LDL: ↓28% (lovastatina) vs. ↓2% (gemfibrozilo) TG: ↓48% (gemfibrozilo) vs. ↓0% (lovastatina) VLDL: ↓50% (gemfibrozilo) vs. ↓0% (lovastatina) C-HDL: ↑18% (gemfibrozilo) vs. ↑4% (lovastatina)	Lovastatina es más eficaz que gemfibrozilo para reducir el CT y el C-LDL Sin embargo, gemfibrozilo es superior a lovastatina para aumentar el C-HDL y reducir las lipoproteínas ricas en TG
Helsinki Heart Study (1987), gemfibrozilo vs. placebo	n=4,081, con dislipidemia primaria (c-no-HDL >200 mg/dL), asintomáticos y sin antecedentes cardiovasculares	En comparación con placebo, con gemfibrozilo: C-LDL: ↓11% TG: ↓35% C-HDL: ↑11%	↓34% eventos coronarios con gemfibrozilo ↓37% IM no-fatal con gemfibrozilo A cinco años: 27.3 eventos coronarios por cada 1,000 pacientes con gemfibrozilo vs. 41.4 por cada 1,000 con placebo

ECV: enfermedad cardiovascular. C-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad. C-no-HDL: colesterol no-HDL. CT: colesterol total. DM2: diabetes mellitus tipo 2. IM: infarto del miocardio. SM: síndrome metabólico. TG: triglicéridos. VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

Cuadro 9. Mecanismos propuestos y efectos pleiotrópicos de los fibratos asociados con la prevención de eventos cardiovasculares^{73,74}

Mecanismo	Efecto pleiotrópico
Activación de PPARα	Regular la hipertrofia de los cardiomioscitos
Inhibición del estrés oxidativo en el retículo endoplásmico	Protección contra la lesión causada por la isquemia y la posterior reperfusión en el tejido cardiaco
Disminución de la fibrosis renal	Efecto benéfico contra hipertensión

con fenofibrato reduce, significativamente, el avance de la aterosclerosis y la prevalencia de infarto no-fatal de miocardio (↓24%), y la prevalencia de enfermedad cardiovascular en pacientes con infarto de miocardio silente previo (↓78%).

- En pacientes con dislipidemia e historial de cardiopatía isquémica, el tratamiento con bezafibrato puede reducir (↓13%) la incidencia de infarto de miocardio
- En pacientes con valores basales de C-no-HDL mayores de 200 mg/dL y sin antecedentes cardiovasculares, el tratamiento con gemfibrozilo se relaciona con

no-fatal, y la de eventos coronarios mayores en forma dependiente de la trigliceridemia basal (↓9% ante valores de triglicéridos ≤ 200 mg/dL, y ↓40% ante concentraciones plasmáticas de triglicéridos ≥ 200 mg/dL).

- En pacientes con valores basales de C-no-HDL mayores de 200 mg/dL y sin antecedentes cardiovasculares, el tratamiento con gemfibrozilo se relaciona con

reducción en la incidencia de eventos coronarios e infarto no-fatal del miocardio (respectivamente, ↓34 y ↓37%).

Recomendación

- ✓ La evidencia mostrada sugiere que el alto riesgo cardiovascular de la dislipidemia aterogénica y el riesgo residual persistente, a pesar de lograr objetivos terapéuticos del C-LDL, podrían disminuir con la indicación de esta clase terapéutica.

¿Cuáles son las evidencias de la indicación de los fibratos a pacientes con dislipidemia aterogénica?

Revisión de la evidencia

Dislipidemia aterogénica y riesgo cardiovascular

Si bien es cierto que las concentraciones elevadas de colesterol tienen una relación lineal con la atherosclerosis, la dislipidemia caracterizada por una elevación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (VLDL, IDL), con expresión del fenotipo B (LDL pequeñas y densas), y con un mayor cantidad de ApoB, aceleran la enfermedad vascular aterosclerótica. En concordancia con las guías de práctica clínica mexicanas se recomienda, como parte de la evaluación del riesgo, la determinación de la ApoB y, de no ser posible, evaluar el C-no-HDL que incluye, además del LDL a los remanentes ricos en colesterol.^{5,75,76,77}

Metas del tratamiento de la dislipidemia aterogénica

Debido a que el C-no-HDL tiene un mayor valor predictivo, su valor calculado no debería exceder los 130 mg/dL en individuos con alto riesgo en ausencia de enfermedad cardiovascular en un primer paso y, después, llegar a la mitad menos de 100 mg/dL y menos de 100 mg/dL en sujetos con muy alto riesgo cardiovascular: enfermedad

vascular aterosclerosa, diabetes mellitus con daño a órgano blanco, enfermedad renal crónica grado 4 o probabilidad de evento cardiovascular en la escala GLOBORISK entre 30 y 39%, para finalmente llegar a la meta de menos de 85 mg/dL.^{5,77} **Figura 4**

Ensayos clínicos con fibratos en dislipidemia aterogénica

A los efectos farmacológicos de los fibratos descritos en un apartado previo, se pueden agregar los efectos pleiotrópicos.^{76,77,78} **Cuadro 9**

Hay aceptación universal de que los fibratos asociados con una estatina en dislipidemia aterogénica pueden ser una estrategia útil para retardar el avance y complicaciones de la enfermedad aterosclerótica.⁷⁸

Fibratos en prevención de eventos cardiovasculares

En la prevención de eventos cardiovasculares los fibratos y, en particular el fenofibrato, por sus efectos pleiotrópicos podrían tener participación en la disminución de eventos vasculares mayores.^{75,79-81} **Cuadro 10**

Recomendación

- ✓ *El riesgo metabólico residual (riesgo de nuevos eventos a pesar de obtener niveles de objetivos terapéuticos de C-LDL), puede reducirse al disminuir las lipoproteínas ricas en triglicéridos.⁸²*

¿Cuáles son las indicaciones de los fibratos en la diabetes mellitus?

Revisión de la evidencia

El primer estudio epidemiológico publicado en 1998 elaborado por la Universidad de Texas en San Antonio en conjunto con la Universidad de

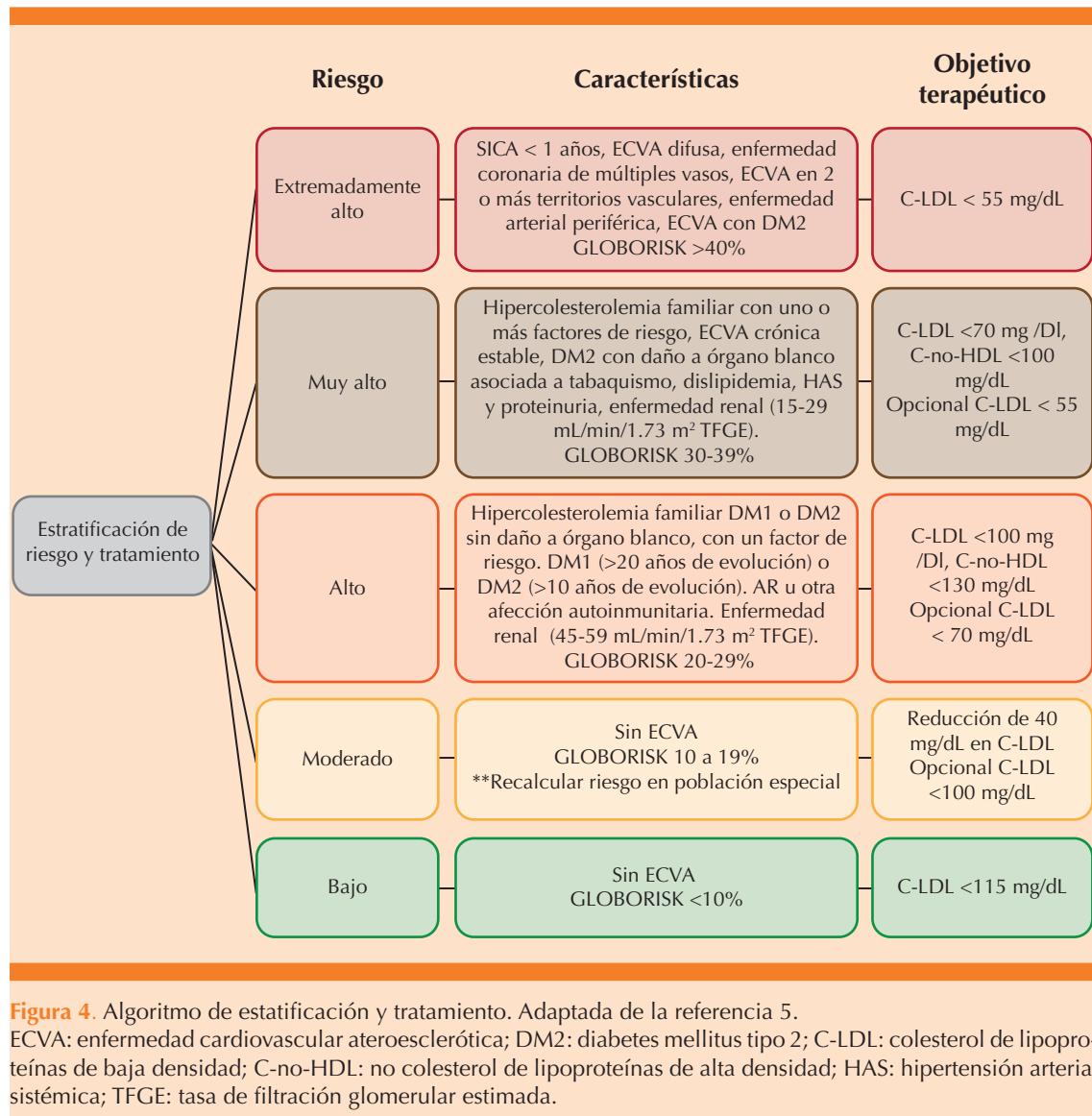


Figura 4. Algoritmo de estatificación y tratamiento. Adaptada de la referencia 5.

ECVA: enfermedad cardiovascular ateroesclerótica; DM2: diabetes mellitus tipo 2; C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; C-no-HDL: no colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HAS: hipertensión arterial sistémica; TFG: tasa de filtración glomerular estimada.

Kuopio en Finlandia, observó en un periodo de seguimiento de ocho años que la mortalidad cardiovascular fue la misma en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad coronaria sin diabetes; desde entonces se aceptó el concepto que la diabetes mellitus tipo 2 es un equivalente de riesgo a la enfermedad coronaria de origen aterosclerótico. Adicionalmente, este

estudio evidencia que el pronóstico era muy sombrío de coexistir la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad coronaria.^{64,83,84} **Figura 5**

Hace poco se comprobaron estos hallazgos. El estudio de colaboración en factores de riesgo emergentes, publicado en 2015, sugiere una razón de riesgo para diabetes de 1.9, de en-

Cuadro 10. Evidencia del uso de fibratos en la dislipidemia aterogénica (recopilación de metanálisis)^{75,80,81}

Estudio	N	Resultados	Efectos adversos	Otros
Jun 2010 “Efectos de los fibratos en los desenlaces cardiovasculares: revisión sistemática y metaanálisis”	45,058 pacientes. Terapia sólo con fibratos en prevención primaria y secundaria	<ul style="list-style-type: none"> • 10% reducción de eventos cardiovasculares mayores (infarto del miocardio o evento cerebral vascular) (CI 95% RR 0-18) ($p=0.048$) • 13% reducción de eventos coronarios (RR 7-19) ($p<0.0001$). • Sin efecto en mortalidad cardiovascular o por cualquier causa 	Los eventos adversos graves no estuvieron incrementados por los fibratos (17,413 participantes, 225 eventos; HR 1.21, 0.91-1.61; $p=0.19$), aunque los incrementos en la creatinina sérica fueron comunes (1.99, 1.46-2.70)	La magnitud del efecto benéfico es proporcional a la disminución de los triglicéridos ($p = .026$)
Lee 2011 “Eficacia de los fibratos sobre la reducción del riesgo cardiovascular en personas con dislipidemia aterogénica: un metanálisis”	15, 000 con dislipidemia aterogénica	<p>En pacientes con hipertrigliceridemia, en este estudio clínico la terapia con fibratos comparada contra placebo se asoció con una reducción del riesgo vascular de 16 a 29% (infarto del miocardio fatal, evento cerebral vascular no fatal y muerte vascular).</p> <p>En población con nivel de C-HDL bajo (<40 mg/dL), los fibratos mostraron una reducción del riesgo de 16%.</p>		El efecto del tratamiento fue mayor en un subgrupo de 5068 sujetos con triglicéridos >200 mg/dL y C-HDL <40 mg/dL, con mayor reducción del riesgo cardiovascular (RR 0.71; IC de 95 %: 0.62 a 0.82; $p < 0.001$).
Brea 2018 “Los fibratos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular”	16,135 pacientes Fibratos vs. placebo Fibratos vs. otros hipolipemiantes	<p>Reducción de 16% del riesgo combinado muerte por enfermedad cardiovascular, infarto no fatal del miocardio o enfermedad isquémica cerebral no fatal, RR de 0.84 con IC 95% de 0.74-0.96. (NNT: 112) y disminución de morbilidad y mortalidad coronaria 21% RR de 0.79 y el IC 95% de 0.68-0.92. (NNT: 125).</p> <p>Sin efecto en mortalidad global por cualquier causa</p>	Vs. placebo, incrementa la creatinina sérica, RR 1.88 e IC 95% 1.65-2.15).	

