

# Estudio PROMINENT

## PROMINENT study

Dra. Melina Huerin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Jefa de Cardiología, Instituto Cardiovascular Lezica, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El PROMINENT fue un estudio a doble ciego, controlado y aleatorizado, que incluyó pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2), triglicéridos (TG) leve a moderadamente elevados y colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) bajo.<sup>1</sup> Esta investigación evaluó si el uso de pema fibrato, en comparación con placebo, se asociaba con una reducción de los eventos clínicos, con un criterio de valoración combinado de infarto no fatal, accidente cerebrovascular isquémico, revascularización coronaria y muerte cardiovascular.

Se incluyeron 10 497 pacientes con DBT2 (edad promedio 64 años, 27.5% mujeres, 66.9% en prevención secundaria), que se aleatorizaron en forma simple a pema fibrato en dosis de 0.2 mg dos veces diarias *versus* placebo. Los pacientes debían tener valores de TG entre 300 y 499 mg/dl, HDLc  $\leq$  40 mg/dl y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc)  $\leq$  100 mg/dl. Las medianas de las variables lipídicas al ingreso fueron: TG, 271 mg/dl; HDLc, 33 mg/dl y LDLc, 78 mg/dl; el seguimiento promedio fue de 3.4 años.

El uso de pema fibrato disminuyó un 26.2% el nivel de TG. Asimismo, la utilización del fibrato se asoció con una reducción del 25.8%, 25.6% y 27.6% en los niveles del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (VLDLc), los remanentes del colesterol (RC) y la apolipoproteína C-III (apoC-III), respectivamente. El criterio de valoración primario ocurrió en 572 pacientes del grupo de pema fibrato y en 560 del grupo control (*hazard ratio* [HR]: 1.03; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.91 a

1.15), sin modificación en ninguno de los grupos preespecificados. Si bien los pacientes asignados al grupo de pema fibrato tuvieron menor incidencia de hígado graso no alcohólico, se verificó mayor riesgo de presentar alteraciones renales y tromboembolismo venoso con la intervención.

El estudio concluyó que el uso de pema fibrato en pacientes con DBT2 que tuvieran niveles de TG leve a moderadamente elevados y de HDLc bajos, no se asoció con menor tasa de eventos clínicos, a pesar de una reducción del TG, el VLDLc y la apoC-III cercana al 25%.

### COMENTARIO

*Nunca se alcanza la verdad total, ni nunca se está totalmente alejado de ella.* Aristóteles

El estudio PROMINENT llega a su publicación luego de una historia previa de varios ensayos con diferentes fibratos, que emplearon gemfibrozil, bezafibrato o fenofibrato, con resultados poco alentadores. En ellos, si bien el análisis de subgrupos permitió verificar que los individuos con TG elevados y HDLc bajo, particularmente si eran diabéticos, mostraban un beneficio clínico con la intervención, el resultado en la cohorte global fue neutro. Esto fue independiente de si los pacientes estaban tratados o no con estatinas.<sup>2</sup>

En este marco, el estudio PROMINENT evaluó el impacto del pema fibrato, modulador del receptor activado por el proliferador de peroxisomas gamma (PPAR $\gamma$ ) con gran potencia reductora de TG, frente a placebo, en una cohorte con las características que compartían los subgrupos beneficiados en los estudios previamente publicados, intentando

Correspondencia:  
Dra. M. Huerin. E-mail: mhuerin@lezicacardio.com

comprobar si el uso de los fármacos se asociaba finalmente con un beneficio cardiovascular.<sup>3</sup>

El pema fibrato, al igual que otros fármacos de su clase, estimula la lipoproteína lipasa, lo que genera una reducción en los niveles de TG, VLDLc, RC, apoC-III y apoB, fracciones que se vinculan en forma directa con el riesgo cardiovascular.<sup>4</sup> En el PROMINENT, si bien el grupo asignado a pema fibrato presentó los cambios previstos en la mayoría de las variables lipídicas mencionadas, inesperadamente, tuvo 12% más LDLc, 5% más apoB e idéntico nivel de colesterol no HDL que el grupo placebo. Indudablemente, estos efectos fueron claros determinantes en el resultado negativo del estudio.

Por otra parte, la cohorte analizada en el PROMINENT incluyó pacientes diabéticos con tratamiento farmacológico óptimo (96% estatinas, 69% de alta intensidad), lo cual pudo haber representado una barrera adicional a la hora de demostrar un beneficio con la intervención.

Como sabemos, existe frondosa evidencia que prueba que el descenso del LDLc se asocia con reducción del riesgo cardiovascular.<sup>5</sup> La disminución de los valores del colesterol no HDL representa también un objetivo probado; incluso cuando ambas variables, LDLc y colesterol no HDL, son dispares, el riesgo se relaciona mejor con esta última. Esto podría explicarse porque el colesterol no HDL, además de incluir al LDLc, captura un riesgo lipídico adicional. Este denominado "riesgo residual" estaría integrado por diferentes componentes, que funcionarían como objetivos terapéuticos secundarios, una vez alcanzados los valores de LDLc ideales.

Por otra parte, si bien los niveles elevados de TG se asocian con mayor riesgo cardiovascular en modelos epidemiológicos, varios ensayos clínicos fallaron al intentar probar un impacto clínico al reducir los TG con una intervención farmacológica. Entre los agentes evaluados con este objetivo, encontramos a la niacina, a los fibratos y a los ácidos grasos omega 3 (incluido el ácido eicosapentaenoico altamente purificado), con resultados contradictorios.<sup>6</sup> A diferencia de los estudios que emplearon intervenciones dirigidas al

LDLc (estatinas, ezetimibe, inhibidores de PCSK9 y, más recientemente, ácido bempedoico) en los que se encontró una relación directa entre la reducción del LDLc y el riesgo cardiovascular, las investigaciones aleatorizadas que evaluaron particularmente fibratos, no mostraron esta congruencia.

Parafraseando a Aristóteles, "nunca se alcanza la verdad total, ni nunca se está totalmente alejado de ella", resta aún investigar cómo impactar en los determinantes del riesgo residual sin incidir en forma negativa en variables, como el LDLc, de probado impacto clínico. La verdad está cerca, pero aún necesitamos encontrar las respuestas correctas, que nos permitan sumar herramientas para continuar reduciendo el riesgo cardiovascular más allá de lo probado hasta el día de hoy.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, et al. Triglyceride lowering with pema fibrato to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 387:1923-1934, 2022.
2. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 375:1875-1884, 2010.
3. Fruchart J-C. Pema fibrato (K-877), a novel selective peroxisome proliferator activated receptor alpha modulator for management of atherogenic dyslipidaemia. *Cardiovasc Diabetol* 16:124, 2017.
4. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM, et al. Rationale and design of the pema fibrato to reduce cardiovascular outcomes by reducing triglycerides in patients with diabetes (PROMINENT) study. *Am Heart J* 206:80-93, 2018.
5. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 380:581-590, 2012.
6. Nichols GA, Philip S, Reynolds K, et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. *Diabetes Obes Metab* 21:366-371, 2019.