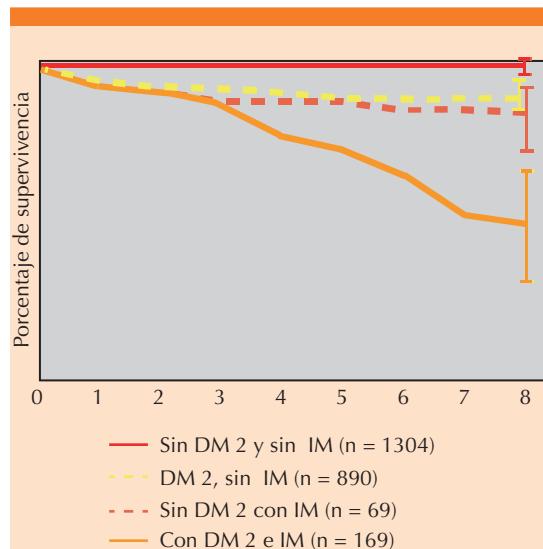


Figura 5. Mortalidad por enfermedad coronaria en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2) con y sin infarto de miocardio (IM) previo. Adaptada de la referencia 84.

fermedad coronaria de 2.0 y de enfermedad vascular cerebral de 2.1. La asociación de enfermedad vascular aterosclerótica y diabetes mellitus tipo 2 tuvo una razón de riesgo de 3.7. La asociación de enfermedad vascular aterosclerótica en dos lechos vasculares (por ejemplo, coronarios o cerebrales) o enfermedad vascular periférica, más diabetes mellitus de 6.9 permite concluir que la mortalidad cardiovascular en sujetos con diabetes mellitus se duplica y, de nuevo, es exponencial en afectación de dos lechos vasculares. Por lo tanto, puede inferirse que las complicaciones vasculares en pacientes con diabetes mellitus tienen un pronóstico desfavorable, por lo que el control metabólico en la reducción de lípidos y de manera particular de la dislipidemia aterogénica, es prioritario.^{64,83-86}

Figura 6

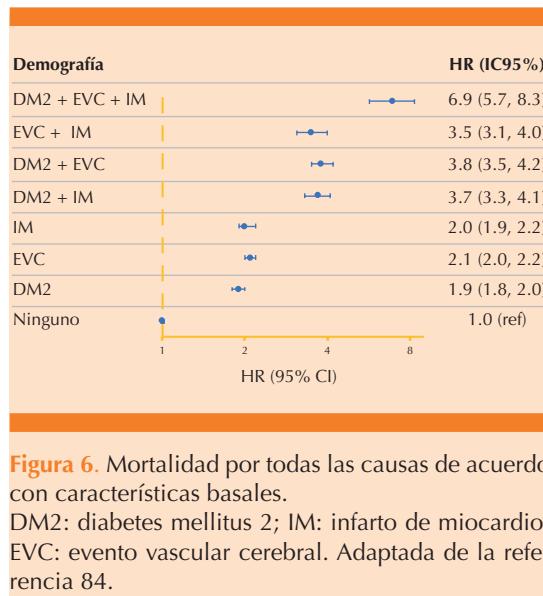


Figura 6. Mortalidad por todas las causas de acuerdo con características basales.

DM2: diabetes mellitus 2; IM: infarto de miocardio; EVC: evento vascular cerebral. Adaptada de la referencia 84.

Si bien el objetivo principal en el tratamiento de la dislipidemia es la reducción intensiva del C-LDL y del C-no-HDL, las Guías de práctica clínica mexicanas para la dislipidemia y la aterosclerosis establecen como objetivo secundario la reducción del C-no-HDL a menos de 130 mg/dL (paso 1) en ausencia de enfermedad coronaria, y a menos de 100 mg/dL (paso 2) si se asocia con enfermedad coronaria y las condiciones del paciente lo permiten. El objetivo primordial debiera encaminarse a disminuir la ApoB, que incluye las lipoproteínas ricas en triglicéridos.^{87,88,89}

Recomendación

- ✓ En pacientes con dislipidemia aterogénica y diabetes mellitus tipo 2, la asociación de estatinas y fibratos disminuye el riesgo cardiovascular y favorece el control integral de los factores de riesgo y los cambios en el estilo de vida.^{89,90} **Cuadro 11**

Cuadro 11. Objetivos en el control integral de factores de riesgo para la prevención cardiovascular^{89,90}

Variable	Objetivo
Dieta	La alimentación debe ser dieta baja en grasas saturadas, baja en carbohidratos y alta en vegetales, fruta, cereales de grano entero, lentejas y pescado
Actividad física	Ejercicio físico de 2.5 a 5 horas por semana o de 30 a 60 minutos cinco días por semana
Peso corporal	Mantener un IMC entre 20 y 25 kg/m ² y circunferencia abdominal < 94 cm en hombres y < 80 cm en mujeres
Presión arterial	Mantener una cifra < 140/90 mmHg en población general y < 130/80 mmHg en pacientes con diabetes mellitus
Tabaquismo	Suspensión de la exposición al humo del tabaco
HbA1c	< 7.0 %

¿Cuáles son los efectos de los fibratos en la microvasculatura de la retina?

Revisión de la evidencia

Fisiopatología de la retinopatía y metabolismo de lípidos

El flujo sanguíneo en la retina está regulado por un equilibrio entre los factores proangiogénicos y antiangiogénicos. La hipoxia, la isquemia o la inflamación de la retina pueden alterar este equilibrio y provocar una neovascularización patológica. Las afecciones metabólicas tienen una repercusión significativa en la estructura y función de la circulación sanguínea en la retina.^{91,92}

Está demostrado que, a largo plazo, la diabetes tipo 2 y la hipertensión se asocian con signos patológicos en la microvasculatura retiniana. En tales casos, la disfunción y la inflamación podrían desempeñar un papel importante en la causa de diferentes alteraciones microvasculares.^{91,92}

En relación específica a la dislipidemia y la patología retiniana, la asociación entre las concentraciones de lípidos circulantes y la patología en la microvasculatura de la retina se estableció hace más de 70 años.⁹³ Los estudios poblaciona-

les y datos observacionales de ensayos clínicos demostraron que las concentraciones elevadas de colesterol total, triglicéridos y colesterol de lipoproteínas de baja densidad duplicaban el riesgo de exudado retiniano duro y edema macular, en comparación con quienes tienen concentraciones normales de lípidos.⁹⁴

La hipercolesterolemia se asocia con disfunción microvascular retiniana significativa, evidenciada por la reducción en la dilatación de las arteriolas retinianas inducida por el parpadeo.⁹⁵

La diabetes mellitus 2 se asocia con un mayor riesgo de complicaciones micro y macrovasculares. Además de la hiperglucemia, recientemente se ha propuesto que los lípidos y las lipoproteínas contribuyen a la patogénesis de la retinopatía diabética.^{91,96,97} **Figura 7**

Evidencia de la asociación entre dislipidemia y retinopatía

Está reportado que la Apo A1, la ApoB y la proporción de ApoB-ApoA1 se asociaron de manera significativa e independiente con la retinopatía diabética y su gravedad (**Cuadro 12**);^{96,97,98} esto debido a que la ApoB se asocia con lipoproteínas proinflamatorias y la Apo A1 puede reforzar la reactividad endotelial en pequeñas arterias periféricas.^{98,99}

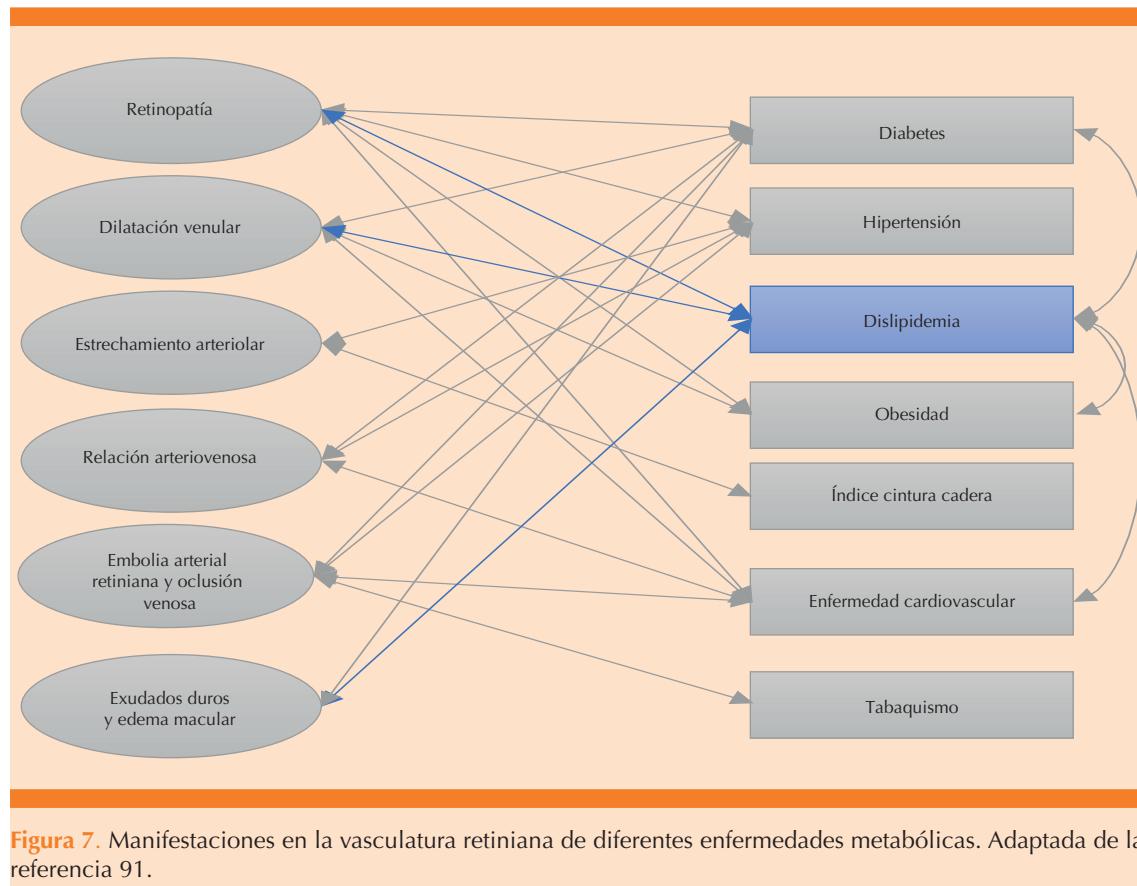


Figura 7. Manifestaciones en la vasculatura retiniana de diferentes enfermedades metabólicas. Adaptada de la referencia 91.

Ventajas del tratamiento con fibratos

Las opciones terapéuticas para las complicaciones microvasculares son escasas en comparación con las disponibles para las complicaciones macrovasculares.⁹⁷ Gran parte de los ensayos con fármacos hipolipemiantes se han diseñado como ensayos de riesgo cardiovascular global para evaluar las complicaciones microvasculares, incluida la retinopatía diabética, como resultados secundarios o terciarios.⁹⁶

El tratamiento con estatinas no parece alterar, significativamente, el curso de la retinopatía diabética. En dos grandes ensayos clínicos aleatorizados se demostró que el fenofibrato tiene un efecto benéfico en la reducción del avance de la retinopatía diabética (**Cuadro 13**). Se ha

planteado que el efecto puede ser independiente de su efecto en la dislipidemia porque no se ha establecido relación entre la reducción de las concentraciones de triglicéridos y la retinopatía, por lo que se sugiere una acción intrarretinal de los fibratos.^{94,96,100,101}

Posibles mecanismos

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar los posibles efectos de los fibratos en la microvasculatura de la retina. En estudios efectuados en modelos animales se han demostrado acciones vasodilatadoras, antiinflamatorias y antiapoptóticas, así como la reducción de la permeabilidad en células endoteliales de la retina cultivadas en condiciones de hiperglucemia. En estos modelos también se ha observado que

Cuadro 12. Compilación de estudios que han establecido la relación entre la dislipidemia y la retinopatía^{96,97,98}

Estudio	Hallazgos
Ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT)/cohorte de epidemiología de las intervenciones y complicaciones de la diabetes (EDIC)	<ul style="list-style-type: none"> La gravedad de la retinopatía se asoció: Positivamente con VLDL pequeñas y medianas. Negativamente con el tamaño de VLDL. En varones, la retinopatía se asoció: <ul style="list-style-type: none"> Positivamente con LDL pequeñas, concentración de partículas de LDL, concentración de ApoB y HDL pequeñas. Negativamente con LDL grandes, tamaño de LDL, HDL grande y tamaño de HDL.
Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS)	<ul style="list-style-type: none"> Las concentraciones más altas de lípidos séricos se asocian con un mayor riesgo de desarrollo de exudados duros en la mácula y pérdida de la visión
Ánálisis transversal del estudio epidemiológico en Wisconsin sobre la retinopatía diabética	<ul style="list-style-type: none"> Se encontró asociación entre las concentraciones de colesterol total y la gravedad de los exudados duros en un subconjunto de 299 pacientes En un seguimiento a 30 años de 903 pacientes, se concluyó que el colesterol total y el HDL tuvieron un impacto modesto en la retinopatía
Estudio de epidemiología en Pittsburgh de las complicaciones de la diabetes (EDC)	<ul style="list-style-type: none"> Los triglicéridos séricos y el LDL fueron factores predictivos para complicaciones microvasculares como la retinopatía

Cuadro 13. Estudios que evaluaron el efecto del tratamiento con fenofibrato sobre la retinopatía^{94,96,100,101}

Estudio	Hallazgos
FIELD	Subestudio en 1,012 pacientes tratados con fenofibrato, mostró: <ul style="list-style-type: none"> Menor proporción de progresión de la retinopatía comparado contra placebo En el grupo con retinopatía preexistente: reducción de la frecuencia de la fotoocoagulación con láser en 30 y 31% para la retinopatía proliferativa y el edema macular diabético, respectivamente.
ACCORD-Eye	Un subgrupo de 2,856 participantes con tratamiento preexistente con simvastatina fue asignado al azar a fenofibrato vs. placebo, mostrando: <ul style="list-style-type: none"> Reducción de progresión de la retinopatía después de cuatro años en aquellos que recibieron fenofibrato y simvastatina (6.5%) vs. placebo y simvastatina (10.2%), (OR, 0.60; IC de 95%, 0.42–0.87; p = 0.006)
MacuFen	En pacientes con diabetes tipo 2 con edema macular (n= 5,835) que no requirieron fotoocoagulación inmediata ni tratamiento intraocular y concentraciones de triglicéridos entre 89 y 500 mg/dL documentadas al inicio o en los tres meses anteriores: <ul style="list-style-type: none"> El tratamiento con fibratos no mostró diferencias significativas entre grupos en el porcentaje de ojos que mejoraron o empeoraron (mejoría de 14 vs. 11% en los grupos de fenofibrato y placebo, respectivamente; empeoramiento de 5 vs. 11%, respectivamente; p = 0.228)
Diabetic Eye Screening (DES) program-Scotland	Pacientes con diabetes (n=1,151) sin retinopatía ni maculopatía fueron asignados a recibir 145 mg/día de fenofibrato o placebo. En el grupo de fenofibrato en comparación con el grupo de placebo: <ul style="list-style-type: none"> Las frecuencias para cualquier progresión de retinopatía o maculopatía fueron 185 (32.1%) vs. 231 (40.2%); RR, 0.74 (IC 95%, 0.61 a 0.90) y para el desarrollo de edema macular 22 (3.8%) vs. a 43 (7.5%); RR, 0.50 (IC 95%, 0.30 a 0.84) No hubo efecto en la función visual, la calidad de vida o la agudeza visual.

los fibratos pueden preservar la integridad de la barrera hematorretiniana exterior, disminuir la acelularidad capilar de la retina y prevenir la pérdida de pericitos. Sin embargo, hasta

ahora, en estudios con seres humanos solo se ha demostrado de manera concluyente que los fibratos tienen un efecto neuroprotector y antiangiogénico.^{94,102,103}



Recomendaciones

- ✓ En los estudios más relevantes de los efectos de los fibratos en la retina no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevención de la retinopatía diabética pero sí destacó una repercusión positiva en pacientes que ya tenían retinopatía diabética (en cualquier estadio) y fueron tratados con fibratos. En este subgrupo se evidenció una menor necesidad de tratamiento oftalmológico (que se indica en la fase proliferativa).
- ✓ Estos hallazgos sugieren la eficacia de los fibratos en la reducción del avance de la retinopatía en pacientes que ya padecen esta afección ocular.
- ✓ En algunos países del primer mundo se ha incorporado la indicación de fibratos como parte integral del tratamiento para la retinopatía.

¿Hay algún beneficio renal con el consumo de fibratos?

Revisión de la evidencia

La dislipidemia y el riñón

La dislipidemia predispone a la enfermedad cardiovascular y a la enfermedad renal crónica. Al parecer, la dislipidemia daña al riñón por un proceso similar a la aterosclerosis: la acumulación de lípidos en el riñón desencadena la activación y proliferación de células mesangiales glomerulares, que conducen a la generación de quimiocinas que fomentan la incorporación de monocitos al mesangio y su conversión en macrófagos que, a su vez, se convierten en células espumosas que generan factores de crecimiento y quimiotácticos.¹⁰⁴

Pacientes sin enfermedad renal crónica

El efecto de los fibratos en el riñón se ha estudiado en modelos experimentales con fenofibrato y se ha encontrado que tienen el potencial de atenuar la fibrosis tubulointersticial y la inflamación renal mediante la supresión de las vías de señalización de NFκB y TGFβ1/Smad3 (vía que media la fibrosis y la inflamación renal).^{105,106}

Una de las observaciones clínicas del perfil de seguridad de los fibratos en el riñón es que pueden inducir un aumento de la creatinina hasta en 14% en comparación placebo, sin significado clínico.¹⁰⁵

En individuos con función renal normal:

- El tratamiento a corto plazo con fibratos podría modificar la tasa de filtración glomerular en 20% de los pacientes.^{79,106}
- Se recomienda llevar a cabo un seguimiento de la creatinina sérica, sin suspender el tratamiento.¹⁰⁷
- Las concentraciones elevadas de creatinina sérica pueden ser causados por:^{105,106}
 - Disminución en la depuración de creatinina.
 - Aumento en la producción endógena, quizás por el músculo.

Pacientes con enfermedad renal crónica establecida

Dislipidemia y enfermedad renal crónica

Los pacientes con enfermedad renal crónica, incluso en hemodiálisis, no muestran concentraciones altas de c-LDL, excepto quienes padecen

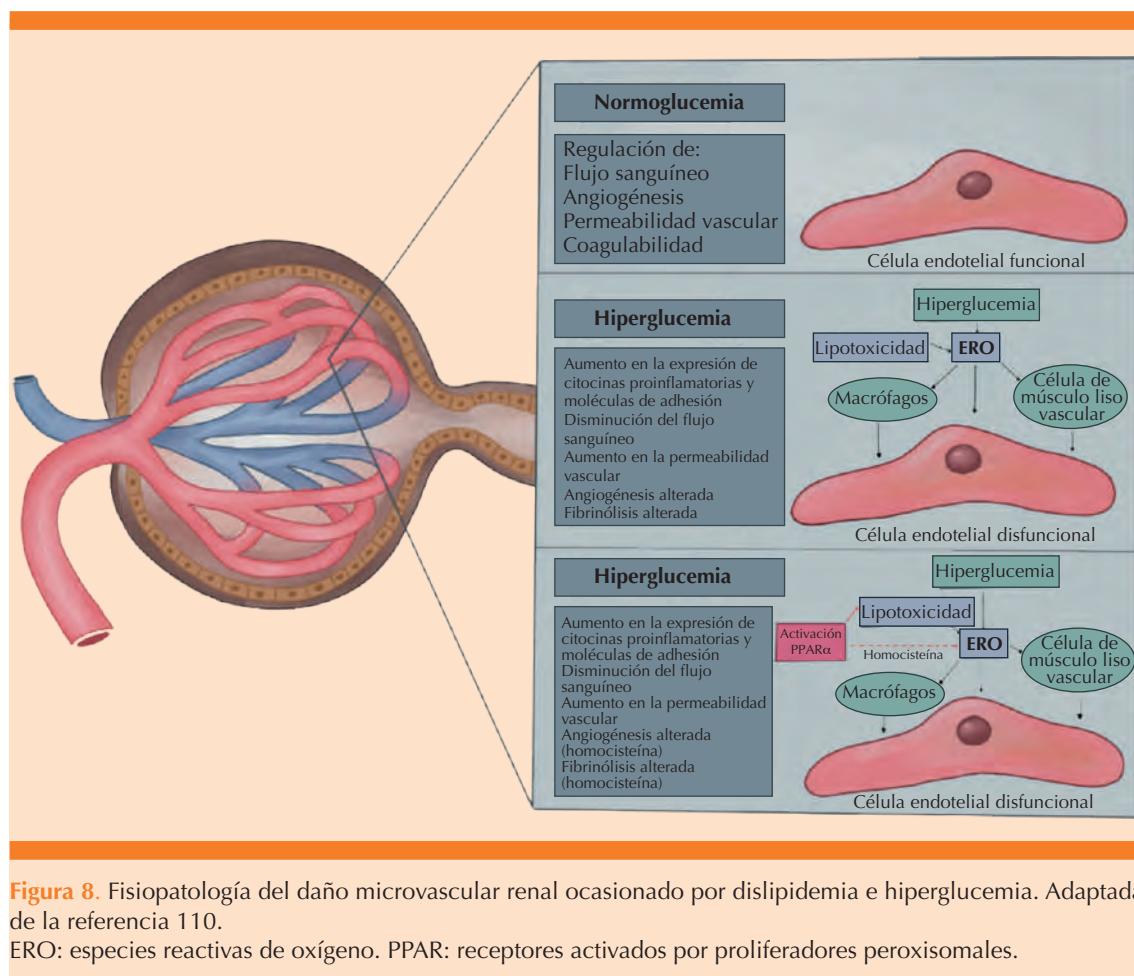
síndrome nefrótico. Por lo general, están acompañados de un aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y una disminución en el C-HDL.^{108,109} Gran parte de los fibratos convencionales, a excepción del pemafibroato, se eliminan en la orina.¹⁰⁸

La integridad del endotelio se ve interrumpida en pacientes con enfermedad microvascular. Hay datos que demuestran que los procesos regulados por PPAR α , como la angiogénesis, apoptosis, inflamación, metabolismo de prostaglandinas y lípidos están relacionados con el daño microvascular. Por lo tanto, PPAR α podría ser un regulador crítico de la homeostasis microvascular.¹¹⁰ **Figura 8**

A partir de estudios *in vitro* y modelos animales preclínicos *in vivo* se sabe que la activación de PPAR protege a los podocitos renales de lesiones y reduce la proteinuria y las enfermedades glomerulares.¹¹¹ Por ello se ha sugerido al pemafibroato como opción de tratamiento en estos pacientes debido a que se metaboliza, principalmente, en el hígado y se excreta, casi en su totalidad, a través de este órgano, con solo 14.5% de excreción en la orina.¹⁰⁸

Pacientes con nefropatía diabética

De acuerdo con datos mundiales y nacionales, la nefropatía diabética es la principal causa de enfermedad renal crónica.¹¹²





El control del colesterol nunca ha tenido un papel destacado en la desaceleración del avance de la enfermedad renal crónica, a pesar de ser relevante para la reducción del riesgo cardiovascular: la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. Un gran metanálisis sugirió que la reducción de las concentraciones de C-LDL disminuye el riesgo cardiovascular en pacientes con nefropatía en etapas 1 a 4.¹¹³ Además, en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia se recomendaría el tratamiento con fibratos para proteger el riñón de la lesión renal inducida por la diabetes.¹⁰⁷

Potenciales beneficios de los fibratos en pacientes con nefropatía

Los resultados del análisis *post hoc* han proporcionado indicios alentadores de la indicación de fibratos a pacientes con la nefropatía:

La activación de PPAR- α podría enlentecer el avance de la nefropatía diabética a través de mecanismos relacionados y no relacionados con los lípidos.¹¹⁴

- A largo plazo, se sugirió un efecto renoprotector del tratamiento con fenofibrato basado en los hallazgos de un retraso en el avance de la albuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato en comparación con placebo, tanto en el Estudio de Intervención de Diabetes y Aterosclerosis como en el Estudio de Intervención de Fenofibrato en la Reducción de Eventos en Diabetes, donde también mostró que había menos pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en el grupo de fenofibrato en comparación con el grupo de placebo.^{79,106}
- En el estudio ACCORD (Acción para Controlar el Riesgo Cardiovascular en Dia-

betes) se observó una menor incidencia de micro y macroalbuminuria en el grupo de fenofibrato.^{106,113}

- En un modelo experimental de nefropatía diabética se demostró que el tratamiento con fenofibrato mejoró la función renal mediante la inhibición de la apoptosis, además de la supresión del estrés oxidativo y la atenuación de la inflamación. El fenofibrato tiene una acción pleiotrópica renoprotectora en ratas diabéticas.⁷⁹
- Un ensayo controlado, con asignación al azar, relacionado con el fenofibrato en un grupo de pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular estimada, 30 a 59, 60 a 89 y $\geq 90 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) mostró eficacia (reducción por muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y revascularización coronaria-carotídea).¹¹⁵

Nefroesclerosis hipertensiva

La hipertensión es la segunda causa principal de enfermedad renal crónica: representa cerca del 30% de todos los casos. La hipertensión, en sí misma, es perjudicial para la vasculatura renal al inducir lesiones por distensión de la íntima, la lámina elástica y los miocitos. Estudios experimentales *in vivo* sugirieron que el fenofibrato es protector contra la nefropatía hipertensiva. Los efectos antiinflamatorios y antioxidantes del fenofibrato también pueden ser relevantes en la nefroesclerosis hipertensiva.¹⁰⁴

Además, se ha demostrado que el fenofibrato protege al riñón de la lesión renal hipertensiva en ratas espontáneamente hipertensas, mediante la inhibición de la inflamación y la fibrosis renal a través de la supresión del estrés oxidativo renal y la actividad de MAPK.⁷⁹

Recomendaciones

- ✓ Los fibratos podrían no tener efectos adversos en el riñón. No obstante, se sugiere supervisar de cerca las concentraciones sanguíneas de creatinina, sobre todo en pacientes con riesgo elevado. Si esas concentraciones aumentan en más del 30%, podría ser necesario suspender el tratamiento.^{116,117} **Cuadro 14**
- ✓ A pesar de los beneficios prometedores, la implementación de ensayos controlados y aleatorizados permitirá una evaluación más precisa de la eficacia y seguridad de los fibratos en pacientes con nefropatía.

¿La progresión de la disfunción metabólica asociada con esteatosis hepática podría disminuirse con fibratos?

Revisión de la evidencia

Fisiopatología de la esteatosis hepática

La esteatosis hepática se caracteriza por la excesiva acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos como consecuencia del desequilibrio entre la síntesis y el catabolismo de las lipoproteínas VLDL, IDL. La esteatosis hepática es un concepto amplio que abarca desde la

acumulación de grasa en el hígado hasta la esteatohepatitis (NASH). Esta afección se caracteriza por la coexistencia de 5% de grasa en el hígado, con inflamación y daño en los hepatocitos, ya sea con o sin fibrosis hepática; todo ello en ausencia o con cantidades mínimas de consumo de alcohol. En el año 2020, un grupo de expertos propuso este nuevo enfoque para destacar la influencia de los factores cardiometaabólicos en el inicio y avance de la enfermedad.^{118,119}

Los factores relacionados con la enfermedad del hígado graso asociados con disfunción metabólica y avance de la misma están relacionadas con la resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemias, obesidad, hipertensión arterial e hipopituitarismo; así como con factores ambientales: dieta hipercalórica y, por último, con factores genéticos como la alteración en el gen PNPLA3, que tiene una pérdida de función de la lipoproteína lipasa.^{118,119}

El principal factor patogénico es la sobrenutrición, la expansión de los depósitos del tejido adiposo, la infiltración de macrófagos y el estado proinflamatorio de la resistencia a la insulina. La lipólisis inadecuada tiene como consecuencia una producción excesiva de ácidos grasos al hígado, lo que aunado a un incremento en la lipogénesis sobrepasa la capacidad metabólica del hígado.^{120,121}

Cuadro 14. Evidencia de la indicación de fibratos de acuerdo con el estadio de la enfermedad renal crónica^{116,117}

Tipo de fibrato	Estadio de enfermedad renal crónica según la KDIGO					
	1	2	3a	3b	4	5
Más de 90, daño renal con TFG normal	60 a 89, daño renal con leve disminución de la TFG	45 a 59, ligera a moderadamente disminuida	30 a 44, moderada a severamente disminuida	15 a 29, reducción severa de la TFG	Menos de 15, insuficiencia renal	
Fenofibrato	96 mg	96 mg	48 mg	48 mg	Evitar	Contraindicado
Gemfibrozilo	1200 mg	1200 mg	600 mg	600 mg	600 mg	Contraindicado
Bezafibrato	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar	Evitar	Contraindicado



Otro de los factores asociados con la disfunción metabólica es el microbioma intestinal. Algunos metabolitos intestinales pueden estimular la inflamación y la lesión hepática, por lo que es probable que las alteraciones de la microbiota, conocida como disbiosis en la obesidad correlacionen con el daño hepático.¹¹⁸

Criterios de los factores de riesgo establecidos por la American Heart Association para esteatohepatitis no alcohólica:^{118,119}

- Circunferencia de cintura más o menos mayor de 102 cm en hombre o más o menos mayor de 80 cm en mujeres.
- Presión arterial más o menos mayor de 130-85 mmHg o que reciben tratamiento farmacológico.
- Triglicéridos plasmáticos mayores de 150 mg/dL o en tratamiento farmacológico.
- Colesterol HDL plasmático menor de 40 mg/dL en hombres y menores de 50 mg/dL en mujeres.
- Glucosa en ayuno de 100 a 125 mg/dL; HbA1c entre 5.7 a 6.4% o con diagnóstico y tratamiento de diabetes mellitus tipo 2.
- Evaluación de resistencia a la insulina más o menos superior a 2.5.
- Proteína C reactiva de alta sensibilidad mayor de 2 mg/L.

La enfermedad del hígado graso asociada con disfunción metabólica (MAFLD) es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular.¹¹⁹

Efectos de los fibratos en la fisiopatología de la esteatosis hepática

El principal mecanismo de acción de los fibratos consiste en la activación de PPAR- α que regula

la expresión de genes que codifican enzimas implicadas en la β -oxidación peroxisomal y mitocondrial, el transporte de ácidos grasos libres, la activación de la lipoproteína lipasa y el catabolismo de triglicéridos. Los efectos primarios de este proceso son el aumento de la oxidación de triglicéridos, la reducción de la secreción hepática de éstos y la disminución de sus concentraciones plasmáticas. Estos efectos se acompañan de otros que actúan en los componentes fisiopatológicos de la esteatosis hepática.^{53,121-128} **Cuadro 15**

Resultados de estudios clínicos

Los experimentos preclínicos (con modelos animales de esteatosis hepática) han demostrado, en

Cuadro 15. Efectos de los fibratos sobre la fisiopatología de la esteatosis hepática^{53,123-128}

- ↓Concentración plasmática de TG ↔↑ el metabolismo de las VLDL
- ↓Concentraciones intrahepáticas de TG↔↑ la oxidación de AGL.
- ↓Síntesis de apolipoproteína B.
- Atenuación de la RI y, en general del SM, por medio de la regulación negativa de múltiples genes que participan en la fisiopatología de la EH y la fibrosis, incluida la expresión del gen PAI-1.
- Mejoría en las pruebas de función hepática, documentada por ↓ en las concentraciones de GGT, ALT y FA.
- Limitación de la infiltración hepática de macrófagos e inhibición de la expresión de mediadores inflamatorios: FNT- α , ICAM-1, VCAM-1, MCP-1.
- Aumento en la expresión del FGF21, hepatocina que mejora la sensibilidad a la insulina del tejido extrahepático mediante la activación del GLUT-1.

AGL: ácidos grasos libres. ALT: alanina-aminotransferasa. FA: fosfatasa alcalina. FGF21: factor de crecimiento fibroblástico 21. FNT- α : factor de necrosis tumoral alfa. Gen PAI-1: gen del inhibidor del activador del plasminógeno de tipo 1. GGT: gamma-glutamil-transferasa. GLUT-1: transportador de glucosa de tipo 1. ICAM-1: molécula de adhesión intercelular de tipo 1. MCP-1: proteína quimioatractante de monocitos de tipo 1. RI: resistencia a la insulina. SM: síndrome metabólico. TG: triglicéridos. VCAM-1: molécula de adhesión de células vasculares de tipo 1. VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad. VLDL-TG: lipoproteínas de muy baja densidad-triglicéridos.

forma consistente y satisfactoria, muchos de los efectos de los fibratos en los componentes fisiopatológicos de la esteatosis hepática descritos en los párrafos previos.^{123,126,128} Los estudios clínicos han corroborado estos efectos en pacientes con esteatosis hepática; sus resultados permiten afirmar que los fibratos contribuyen a la reducción del avance de la disfunción metabólica asociada con la esteatosis hepática.^{53,124} **Cuadro 16**

En otra serie de estudios se demostró que el tratamiento con fármaco, en monoterapia o en combinación con estatinas, disminuye del 42 al 70% los signos de enfermedad del hígado graso no-alcohólico demostrados mediante estudios bioquímicos o ultrasonido. El tratamiento combinado con fibratos y pioglitazona no solo reduce las concentraciones de triglicéridos y ácidos grasos libres, sino que incrementa las de apoli-

poproteína A1, disminuye las concentraciones de glucosa y atenua la resistencia a la insulina. En particular, el fenofibrato en monoterapia durante 48 semanas disminuye, significativamente, el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y mejora los resultados de las pruebas de función hepática, con reducciones respecto de la basal de -31.2% para ALT y -31.3% para la AST. También se ha observado que todos los efectos citados suceden sin cambios significativos en la histología hepática.^{122,125,127}

Recomendación

- ✓ *El tratamiento con fibratos, en monoterapia o combinado con estatinas o pioglitazona, ha demostrado eficacia en la reducción de las alteraciones metabólicas asociadas con la fisiopatología de la esteatosis hepática*

Cuadro 16. Resultados de estudios clínicos con fibratos en pacientes con MAFLD^{53,124}

Estudio: autor (año de publicación)	Pacientes	Intervención	Resultados
Fabbrin et al. ¹²⁴	n=27, con obesidad (IMC: por 8 semanas) vs. ácido 36±1 kg/m ²) y EHGNA nicotínico (2,000 mg/d, (MAFLD) (TG-IH: 23±2%) por 16 semanas) vs. placebo (por 8 semanas)	Fenofibrato (200 mg/d, Fenofibrato (200 mg/d, n=27, con obesidad (IMC: por 8 semanas) vs. ácido 36±1 kg/m ²) y EHGNA nicotínico (2,000 mg/d, (MAFLD) (TG-IH: 23±2%) por 16 semanas) vs. placebo (por 8 semanas)	El fenofibrato y el ácido nicotínico redujeron la síntesis de VLDL-ApoB El fenofibrato y el ácido nicotínico redujeron las concentraciones de VLDL-TG y ApoB El fenofibrato aumentó el índice molar de las tasas de secreción de VLDL-TG a ApoB; el ácido nicotínico no afectó la relación en estas tasas de secreción El fenofibrato aumentó la depuración plasmática de VLDL-TG sin afectar su tasa de secreción El ácido nicotínico aumentó la tasa de secreción de VLDL-TG sin afectar su depuración plasmática
Gandhi et al. ⁵³	n=118, con enzimas ALT, FA y GGT aumentadas	Distintas dosis de fibratos en 100% de pacientes (89.8% con fenofibrato, y 10.2% con bezafibrato) 56.2 % de ellos en tratamiento previo con estatina	El tratamiento con fibratos redujo las concentraciones de ALT, FA y GGT Diferentes factores basales no influyeron sobre los cambios en dichas enzimas (valores de CT, TG, HDL; consumo de alcohol, tratamiento previo con estatina, sexo, DM2) En pacientes con valores basales altos de GGT y ALT, fueron más significativas las reducciones asociadas con el uso de fibratos

ALT: alanina-aminotransferasa. CT: colesterol total. DM2: diabetes mellitus de tipo 2. EH: esteatosis hepática. EHGNA: enfermedad del hígado graso no-alcohólica. FA: fosfatasa alcalina. GGT: gamma-glutamil-transferasa. HDL: lipoproteínas de alta densidad. TG: triglicéridos. TG-IH: triglicéridos intrahepáticos. VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.



y, en consecuencia, en menor avance del estatus de vulnerabilidad ocasionado por la esteatosis hepática hacia las ulteriores etapas de la MAFLD; es decir, la esteatohepatitis y la cirrosis hepática.

Los fibratos ¿son útiles para la prevención del deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2?

Revisión de la evidencia

Deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2

Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un riesgo aumentado de deterioro cognitivo, reducción del volumen cerebral y de riesgo de lesiones en la sustancia gris. Al mismo tiempo, el deterioro cognitivo disminuye el apego al tratamiento de la diabetes mellitus de tipo 2, dificulta su tratamiento y aumenta el riesgo de complicaciones.¹²⁹⁻¹³³

Las personas con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un aumento de entre 1.2 y 1.5 veces de riesgo de deterioro cognitivo y de 1.6 veces de demencia posterior al deterioro cognitivo comparadas con las libres de esta enfermedad. Se ha sugerido que el deterioro cognitivo debería agregarse al listado de complicaciones crónicas de la diabetes mellitus de tipo 2.¹³⁴

Para explicar el aumento en el riesgo de deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 se han propuesto diferentes factores de riesgo:

- **Factores asociados con la hiperglucemia crónica**

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y deterioro cognitivo se han identificado glucooxidación excesiva y concentraciones anormalmente altas de productos finales de la

glucación (PFG); ambos factores, secundarios a la hiperglucemia crónica, promueven el daño a las proteínas estructurales de las células, incluidas las del sistema nervioso central.¹³⁵

Al mismo tiempo que las imágenes de resonancia magnética han revelado anomalías microestructurales de la materia blanca en estos pacientes, existen alteraciones relacionadas con la lentitud en la velocidad del procesamiento de la información y bajo desempeño en el dominio "memoria".¹³⁵ En estudios *post mortem* de pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 se ha documentado la oxidación de productos metabólicos de la hiperglucemia asociados con deterioro cognitivo crónico.¹³⁴

Además de alteraciones en la neuroplasticidad, los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tienen reducción en la acción central de la insulina (sobre todo en la zona hipocampal), encargada de regular los mecanismos neurales decisivos para el control de los procesos de la memoria.¹³⁵

La neurodegeneración producida por la diabetes mellitus de tipo 2 incluye el aumento en las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de diversos biomarcadores (oligómeros de beta-amiloide, proteína tau total y proteína tau fosforilada). Todas las manifestaciones de neurodegeneración las desencadenan las alteraciones metabólicas en los ciclos de glúcidos, sumadas a factores de larga duración, concomitante con hipertensión arterial sistémica e hipercolesterolemia.^{134,135}

- **Factores asociados con los episodios de hipoglucemia**

En diferentes estudios se ha comprobado el círculo vicioso consistente en aumento en el riesgo de deterioro cognitivo desencadenado por la hipoglucemia y viceversa (mayor riesgo de hipoglucemia severa en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 y deterioro cognitivo).^{133,134,136}

En un estudio en el que participaron pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 mayores de 65 años se concluyó que el riesgo relativo (RR) de deterioro cognitivo depende de la cantidad de episodios de hipoglucemia: para un episodio (HR, 1.26; IC95%: 1.10-1.49), para dos episodios (HR, 1.80; IC95%: 1.37-2.36), y para más de tres episodios (HR, 1.94; IC95%: 1.42-2.64). También se concluyó que los múltiples episodios de hipoglucemia se relacionan con aumento anual de 2.39% de casos de demencia.¹³⁶

- **Contribución de otros factores**

En pacientes con diabetes mellitus de tipo 2, la mayor prevalencia de deterioro cognitivo se asocia con enfermedad cerebrovascular o depresión (en el paciente diabético el diagnóstico diferencial con deterioro cognitivo o demencia puede resultar complejo).¹³⁶

Fibratos y prevención de deterioro cognitivo

En un experimento llevado a cabo en ratones *knock out* sometidos a radiación cerebral completa para crear un modelo preclínico de deterioro cognitivo, se investigaron los efectos de la dosis estándar de fenofibrato en neurogénesis hipocampal, tomando en cuenta que, en experiencias previas, se había observado que el deterioro cognitivo era consecuencia de la actividad microglial y la disminución en la neurogénesis hipocampal.¹³⁷

A los dos meses desde la aplicación de la radiación cerebral completa se registró un descenso en la cantidad de nuevas neuronas hipocampales, pero a partir del inicio de la administración del fenofibrato ocurrió una supervivencia importante de neuronas nuevas en el giro dentado. Al mismo tiempo, el aumento en la actividad microglial derivada de la radiación cerebral completa disminuyó de manera muy importante al administrar el fenofibrato.¹³⁷ Si bien la administración de fenofibrato produjo los

efectos neuroprotectores previamente descritos, acompañados por actividad antiinflamatoria, estos efectos no se mantuvieron después de suspender el fenofibrato, que indica que se trata de efectos (no preventivos) dependientes de la administración del fenofibrato.^{137,138}

A pesar de que los resultados de esta experiencia preclínica son prometedores, aún no pueden extrapolarse al tratamiento de pacientes con deterioro cognitivo, puesto que todavía no se han llevado a cabo los estudios clínicos al respecto.¹³⁷

Un estudio publicado en 2014 reclutó a 2997 participantes sin antecedentes de deterioro cognitivo o demencia que en la evaluación basal tuvieron una HbA1C menor de 7.5% y que se asignaron al azar a dos grupos para el logro de dos distintas metas de presión arterial sistólica (PAS: menor de 120 en comparación con menos de 140 mmHg); también por distribución al azar, en un tercer grupo se integraron pacientes con concentraciones basales de C-LDL menores de 100 mg/dL para recibir dosis estándar de estatina más fenofibrato comparado con placebo.^{129,130}

Los pacientes se evaluaron a los 20 y 40 meses desde el inicio de los tratamientos para determinar si el control antihipertensivo intensivo o el hipolipemiantes intensivo podían disminuir el riesgo de disminución del volumen cerebral y de deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus de tipo 2.^{129,130}

La disminución de la presión arterial es fundamental para evitar el avance del deterioro cognitivo debido a que la hipertensión arterial crónica afecta la integridad estructural y funcional de la vasculatura cerebral, lo que conduce a una disfunción microvascular, que suele afectar el suministro sanguíneo cerebral. La hipertensión interrumpe la integridad de la barrera hematoencefálica, promueve la neuroinflamación y puede contribuir al depósito de amiloide y a la enfermedad de Alzheimer.¹²⁹



El aumento en las concentraciones de las proteínas beta-amiloide y *tau* se relaciona con manifestaciones de neurodegeneración (atrofia hipocampal). En un estudio clínico de 2019 se asignaron al azar pacientes con signos de deterioro cognitivo, predemencia o enfermedad de Alzheimer temprana para recibir tratamiento durante 48 semanas con gemfibrozilo (600 mg, dos veces al día) o placebo.¹³⁷ A pesar de que entre los dos grupos no se registraron diferencias significativas en cuanto a cambios en las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo de las proteínas A-beta42 y ptau-181 (respectivamente, $p = 0.34$ y $p = 0.18$), el tratamiento activo con gemfibrozilo se relacionó con una tendencia hacia la reducción de estas proteínas y disminución en la tasa de atrofia hipocampal.¹³⁸

Recomendaciones

- ✓ *Los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 tienen un riesgo aumentado para la disminución del volumen cerebral total y el deterioro cognitivo.*
- ✓ *La evidencia disponible aún no permite recomendar el tratamiento estandarizado con fibratos para la prevención del deterioro cognitivo en este grupo de pacientes.*
- ✓ *Con base en la evidencia revisada puede afirmarse que se requieren más estudios clínicos controlados para llegar a una conclusión de la eficacia de los fibratos en la prevención del deterioro cognitivo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.*

¿Los efectos pleiotrópicos de los fibratos tienen significado clínico?

Revisión de la evidencia

Como quedó establecido, los fibratos derivados del ácido fíbrico funcionan como activadores del

receptor nuclear de los receptores activados por proliferadores peroxisomales.¹³⁹

PPAR se expresa en concentraciones elevadas en diversos tejidos y células, incluidos los hepatocitos, miocitos cardíacos, corteza renal y el músculo esquelético, donde está directamente implicado en la regulación de la expresión de genes responsables de la codificación de proteínas y enzimas esenciales en el metabolismo energético, sobre todo en el proceso de catabolismo de los ácidos grasos, en donde tiene participación en la regulación del transporte, esterificación y oxidación de los ácidos grasos.¹³⁹

Debido a lo anterior se han llevado a cabo diferentes investigaciones para estudiar los efectos específicos de los fibratos en diferentes sistemas. Estos efectos “pleiotrópicos” son los que no están directamente vinculados con el efecto lipídico típico y que surgen de la activación de los receptores PPAR sin una conexión directa.^{75,79,139-144}

Cuadro 17

Efecto antitrombótico

Los fibratos disminuyen el riesgo de trombosis y enfermedad cardiovascular. Resultados de diversos estudios sugieren que la asociación entre los receptores activados por PPAR y la proteína quinasa C en las plaquetas, podría ser un mecanismo a través del cual se llevan a cabo estos efectos. Se ha observado que el fenofibrato inhibe la agregación plaquetaria en muestras de sangre.¹⁴³

Efectos cardíacos

Está demostrado que el fenofibrato ofrece una protección directa al miocardio, con un potencial adicional para prevenir el inicio y avance del daño cardiaco asociado con:⁷⁴

- ✓ *Hipertensión.* Cuando se indicó junto con un bloqueador del receptor Ang-II-AT1

Cuadro 17. Resumen de los efectos pleiotrópicos de los fibratos en diferentes sistemas

Blanco	Mecanismo	Efecto	Referencias
Endotelio	↑NO	↓disfunción vascular con regulación del tono vascular y de la interacción célula endotelial-leucocito	141
Antiinflamatorio	↑adiponectina ↑IkB ↓COX ↓MMP-9	↓inflamación	142
Antitrombótico	Asociación PKC en las plaquetas	Inhibición de la agregación plaquetaria	143
Metabolismo de carbohidratos	↑ de la β oxidación y consecuente: ↓disponibilidad sistémica de AG ↓captación muscular de AG	↑sensibilidad a la insulina ↓glucosa plasmática	140
Presión arterial	↓ malondialdehído ↓ PCR	↓presión arterial	74
Cardioprotector	↓TNF alfa, ↓TGF beta, ↓ COX-2, ↓ ICAM-1, ↓VCAM-1, ↓ ET-1, ↓PECAM, ↓MMP-2 ↑IL-10	Acción directa sobre el miocardio (antiinflamatoria, antioxidante y antifibrótica) Efecto en: insuficiencia cardiaca, miocarditis, lesión isquémica miocárdica, cardiomiopatía lipotóxica, hipertrofia cardiaca	74
Hígado	↓PCR ↓IL-6 ↓reclutamiento de macrófagos ↓transaminasa en suero ↓GGT (en pacientes con EHNA)	↓inflamación en esteatohepatitis no alcohólica y en pacientes con síndrome metabólico en quienes no se evaluó la enfermedad hepática	144
Renales	↓estrés oxidativo ↓ microalbuminuria ↓inflamación	Preservación de la función renal	79

TNF-alfa: factor de necrosis tumoral alfa; TNF-beta: factor de crecimiento transformante beta; ET-1: endotelina 1; IL-10: interleucina 10; ICAM-1: molécula de adhesión intracelular; VCAM-1: molécula de adhesión vascular celular; PECAM: molécula de adhesión plaquetaria endotelial; MMP: metaloproteína de matriz; PCR: proteína C reactiva; PKC: proteína cinasa C; NO: óxido nítrico; AG: ácidos grasos; IkB: kappa beta inhibitorio; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica.

redujo las concentraciones de malondialdehído y proteína C reactiva en el plasma que resultó en un efecto antiinflamatorio

- ✓ *Hipertrofia cardiaca.* La endotelina-1 (ET-1), un péptido vasoconstrictor potente, se encuentra elevada en el corazón con hipertrofia. El fenofibrato disminuye la expresión de RNAm de ET-1, así como las expresiones de RNAm de colágeno tipos I y III, y también reduce la fibrosis intersticial y perivasicular.

✓ *Insuficiencia cardiaca.* El fenofibrato disminuye la inflamación vascular en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva al reducir las cascadas inflamatorias. Por ende, se plantea la posibilidad de que el fenofibrato tenga el potencial de moderar el avance de la insuficiencia cardiaca.

✓ *Cardiomiopatía lipotóxica.* Se dispone de investigaciones que indican que la sobreeexpresión localizada de PPAR-α en



el corazón ocasiona miocardiopatía y una mala recuperación cardiaca después de la isquemia, lo que sugiere que la lipotoxicidad es el principal factor determinante de estos fenotipos alterados.

Efectos endoteliales

El efecto benéfico del tratamiento a corto plazo con fenofibrato en las funciones endoteliales vasculares en pacientes con hipertrigliceridemia, se ha evidenciado al incrementar las concentraciones de óxido nítrico en suero, que desempeña un papel decisivo en la regulación del tono vascular. Al mismo tiempo, se ha observado que el óxido nítrico inhibe procesos críticos como la proliferación de músculo liso en el tejido vascular, la acumulación de plaquetas y la interacción entre células endoteliales y leucocitos en la aterosclerosis y trombosis.¹⁴¹

Efectos hepáticos

Se ha evidenciado que, en el hígado, el tratamiento con fenofibrato:^{126,144}

- Reduce la incorporación de macrófagos circulantes en modelos animales de enfermedad del hígado graso no alcohólico, sin generar efectos en las células de Kupffer.
- Disminuye la concentración de plasminógeno.
- Reduce las concentraciones de proteína C reactiva y de la citocina inflamatoria IL-6 en pacientes con síndrome metabólico, sin antecedente de enfermedad hepática y en quienes tienen alteración de la tolerancia a la glucosa.

Efectos metabólicos

La activación de los PPAR por los fibratos implica una disminución de los triglicéridos (30 a 50%) y

las concentraciones de VLDL debido al aumento de la β oxidación, al tiempo que aumenta la lipólisis mediada por la lipoproteína lipasa y la captación de lípidos. Esto ocasiona una disminución de la disponibilidad sistémica de ácidos grasos y en la captación de ácidos grasos por parte de los músculos. Como consecuencia, los fibratos pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y las concentraciones de glucosa en plasma.^{126,140,145}

Efectos renales

Se planteó la posibilidad de un efecto protector renal asociado con el tratamiento con fenofibrato, según lo sugerido por la evidencia de un avance más lento de la albuminuria en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato en comparación con placebo. Además, se evidenciaron menos pacientes con enfermedad renal en etapa terminal en el grupo tratado con fenofibrato en comparación con el grupo de placebo, lo que se atribuyó a la disminución del estrés oxidativo, la reducción de la micro y macroalbuminuria, y la disminución de factores inflamatorios.⁷⁹

Efectos en la piel

Los estudios del efecto de los fibratos en la piel son escasos; sin embargo, resalta la evidencia encontrada en pacientes con psoriasis, donde el tratamiento con clofibrato mejoró el metabolismo de los triglicéridos y tuvo efectos positivos en los hallazgos histológicos y clínicos en las lesiones psoriásicas. La influencia de los fibratos en la psoriasis no ha sido evaluada con la misma precisión que la repercusión de las estatinas en pacientes con esta enfermedad. Hasta el momento, se han obtenido resultados contradictorios, por lo que aún no es posible llegar a conclusiones definitivas.¹⁴⁶

Recomendación

- ✓ Debido a que los efectos pleiotrópicos de los fibratos enunciados son marcadores

subrogados y al no tener estudios clínicos en humanos pue establecerse que estos efectos podrían asociarse con una reducción no comprobable en la mortalidad cardiovascular.

¿Es seguro el consumo de fibratos?

Revisión de la evidencia

El tratamiento con fibratos se ha relacionado con: elevación de las transaminasas, alteraciones gastrointestinales (dispepsia, dolor abdominal, flatulencia excesiva) e irregularidades en el recuento hematológico; este último efecto puede aparecer al inicio del tratamiento y suele revertir conforme el paciente se habitúa al fibrato.¹⁴⁷

Algunas de las reacciones adversas asociadas con el tratamiento con fibratos han recibido mayor atención porque, a pesar de ser menos frecuentes, pueden tener una importancia clínica más significativa. Entre ellas, el aumento de la creatinina sérica, el incremento de la creatinofosfocinasa con alteraciones musculares, y las alteraciones relacionadas con enfermedad de la vesícula biliar; también se han emitido recomendaciones para la indicación segura de fibratos en pacientes con enfermedad renal crónica.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

Aumento de la creatinina sérica

El aumento promedio de 3 a 12% en las concentraciones de creatinina es un efecto común de los fibratos como grupo farmacológico, aunque es menos pronunciado con gemfibrozilo.¹⁴⁷

La creatinina sérica se utiliza como marcador indicativo de la función renal. Se parte de la premisa según la cual la concentración sérica de creatinina es inversamente proporcional a la TFG. En este sentido, una reducción de la TFG tendría como consecuencia un aumento en la secreción tubular de creatinina e indicaría una alteración en la función renal. Sin embargo, se ha

observado que el tratamiento con fibratos, pese a aumentar las concentraciones de creatinina, no reduce la TFG, no es indicativo de daño renal y revierte al suspender el tratamiento.^{147,149,150}

Se ha sugerido que este efecto es consecuencia de la alteración en la síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras relacionada directamente con el mecanismo de acción de los fibratos (activación de los receptores activados por PPAR- α).¹⁴⁷ Como medida precautoria se ha recomendado el monitoreo continuo de las concentraciones de creatinina para reducir la dosis del fibrato o suspenderlo, si esas concentraciones permanecen altas cuando el fibrato se indica, concomitantemente, con fármacos que, como la metformina, requieren de ajustes de dosis en pacientes con alteraciones de la función renal.¹⁴⁷

Aumento de la CPK y alteraciones musculares

Aunque rara, ésta es la reacción adversa asociada con los fibratos citada con más frecuencia en la bibliografía, en virtud de sus posibles repercusiones clínicas (miositis, mialgias e, incluso, rabdomiólisis asociadas con aumento de la CPK). En un estudio farmacoepidemiológico de 2010 se estimó que el fenofibrato, en monoterapia, triplica el riesgo de rabdomiólisis, mientras que la monoterapia con gemfibrozilo aumenta este riesgo diez veces. Sin embargo, en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Lipid* (ACCORD) solo 0.4% de los pacientes tratados con fenofibrato (en comparación con 0.3% con placebo) mostró elevaciones de la CPK 10 veces superiores a los valores normales, sin que se registraran casos de rabdomiólisis.^{147-149,151}

En el estudio de 2010 se estableció que la incidencia anual de rabdomiólisis en pacientes tratados solo con estatinas es de 3.3 por cada 100,000. En un estudio de 1997 se calculó que el tratamiento combinado con estatinas y fibratos aumenta 20 a 30 veces las concentraciones de CPK, en forma tal que la combinación



estatina-fenofibrato multiplica 3.5 veces el riesgo de rabdomiolisis, y la combinación estatina-gemfibrozilo multiplica este riesgo 5.11 veces. En contraste, de acuerdo con el sistema de reporte de eventos adversos de la FDA estadounidense, las tasas de miopatía relacionadas con la combinación estatina-gemfibrozilo son 33 veces mayores que las relacionadas con la combinación estatina-fenofibrato. El riesgo aumentado de alteraciones musculares con gemfibrozilo, en comparación con fenofibrato, puede atribuirse a que el gemfibrozilo tiene una mayor afinidad por los receptores PPAR- α en comparación con el fenofibrato y a su mayor potencial para interacciones farmacológicas debido a la inhibición de las enzimas que metabolizan las estatinas, como la CYP2C8 y la CYP2C9.^{149,151}

Recomendaciones

- ✓ *La miopatía es la reacción adversa encionada con mayor frecuencia en la bibliografía cuando se combinan fibratos y estatinas; sin embargo, es poco común cuando se indican fibratos en monoterapia (afecta a solo 0.4% de los pacientes).*
- ✓ *Al prescribir fibratos en monoterapia, el riesgo de miopatía-rabdomiolisis es mayor con el gemfibrozilo en comparación con otros fibratos. De acuerdo con los reportes de la FDA estadounidense, las tasas de miopatía relacionadas con la combinación estatina-gemfibrozilo son 33 veces mayores que las relacionadas con la combinación estatina-fenofibrato.*
- ✓ *Todos los fibratos tienen el potencial riesgo de colelitiasis.*
- ✓ *La elevación de 3 a 12% de creatinina sérica en relación con la basal es reversible al suspender el fármaco y no se asocia con daño renal.*

- ✓ *Si bien se ha observado que los fibratos, pese a aumentar las concentraciones de creatinina, no reducen la tasa de filtración glomerular (TFG), se han emitido recomendaciones para el uso seguro en pacientes con enfermedad renal crónica dependientes del estatus renal y lipídico del paciente.*

¿Cuáles serían las recomendaciones para indicar los fibratos en la población mexicana?

Revisión de la evidencia

La heterogeneidad en los patrones de prevalencia de los diferentes fenotipos de las dislipidemias y las tasas de mortalidad vinculadas con esta afección metabólica e incluso la respuesta farmacológica, varían en los distintos grupos étnicos. La población latina manifiesta una de las tasas de mayor mortalidad por enfermedad coronaria.¹⁵²

La población mexicana, de manera particular y derivada de sus rasgos genéticos y culturales, manifiesta una mayor prevalencia de hipo alfa lipoproteinemia (concentraciones séricas bajas de HDL) e hipertrigliceridemia. La dieta hipercalórica por la ingesta de carbohidratos y grasas saturadas aunada al sedentarismo ha llevado a tasas de sobrepeso del 38.3% (41.2% en hombres y 35.8% en mujeres) y de obesidad del 36.9% (41% en mujeres y 32.3% en hombres) con índices de cintura-cadera que alcanzan 81%. Estas afecciones influyen, también, en incrementos en la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2, lo que hace de la población mexicana un grupo, a nivel mundial, de mayor riesgo cardiovascular.¹⁵³ **Figura 9**

El estudio de vida real CRUCIAL, en un subanálisis *post hoc* demostró que la diferencia que condicionaba mayor riesgo cardiovascular entre la población latinoamericana, comparada con poblaciones de Asia-Pacífico, Medio Oriente y Europa Oriental, fue el incremento en el índice de masa corporal.¹⁵⁴ **Cuadro 18**

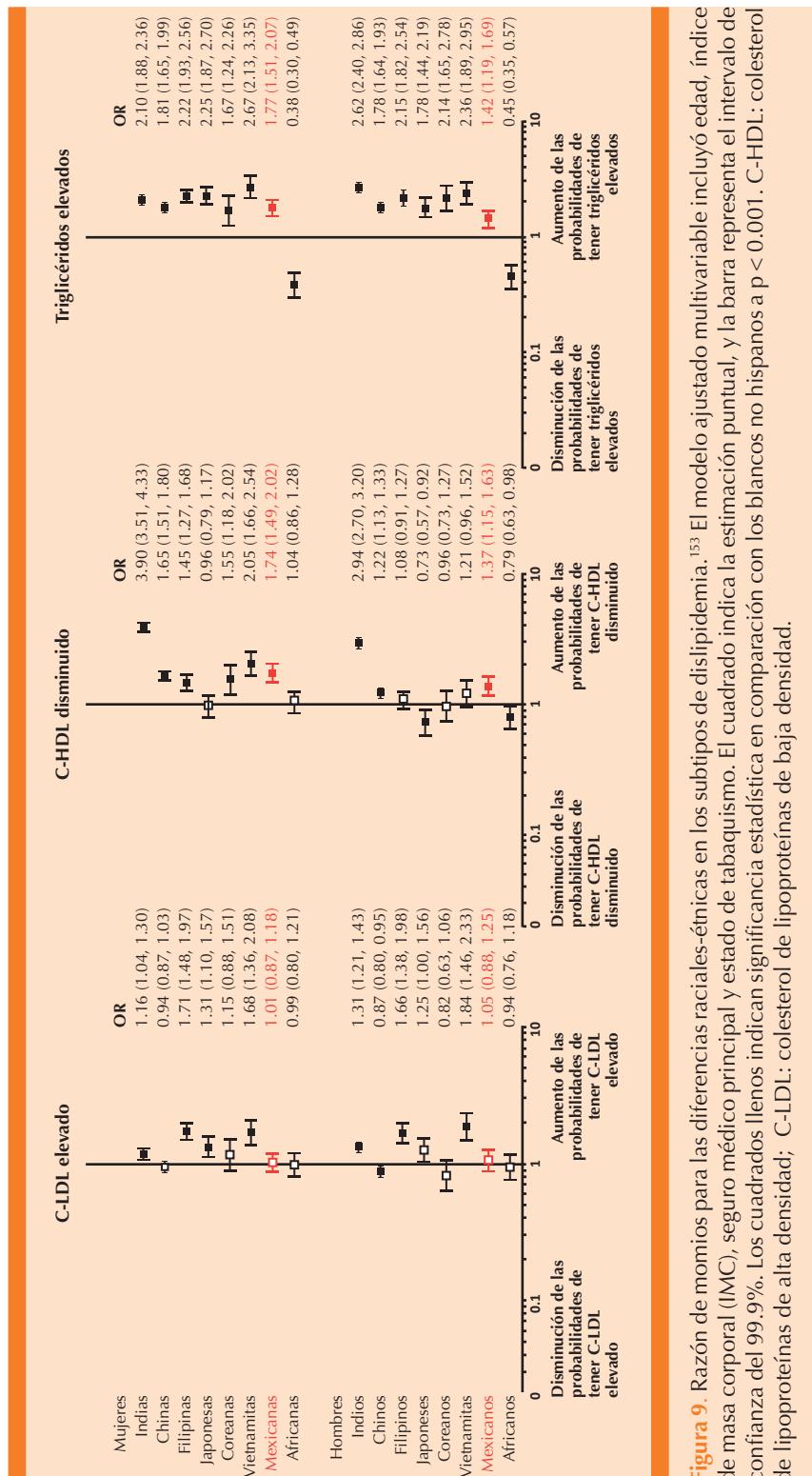


Figura 9. Razón de momios para las diferencias raciales-étnicas en los subtipos de dislipidemia.¹⁵³ El modelo ajustado multivariable incluyó edad, índice de masa corporal (IMC), seguro médico principal y estado de tabaquismo. El cuadrado indica la estimación puntual, y la barra representa el intervalo de confianza del 99.9%. Los cuadros llenos indican significancia estadística en comparación con los blancos no hispanos a $p < 0.001$. C-HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.



Cuadro 18. Diferencia en valores y prevalencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular entre población latinoamericana y no latinoamericana¹⁵⁴

Variable	Latinoamericanos	No latinoamericanos	Valor de p
IMC	30.5 ± 5.1	28.4 ± 5.1	< 0.001
HDL	42.8 ± 11	48.9 ± 13.9	< 0.001
Tabaquismo activo actual	29.5%	40.8%	< 0.001

La hipertensión arterial (prevalencia de 47.8%) y el tabaquismo, contribuyen al proceso biológico de la enfermedad vascular aterosclerótica causado por la dislipidemia mixta. La estratificación y evaluación de todas estas condiciones, incluido el riesgo metabólico residual asociado a las lipoproteínas ricas en triglicéridos, son esenciales para las recomendaciones tanto en el estilo de vida, como en las farmacológicas para prevenir eventos cardiovasculares mayores.^{153,154}

Si bien el estudio PESA (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) en población escandinava, sugiere iniciar el tratamiento debido al avance de la enfermedad vascular aterosclerótica subclínica en individuos con concentraciones de triglicéridos mayores de 150 mg/dL, en la población mexicana con dislipidemia aterogénica (VLDL, IDL), medida a través del C-no-HDL y de manera ideal a través de la fracción ApoB (condición asociada a la expresión fenotípica de partículas LDL pequeñas y densas: síndrome metabólico, diabetes, prediabetes, hipertrigliceridemia aislada, dislipidemia mixta, hígado graso), se recomienda la indicación de fibratos y, de manera particular en combinación, en pacientes con riesgo residual a pesar de lograr objetivos terapéuticos de C-LDL en el alto y muy alto riesgo cardiovascular, de acuerdo con la clasificación de las guías mexicanas de dislipidemia y aterosclerosis.^{154,155}

Las recomendaciones sugeridas del grupo son:

- En terapia combinada, los fibratos sugieren una posible sinergia en la reducción del riesgo cardiovascular con:

- Estatinas. Para reducir el riesgo residual metabólico.¹⁵⁶
- EPA (ácido eicosapentaenoico) (dosis de 500 mg/día) o su derivado IPE (etilo de icosapento) (dosis de 2 g/día). Para reducción de eventos cardiovasculares mayores.^{157,158}
- Los fibratos, en combinación con ácidos Omega 3. Se requiere una dosis mínima de 4 g/día, se proponen como una terapia para la reducción de triglicéridos de hasta 55%, observando su utilidad en pacientes con MAFLD. Puesto que no todos los productos comerciales son recomendables debido a la posibilidad de contaminación con otras grasas que elevan el colesterol; por lo tanto, se sugiere la indicación de los aprobados por la FDA.
- Los fibratos, en combinación con estatinas, son útiles para reducir la enfermedad por hígado graso asociado con disfunción metabólica (MAFLD).
- Los fibratos son útiles en la prevención de pancreatitis aguda (cuando los triglicéridos son mayores de 500 mg/dL).
- Los fibratos y, de manera particular, el fenofibrato retardan el avance de la retinopatía diabética.

CONCLUSIONES

Con base en este posicionamiento los médicos generales y especialistas podrán considerar las

recomendaciones clínicas para la prescripción adecuada de fibratos e integrarlas a la toma de decisiones en su práctica clínica diaria. Si bien los fibratos han demostrado utilidad en diversos contextos clínicos, las recomendaciones aquí contenidas no son absolutas y no sustituyen el juicio clínico independiente de cada médico, ni tienen preeminencia por encima de las condiciones individuales de cada paciente. A pesar de que este documento hace hincapié en el tratamiento farmacológico, se insiste en la importancia irrefutable del enfoque no farmacológico y multidisciplinario en la atención adecuada de estos pacientes.

REFERENCIAS

1. Rivera-Paredes B, Aparicio-Bautista DI, Argoty-Pantoja AD, et al. Association of MARC1, ADCY5, and BCO1 variants with the lipid profile, suggests an additive effect for hypertriglyceridemia in Mexican adult men. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (19). <https://doi.org/10.3390/ijms231911815>
2. Escobedo-De La Peña J, De Jesús-Pérez R, Schargrodsky H, Champagne B. Prevalencia de dislipidemias en la ciudad de México y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. Resultados del estudio CARMELA. *Gac Med Mex* 2014; 150: 128-164.
3. Morales-Villegas EC, Yarleque C, Almeida ML. Management of hypertension and dyslipidemia in Mexico: evidence, gaps, and approach. *Arch Cardiol Mex* 2023; 93 (1): 77-87. <https://doi.org/10.24875/ACM.21000330>
4. Ray KK, Ference BA, Séverin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart*. 2022; 17 (1). <https://doi.org/10.5334/GH.1154>
5. Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, et al. Mexican clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of dyslipidemias and atherosclerotic cardiovascular disease. *Arch Cardiol Mex* 2022; 92: 1-62. <https://doi.org/10.24875/ACM.M22000081>
6. Escamilla-Núñez MC, Castro-Porras L, Romero-Martínez M, Zárate-Rojas E, Rojas-Martínez R. Screening, previous diagnosis, and treatment of chronic non-communicable diseases in Mexican adults. *Ensanut 2022. Salud Publica Mex* 2023; 65. <https://doi.org/10.21149/14726>
7. Rivas-Gómez B, Almeda-Valdés P, Tusié-Luna MT, Aguilar-Salinas CA. Dyslipidemia in Mexico, a call for action. *Revista de Investigacion Clinica*. 2018; 70 (5): 211-216. <https://doi.org/10.24875/RIC.18002573>
8. Perez-Robles M, Campos-Perez W, Torres-Vanegas J, Rodriguez-Reyes SC, Rivera-Valdés JJ, Martínez-Lopez E. Abdominal Obesity, Excessive Adiposity, and the Taq1B CETP Variant Are Positively Associated with Serum Lipid Levels in Mexican Women. *Lifestyle Genom*. 2023; 16 (1): 83-89. <https://doi.org/10.1159/000529053>
9. Gasca-Pineda R, Osorio-Hernández M, Mehta R, Escobedo-De-la-peña J, Narváez-Oriani CA. Economic burden of hypercholesterolemia in high risk of cardiovascular disease population in Mexico. *Arch Cardiol Mex* 2023; 93 (3): 328-335. <https://doi.org/10.24875/ACM.22000195>
10. Instituto Nacional de Salud Pública. ENSANUT 2012-Resultados Nacionales. Published online 2012. <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/informes/ENSA-NUT2012ResultadosNacionales.pdf>
11. Hernández-Alcaraz C, Aguilar-Salinas CA, Mendoza-Herrera K, et al. Dyslipidemia prevalence, awareness, treatment and control in Mexico: results of the Ensanut 2012. *Salud Publica Mex* 2020; 62 (2): 137-146. <https://doi.org/10.21149/10520>
12. Carmena R. Primary mixed dyslipidemias. In: *Encyclopedia of Endocrine Diseases*. Elsevier; 2018: 314-319. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.65333-3>
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41 (1): 111-188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
14. Zubirán R, Vargas-Vazquez A, Olvera FDR, et al. Performance of the enhanced Sampson-NIH equation for VLDL-C and LDL-C in a population with familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2023; 386: 117364. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117364>
15. Pedro-Botet J, Climent E, Gabarró N, Millán J. Familial combined hyperlipidaemia/polygenic mixed hyperlipidaemia. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2021; 33: 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.013>
16. Gill PK, Hegele RA. Familial combined hyperlipidemia is a polygenic trait. *Curr Opin Lipidol*. 2022; 33 (2): 126-132. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000796>
17. Bucholz EM, Rodday AM, Kolor K, Khouri MJ, De Ferranti SD. Prevalence and predictors of cholesterol screening, awareness, and statin treatment among US adults with familial hypercholesterolemia or other forms of severe dyslipidemia (1999-2014). *Circulation*. 2018; 137 (21): 2218-2230. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032321>
18. Taghizadeh E, Esfehani RJ, Sahebkar A, et al. Familial combined hyperlipidemia: An overview of the underlying molecular mechanisms and therapeutic strategies. *IUBMB Life*. 2019; 71 (9): 1221-1229. <https://doi.org/10.1002/iub.2073>
19. Vikulova DN, Trinder M, Mancini GBJ, Pimstone SN, Brumham LR. Familial Hypercholesterolemia, Familial Combined Hyperlipidemia, and Elevated Lipoprotein (a) in Patients With Premature Coronary Artery Disease. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021; 37 (11): 1733-1742. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.08.012>
20. Dron JS. The clinical utility of polygenic risk scores for combined hyperlipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2023; 34 (2): 44-51. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000865>



21. Dron JS, Hegele RA. Genetics of Hypertriglyceridemia. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00455>
22. Aguilar-Salinas C, Gómez-Díaz R, María Y, Tusié-Luna T, Carlos A, Aguilar S. Cincuenta Años de Estudio de Las Hiperlipidemias Primarias: El Caso de La Hiperlipidemia Familiar Combinada. Vol 51.; 2010.
23. Paquette M, Bernard S, Baass A. Dysbetalipoproteinemia Is Associated With Increased Risk of Coronary and Peripheral Vascular Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2023; 108 (1): 184-190. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac503>
24. Cenarro A, Bea AM, Gracia-Rubio I, Civeira F. Dysbetalipoproteinemia and other lipid abnormalities related to apo E. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2021; 33: 50-55. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2021.01.002>
25. Pallazola VA, Sathiyakumar V, Park J, et al. Modern prevalence of dysbetalipoproteinemia (fredrickson-levy-lees type III hyperlipoproteinemia). *Archives of Medical Science*. 2019; 16 (5): 993-1003. <https://doi.org/10.5114/AOMS.2019.86972>
26. Paquette M, Bernard S, Blank D, Paré G, Baass A. A simplified diagnosis algorithm for dysbetalipoproteinemia. *J Clin Lipidol*. 2020; 14 (4): 431-437. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.06.004>
27. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev*. 2022; 43 (4): 611-653. <https://doi.org/10.1210/endrev/bnab037>
28. Lahoz C, Mostaza JM. Familial hypertriglyceridemia/polygenic hypertriglyceridemia. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2021; 33: 37-42. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.12.014>
29. Cruz-Bautista I, Huerta-Chagoya A, Moreno-Macías H, et al. Familial hypertriglyceridemia: an entity with distinguishable features from other causes of hypertriglyceridemia. *Lipids Health Dis*. 2021; 20 (1). <https://doi.org/10.1186/s12944-021-01436-6>
30. Björnson E, Adiels M, Taskinen MR, et al. Triglyceride-rich lipoprotein remnants, low-density lipoproteins, and risk of coronary heart disease: a UK Biobank study. *Eur Heart J* 2023; 44 (39): 4186-4195. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eahd337>
31. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *New England Journal of Medicine*. 2022; 387 (21): 1923-1934. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2210645>
32. Sandesara PB, Virani SS, Fazio S, Shapiro MD. The Forgotten Lipids: Triglycerides, Remnant Cholesterol, and Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk. *Endocr Rev*. 2019; 40 (2): 537-557. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00184>
33. Perera SD, Wang J, McIntyre AD, Dron JS, Hegele RA. The longitudinal triglyceride phenotype in heterozygotes with LPL pathogenic variants. *J Clin Lipidol*. 2023; 17 (1): 87-93. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2022.11.007>
34. Foro de Dislipidemia Aterogénica. Consenso multidisciplinar sobre dislipidemia aterogénica. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2013; 25 (2): 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2013.03.001>
35. Cole J, Zubirán R, Wolska A, Jialal I, Remaley A. Use of Apolipoprotein B in the Era of Precision Medicine: Time for a Paradigm Change? *J Clin Med*. 2023; 12 (17): 5737. <https://doi.org/10.3390/jcm12175737>
36. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. *Guía Clínica Para La Detección, Diagnóstico y Tratamiento de La Dislipemia Aterogénica En Atención Primaria*; 2014.
37. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, et al. Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2020; 32 (3): 120-125. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.11.004>
38. Berneis K, Jeanneret C, Muser J, Felix B, Miserez AR. Low-density lipoprotein size and subclasses are markers of clinically apparent and non-apparent atherosclerosis in type 2 diabetes. *Metabolism*. 2005; 54 (2): 227-234. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2004.08.017>
39. SEC Working Group for the 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice and SEC Guidelines Committee. Comments on the 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Rev Esp Cardiol*. 2022; 75 (5): 364-369. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.015>
40. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: Metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2021; 42 (47): 4791-4806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>
41. Cole J, Zubirán R, Wolska A, Jialal I, Remaley AT. Use of Apolipoprotein B in the Era of Precision Medicine: Time for a Paradigm Change? *J Clin Med*. 2023; 12 (17). <https://doi.org/10.3390/jcm12175737>
42. Austin MA, Breslow JL, Hennekens CH, Buring JE, Willett WC, Krauss Affiliations PMID RM. Low-Density Lipoprotein Subclass Patterns and Risk of Myocardial Infarction. Vol 260.; 1988. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3418853/>
43. Jorba-Castany O, Ordóñez-Llanos J. Heterogeneidad de Las Subfracciones de Las Lipoproteínas de Baja Densidad Revisión. Vol 18.; 2006.
44. Sacks FM, Campos H. Cardiovascular endocrinology 4: Low-Density Lipoprotein Size and Cardiovascular Disease: A Reappraisal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003; 88 (10): 4525-4532. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030636>
45. Carvajal Carvajal C. Los triglicéridos y la aterogénesis. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2017; 34 (2).
46. Pintó X, Fanlo M, Esteve V, et al. Remnant cholesterol, vascular risk, and prevention of atherosclerosis. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2023; 35 (4): 206-217. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2023.02.001>

47. Mercedes Juan López D, Kuri Morales P, Rubén Durán Fontes L, et al. Guía de Tratamiento Farmacológico de Dislipidemias Para El Primer Nivel de Atención. Vol 24.; 2013. <http://www.medigraphic.com/revmexcardiol>
48. Sniderman AD, Dufresne L, Pencina KM, Bilgic S, Thanassoulis G, Pencina MJ Discordance among apoB, non-high-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides: implications for cardiovascular prevention. Eur Heart J 2024. <https://doi.org/10.1093/euroheartj/ehae258>
49. Mathew CT, Singh P. 7 Fibric acid antilipemic agents-StatPearls-NCBI bookshelf fibric acid antilipemic agents. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538508/>
50. Miller DB, Spence JD. Clinical Pharmacokinetics of Fibrat Acid Derivatives (Fibrates). Clin Pharmacokinet. Published online 1998: 155-162. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834020-00003>
51. Balendiran GK, Verma M, Perry E. Chemistry of Fibrates. Curr Chem Biol. 2008; 1 (3): 311-316. <https://doi.org/10.2174/187231307781662198>
52. McCullough PA, Di Loreto MJ Fibrates and cardiorenal outcomes. J Am Coll Cardiol. 2012; 60 (20): 2072-2073. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.06.058>
53. Gandhi N, Lenton R, Bhartia M, Abbas A, Raju J, Ramachandran S. Effect of Fibrate Treatment on Liver Function Tests in Patients with the Metabolic Syndrome.; 2014. <http://www.springerplus.com/content/3/1/14>
54. Chukwurah MI, Miller M. Fibrates, hypertriglyceridemia, and CVD risk: where do we stand after the PROMINENT trial for triglyceride lowering? Curr Cardiol Rep 2023; 25 (9): 987-992. <https://doi.org/10.1007/s11886-023-01926-2>
55. Chapman MJ Review: Fibrates: therapeutic review. Br J Diabetes Vasc Dis. 2006; 6 (1): 11-19. <https://doi.org/10.1177/1474651406006010201>
56. Álvarez-López H, Ruiz-Gastelum E, Díaz-Aragón A. Tratamiento actual de la hipertrigliceridemia. Cardiovascular and Metabolic Science. 2021; 32 (S3): 242-246. <https://doi.org/10.35366/100805>
57. Dogra G, Irish A, Chan D, Watts G. A Randomized Trial of the Effect of Statin and Fibrate Therapy on Arterial Function in CKD. American Journal of Kidney Diseases. 2007; 49 (6): 776-785. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.03.003>
58. Ducobu J, Scheen A, Van Gaal L, Velkeniers B, Hermans M. Belgian expert opinion: how to reduce the residual risk in atherogenic dyslipidaemic patients: place of fibrates. Acta Cardiol. 2008; 63 (2): 235-248. <https://doi.org/10.2143/AC.63.2.2029534>
59. Jacobo-Albavera L, Domínguez-Pérez M, Medina-Leyte DJ, González-Garrido A, Villarreal-Molina T. The role of the atp-binding cassette a1 (Abca1) in human disease. Int J Mol Sci. 2021; 22 (4): 1-30. <https://doi.org/10.3390/ijms22041593>
60. Okopień B, Buldak L, Bołdys A. Fibrates in the management of atherogenic dyslipidemia. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2017; 15 (12): 913-921. <https://doi.org/10.1080/14779072.2017.1408410>
61. Franco D, Henao Y, Monsalve M, Gutiérrez F, Hincapie J, Amariles P. Interacciones medicamentosas de agentes hipolipemiantes: Aproximación para establecer y valorar su relevancia clínica. Revisión estructurada. Farmacia Hospitalaria. 2013; 37 (6): 539-557. <https://doi.org/10.7399/FH.2013.37.6.1077>
62. Brea A, Millán J, Ascaso JF, et al. Fibrates therapy: Rational use fenofibrate 2016. Executive summary. Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis. 2016; 28 (6): 295-301. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.06.001>
63. Brea A, Millán J, Ascaso JF, et al. Fibrates in primary prevention of cardiovascular disease. Comments on the results of a systematic review of the Cochrane Collaboration. Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis. 2018; 30 (4): 188-192. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.04.002>
64. Rader DJ, Haffner SM. Role of Fibrates in the Management of Hypertriglyceridemia. Vol 83.; 1999.
65. University of Alberta D of CS& BSTMICD. Gemfibrozil. Published 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01241>
66. University of Alberta. Departments of Computing Science & Biological Sciences; The Metabolomics Innovation Centre D. Fenofibrate. Published 2024. <https://go.drugbank.com/drugs/DB01039>
67. COFEPRIS, Comisión de Autorización Sanitaria. Listado Actualizado de Medicamentos de Referencia 2023/02.; 2023. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/869172/LMR_2023-02_actualizaci_n_18_octubre_2023.pdf
68. European Medicines Agency. Questions and Answers on the Review of Medicines Containing Fibrates.; 2012. [www.ema.europa.eu](http://ema.europa.eu)
69. Kraja AT, Province MA, Straka RJ, Ordovas JM, Borecki IB, Arnett DK. Fenofibrate and Metabolic Syndrome HHS Public Access. Vol 10.; 2010. <http://hp2010.nhlbihin.net/atpii/calculator.asp>
70. Laguna Egea JC. Fibratos, accidentes cardiovasculares y estudio field: el día después. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2006; 18 (4): 146-154. [https://doi.org/10.1016/S0214-9168\(06\)73679-8](https://doi.org/10.1016/S0214-9168(06)73679-8)
71. Oliver MF, Heady JA, Morris JN, et al. Principal Investigators-Investigators. The Royal Infirmary of Edinburgh T Strasser, WHO. 1978; 40: 1966-1973.
72. Buschiazza H, Dorati C, Iusef Venturini N, et al. Medicamentos retirados en otros países por problemas de seguridad. Rev Fac Cienc Med Cordoba. 2022; 79 (3): 241-247. <https://doi.org/10.31053/1853.0605.v79.n3.35443>
73. Tsimihodimos V, Miltiadous G, Daskalopoulou SS, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Fenofibrate: Metabolic and Pleiotropic Effects.; 2005.
74. Balakumar P, Rohilla A, Mahadevan N. Pleiotropic actions of fenofibrate on the heart. Pharmacol Res. 2011; 63 (1): 8-12. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2010.11.002>
75. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with



- atherogenic dyslipidemia: A meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011; 217 (2): 492-498. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.020>
76. Abdul-Rahman T, Bukhari SMA, Herrera EC, et al. Lipid Lowering Therapy: An Era Beyond Statins. *Curr Probl Cardiol*. 2022; 47 (12). <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101342>
77. Pulipati VP, Alenghat FJ. The impact of lipid-lowering medications on coronary artery plaque characteristics. *Am J Prev Cardiol*. 2021; 8: 100294. <https://doi.org/10.1016/j.jpcardiol.2021.100294>
78. Takeuchi S, Takahashi Y, Asai S. Comparison of pleiotropic effects of statins vs fibrates on laboratory parameters in patients with dyslipidemia: A retrospective cohort study. *Medicine (United States)*. 2020; 99 (50): E23427. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023427>
79. Balakumar P, Sambathkumar R, Mahadevan N, et al. Molecular targets of fenofibrate in the cardiovascular-renal axis: A unifying perspective of its pleiotropic benefits. *Pharmacol Res*. 2019; 144: 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.03.025>
80. Jun M, Foote MBBS C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010; 375: 1875-1884. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60540-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60540-5)
81. Brea A, Millán J, Ascaso JF, et al. Los fibratos en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Comentarios a los resultados de una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2018; 30 (4): 188-192. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.04.002>
82. Blasco M, Ascaso JF. Control of the overall lipid profile. *Clinica e Investigacion en Arteriosclerosis*. 2019; 31: 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.10.002>
83. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA*. 2015; 314 (1): 52. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.7008>
84. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *New England Journal of Medicine*. 1998; 339 (4): 229-234. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807233390404>
85. Tomlinson B, Patil NG, Fok M, Lam CWK. Managing dyslipidemia in patients with Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2021; 22 (16): 2221-2234. <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1912734>
86. Abushanab D, Al-Badriyeh D, Marquina C, et al. A Systematic Review of Cost-Effectiveness of Non-Statin Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Probl Cardiol*. 2023; 48 (8). <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2022.101211>
87. Secchi-Nicolás NC, Lavalle-González FJ, Garnica-Cuellar JC, et al. Guía mexicana de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Revista Mexicana de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición*. 2024; 10 (92). <https://doi.org/10.24875/rme.m23000030>
88. Goldberg RB. Dyslipidemia in Diabetes: When and How to Treat? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022; 51 (3): 603-624. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.02.011>
89. Bahiru E, Hsiao R, Phillipson D, Watson KE. Mechanisms and Treatment of Dyslipidemia in Diabetes. <https://doi.org/10.1007/s11886-021-01455-w/Published>
90. Feria Díaz, Leyva Proenza, Rodríguez Reyes, Rodríguez Moldón, Rodríguez Duque. Dislipidemia en estados de resistencia a la insulina. *Correo Científico Médico*. Published online 2019.
91. Nguyen TT, Wong TY. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2006; 17 (7): 262-268. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2006.07.006>
92. Elmasry K, Ibrahim AS, Abdelmoneim S, Al-Shabrawey M. Bioactive lipids and pathological retinal angiogenesis. *Br J Pharmacol*. 2019; 176 (1): 93-109. <https://doi.org/10.1111/bph.14507>
93. Jenkins AJ, Grant MB, Busik J V. Lipids, hyperreflective crystalline deposits and diabetic retinopathy: potential systemic and retinal-specific effect of lipid-lowering therapies. *Diabetologia*. 2022; 65 (4): 587-603. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05655-z>
94. Knickelbein JE, Abbott AB, Chew EY. Fenofibrate and Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep*. 2016; 16 (10). <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0786-7>
95. Nägele MP, Barthelmes J, Ludovici V, et al. Retinal microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2018; 12 (6): 1523-1531.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.07.015>
96. Busik J V. Lipid metabolism dysregulation in diabetic retinopathy. *J Lipid Res*. 2021; 62. <https://doi.org/10.1194/JLR.RTR120000981>
97. Czupryniak L, Joshi SR, Gogtay JA, Lopez M. Effect of micronized fenofibrate on microvascular complications of type 2 diabetes: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17 (11): 1463-1473. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1195811>
98. Modjtahedi BS, Bose N, Papakostas TD, Morse L, Vavvas DG, Kishan AU. Lipids and diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2016; 31 (1-2): 10-18. <https://doi.org/10.31088/20538.2015.1114869>
99. Ferré R, Aragón G, Plana N, et al. High-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A1 levels strongly influence the reactivity of small peripheral arteries. *Atherosclerosis*. 2011; 216 (1): 115-119. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.01.039>

100. Patti AM, Giglio RV, Papanas N, Rizzo M, Rizvi AA. Future perspectives of the pharmacological management of diabetic dyslipidemia. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019; 12 (2): 129-143. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1567328>
101. Preiss D, Logue J, Sammons E, et al. Effect of Fenofibrate on Progression of Diabetic Retinopathy. NEJM Evidence. Published online June 21, 2024. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2400179>
102. Ding L, Cheng R, Hu Y, et al. Peroxisome proliferator activated receptor α protects capillary pericytes in the retina. *American Journal of Pathology.* 2014; 184 (10): 2709-2720. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.06.021>
103. Fu D, Yu JY, Connell AR, Hookham MB, Mcleese RH, Lyons TJ Effects of Modified Low-Density Lipoproteins and Fenofibrate on an Outer Blood-Retina Barrier Model: Implications for Diabetic Retinopathy. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics.* 2020; 36 (10): 754-764. <https://doi.org/10.1089/jop.2020.0068>
104. Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: An overview. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43 (5): 522-531. <https://doi.org/10.1111/eci.12068>
105. Dimmitt SB, Martin JH. Lipid and other management to improve arterial disease and survival in end stage renal disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2017; 18 (4): 343-349. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1285905>
106. Ansquer JC, Dalton RN, Caussé E, Crimel D, Le Malicot K, Foucher C. Effect of Fenofibrate on Kidney Function: A 6-Week Randomized Crossover Trial in Healthy People. *Am J Kidney Dis* 2008; 51 (6): 904-913. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.01.014>
107. Emami F, Hariri A, Matinfar M, Nematbakhsh M. Fenofibrate-induced renal dysfunction, yes or no? *Journal of Research in Medical Sciences.* 2020; 25 (1). https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_772_19
108. Yamashita S, Masuda D, Matsuzawa Y. Pemafibrate, a New Selective PPAR α Modulator: Drug Concept and Its Clinical Applications for Dyslipidemia and Metabolic Diseases. *Curr Atheroscler Rep.* 2020; 22 (1). <https://doi.org/10.1007/s11883-020-0823-5>
109. Yamashita S, Rizzo M, Su TC, Masuda D. Novel Selective PPAR α Modulator Pemafibrate for Dyslipidemia, Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD), and Atherosclerosis + Metabolites. 2023; 13 (5). <https://doi.org/10.3390/metab13050626>
110. Hiukka A, Maranghi M, Matikainen N, Taskinen MR. PPAR α : An emerging therapeutic target in diabetic microvascular damage. *Nat Rev Endocrinol.* 2010; 6 (8): 454-463. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.89>
111. Wagner N, Wagner KD. Recent Insights into the Role of PPARs in Disease. *Cells.* 2023; 12 (12). <https://doi.org/10.3390/cells12121572>
112. Instituto Nacional de Salud Pública. La Enfermedad Renal Crónica en México . Published August 2020. <https://www.insp.mx/avisos/5296-enfermedad-renal-cronica-mexico.html>
113. Udani SM, Bakris GL. Chronic kidney disease: Do fibrates truly preserve kidney function? *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7 (3): 130-131. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2011.14>
114. Kouroumichakis I, Papanas N, Zarogoulidis P, Liakopoulos V, Maltezos E, Mikhailidis DP. Fibrates: Therapeutic potential for diabetic nephropathy? *Eur J Intern Med.* 2012; 23 (4): 309-316. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2011.12.007>
115. Kayser GA. Lipid-Lowering Therapy in CKD: Should We Use It and in Which Patients. *Blood Purif.* 2017; 43 (1-3): 196-199. <https://doi.org/10.1159/000452727>
116. Pontremoli R, Bellizzi V, Bianchi S, et al. Management of dyslipidaemia in patients with chronic kidney disease: a position paper endorsed by the Italian Society of Nephrology. *J Nephrol.* 2020; 33 (3): 417-430. <https://doi.org/10.1007/s40620-020-00707-2>
117. Pascual V, Serrano A, Pedro-Botet J, et al. Enfermedad renal crónica y dislipidemia. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2017; 29(1):22-35. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2016.07.004>
118. Cusi K, Isaacs S, Barb D, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings. *Endocrine Practice.* 2022; 28(5):528-562. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.03.010>
119. Bernal-Reyes R, Icaza-Chávez ME, Chi-Cervera LA, et al. Prevalencia y características clínico-epidemiológicas de una población mexicana con enfermedad del hígado graso asociada a disfunción metabólica: un estudio en población abierta. *Rev Gastroenterol Mex* 2023; 88(3):199-207. <https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2021.09.002>
120. Santiago-Lagunes LM, Ríos-Gallardo PT, Perea-Martínez A, et al. Impacto de la dislipidemia en la enfermedad hepática grasa no alcohólica. *Sal Jal.* 2019; 6(2):116-120.
121. Brea A MDMJ et al; G de U de L del R de H de la SE de Arteriosclerosis. Hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y riesgo cardiovascular. . *Clin Invest Arterioscl.* . 2011; 23(2):72-77.
122. Iqbal U, Perumpail B, John N, et al. Judicious Use of Lipid Lowering Agents in the Management of NAFLD. *Diseases.* 2018; 6(4):87. <https://doi.org/10.3390/diseases6040087>
123. Vecera R, Poruba M, Hüttl M, et al. Beneficial Effect of Fenofibrate and Silymarin on Hepatic Steatosis and Gene Expression of Lipogenic and Cytochrome P450 Enzymes in Non-Obese Hereditary Hypertriglyceridemic Rats. *Curr Issues Mol Biol.* 2022; 44(5):1889-1900. <https://doi.org/10.3390/cimb44050129>
124. Fabbrini E, Mohammed BS, Korenblat KM, et al. Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010; 95(6):2727-2735. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-2622>
125. Kostapanos MS, Kei A, Elisaf MS. Current role of fenofibrate in the prevention and management of non-alcoholic fatty



- liver disease. *World J Hepatol.* 2013; 5(9):470-478. <https://doi.org/10.4254/wjh.v5.i9.470>
126. Mahmoudi A, Jamialahmadi T, Johnston TP, Sahebkar A. Impact of fenofibrate on NAFLD/NASH: A genetic perspective. *Drug Discov Today.* 2022; 27(8):2363-2372. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2022.05.007>
127. Tzanaki I, Agouridis AP, Kostapanos MS. Is there a role of lipid-lowering therapies in the management of fatty liver disease? *World J Hepatol.* 2022; 14(1):119-139. <https://doi.org/10.4254/wjh.v14.i1.119>
128. Chanda D, Lee CH, Kim YH, et al. Fenofibrate differentially regulates plasminogen activator inhibitor-1 gene expression via adenosine monophosphate-activated protein kinase-dependent induction of orphan nuclear receptor small heterodimer partner. *Hepatology.* 2009; 50(3):880-892. <https://doi.org/10.1002/hep.23049>
129. Santisteban MM, Iadecola C, Carnevale D. Hypertension, Neurovascular Dysfunction, and Cognitive Impairment. *Hypertension.* 2023; 80(1):22-34. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18085>
130. Williamson JD, Launer LJ, Bryan N, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014; 174(3):324-333. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.13656>
131. Gómez Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc).* 2013; 140(3). <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.10.003>
132. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): A randomised open-label substudy. *Lancet Neurol.* 2011; 10(11):969-977. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70188-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70188-0)
133. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: Post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care.* 2012; 35(4):787-793. <https://doi.org/10.2337/dc11-1855>
134. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes - Systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia.* 2005; 48(12):2460-2469. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0023-4>
135. Matar-Khalil SR, Rubio-Sandoval FC. El deterioro cognitivo como una complicación de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Nova.* 2021; 19(37):25-41. <https://doi.org/10.22490/24629448.5473>
136. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Selby J V. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2009; 301(15):1565-1572. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.460>
137. Ramanan S, Kooshki M, Zhao W, Hsu FC, Riddle DR, Robbins ME. The PPAR α Agonist Fenofibrate Preserves Hippocampal Neurogenesis and Inhibits Microglial Activation After Whole-Brain Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009; 75(3):870-877. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.059>
138. Jicha GA, Kryscio RJ, Beech BF, et al. Modulation of microRNA pathways by gemfibrozil in predementia Alzheimer disease: A randomized, placebo-controlled, double blind clinical trial. *Alzheimer's & Dementia.* 2019; 15(7S_Part_17). <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.06.4682>
139. Barlaka E, Galatou E, Mellidis K, Ravingerova T, Lazou A. Role of Pleiotropic Properties of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors in the Heart: Focus on the Nonmetabolic Effects in Cardiac Protection. *Cardiovasc Ther.* 2016; 34(1):37-48. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12166>
140. Laganà AS, Vitale SG, Nigro A, et al. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: Current evidence and future perspectives. *Int J Mol Sci.* 2016; 17(7). <https://doi.org/10.3390/ijms17070999>
141. Esenboga K, Çiçek ÖF, Oktay AA, Aribal Ayral P, Gürlek A. Effect of fenofibrate on serum nitric oxide levels in patients with hypertriglyceridemia. *Advances in Clinical and Experimental Medicine.* 2019; 28(7):931-936. <https://doi.org/10.17219/acem/94161>
142. Alkhayyat SS, Al-kuraishi HM, Al-Gareeb AI, et al. Fenofibrate for COVID-19 and related complications as an approach to improve treatment outcomes: the missed key for Holy Grail. *Inflammation Research.* 2022; 71(10-11):1159-1167. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01615-w>
143. Ali FY, Armstrong PCJ, Dhanji ARA, et al. Antiplatelet actions of statins and fibrates are mediated by PPARs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009; 29(5):706-711. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.183160>
144. Guixé-Muntet S, Biquard L, Szabo G, et al. Review article: vascular effects of PPARs in the context of NASH. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56(2):209-223. <https://doi.org/10.1111/apt.17046>
145. Mahmoudi A, Moallem SA, Johnston TP, Sahebkar A. Liver Protective Effect of Fenofibrate in NASH/NAFLD Animal Models. *PPAR Res.* 2022; 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5805398>
146. Matwiejuk M, Mysliwiec H, Jakubowicz-Zalewska O, Chabowski A, Flisiak I. Effects of Hypolipidemic Drugs on Psoriasis. *Metabolites.* 2023; 13(4). <https://doi.org/10.3390/metabo13040493>
147. Tuneu Valls LGMÁFLF. Guía de seguimiento farmacoterapéutico sobre dislipemias. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (GIAF). Published online 2003.
148. Davidson M. A Review of the Current Status of the Management of Mixed Dyslipidemia Associated with Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *American Journal of Cardiology.* 2008; 102(12 SUPPL.):19L-27L. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.071>

149. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety Considerations with Fibrate Therapy. *Am J Cardiol.* 2007; 99(6):S3-S18. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.016>
150. Leguizamón H. Creatinina sérica como marcador de la función renal. Conceptos básicos. Tasa de filtración glomerular. *Urología Colombiana.* 2014; 23(1):78-79. [https://doi.org/10.1016/S0120-789X\(14\)50015-9](https://doi.org/10.1016/S0120-789X(14)50015-9)
151. Santos PG. Combinaciones de estatinas y fibratos: implicaciones farmacocinéticas y clínicas. *Clinica e Investigación en Arteriosclerosis.* 2014; 26:7-11. [https://doi.org/10.1016/S0214-9168\(14\)70019-1](https://doi.org/10.1016/S0214-9168(14)70019-1)
152. Pu J, Romanelli R, Zhao B, et al. Dyslipidemia in Special Ethnic Populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2016; 45(1):205-216. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.09.013>
153. Frank ATH, Zhao B, Jose PO, Azar KMJ, Fortmann SP, Palaniappan LP. Racial/ethnic differences in dyslipidemia patterns. *Circulation.* 2014; 129(5):570-579. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005757>
154. Pavia A, Zamorano J, Sutradhar S, Yunis C. Changes in calculated coronary heart disease risk using proactive multifactorial intervention versus continued usual care in Latin-American and non-Latin-American patients enrolled in the CRUCIAL trial. *Curr Med Res Opin.* 2012; 28(10):1667-1676. <https://doi.org/10.1185/03007995.2012.725391>
155. Fernández-Friera L, Peñalvo JL, Fernández-Ortiz A, et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort. *Circulation.* 2015; 131(24):2104-2113. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014310>
156. Michaeli DT, Michaeli JC, Albers S, Boch T, Michaeli T. Established and Emerging Lipid-Lowering Drugs for Primary and Secondary Cardiovascular Prevention. *American Journal of Cardiovascular Drugs.* 2023; 23(5):477-495. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00594-5>
157. Marston NA, Giugliano RP, Im K, et al. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes. *Circulation.* 2019; 140 (16): 1308-17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041998>
158. Huston J, Schaffner H, Cox A, et al. A Critical review of icosapent ethyl in cardiovascular risk reduction. *AJC* 2023; 23 (4): 393-406. <https://doi.org/10.1007/s40256-023-00583-8>

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.