

¿Réquiem para los fibratos?

Requiem for fibrates?

Dr. Gerardo Elikir¹

¹Docente de la Universidad Austral, miembro titular de la Sociedad Argentina de Lípidos, médico de Swiss Medical Medicina Privada; Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La presente actualización bibliográfica es un resumen del documento: 2021 ACC *Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia* (Virani SS y col., 2021). Se trata de un documento de consenso orientado al manejo del riesgo cardiovascular de los pacientes con hipertrigliceridemia persistente, definida como la permanencia de niveles de triglicéridos (TG) en ayunas ≥ 150 mg/dl a pesar de 4 a 12 semanas de modificaciones terapéuticas del estilo de vida y estatinas –cuando están indicadas–, en las máximas dosis toleradas, luego de haber sido descartadas las causas secundarias de hipertrigliceridemia. En caso de que los TG hayan sido medidos sin ayuno, se considera hipertrigliceridemia a partir de 175 mg/dl.

Se identifican cuatro grupos de pacientes: 1) enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica, 2) diabetes mellitus con factores de riesgo agregados, 3) prevención primaria de alto riesgo, e 4) hipertrigliceridemia grave (TG ≥ 500 mg/dl, y especialmente ≥ 1000 mg/día).

PASOS INICIALES

- Aconsejar modificaciones del estilo de vida (descenso de peso, dieta [reducir grasas y carbohidratos simples, abstención de alcohol, incluir ácidos grasos omega-3 dietarios] y ejercicio). El grado de restricción varía con el nivel de TG.

- Excluir causas secundarias de hipertrigliceridemia, principalmente diabetes y consumo exagerado de bebidas alcohólicas.
- Procurar control glucémico, en caso de diabetes.
- Evitar fármacos que aumenten los TG.

TRIGLICÉRIDOS EN AYUNAS ≥ 150 mg/dl Y < 500 mg/dl

Enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica

- Iniciar o intensificar estatinas. Si con las dosis máximas toleradas de estatinas no se alcanza la meta de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), agregar ezetimibe. Para aquellos pacientes en riesgo muy alto que persisten con LDLc ≥ 70 mg/dl, el agregado de inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina tipo 9 (iPCSK9) es razonable. Para aquellos que alcanzan un nivel de LDLc < 70 mg/dl y persisten con hipertrigliceridemia, agregar icosapento de etilo (ácido eicosapentaenoico [EPA] purificado, no disponible en Argentina).

Diabetes

- ≥ 40 años: estatinas en dosis máximas toleradas.
- Riesgo alto: agregar ezetimibe para alcanzar una reducción del LDLc $\geq 50\%$.

Correspondencia:
Dr. Gerardo Elikir. e-mail: gelikir@gmail.com

- ≥ 50 años y factores de riesgo: agregar icosapento de etilo, si persisten elevados los TG.

Sin enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica ni diabetes

- Riesgo bajo, optimizar dieta y estilo de vida y reevaluar.
- Riesgo intermedio, se podría iniciar estatinas.
- Riesgo elevado: iniciar o intensificar estatinas hasta la máxima dosis tolerada.

TRIGLICÉRIDOS 500 A 999 mg/dl

- 20-39 años o 40-75 años de bajo riesgo cardiovascular: dieta baja (20%-25%) o muy baja (10%-15%) en grasas, reducir carbohidratos simples ($< 5\%$) y considerar ácidos grasos omega-3 de prescripción (icosapento de etilo o ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3) para reducir los TG, y fibratos si es necesario prevenir pancreatitis.
- 40-75 años con riesgo cardiovascular intermedio: iniciar estatinas moderadas.
- Enfermedad cardiovascular aterosclerótica clínica o diabetes: iniciar o maximizar estatinas y optimizar la adhesión. Si los TG persisten entre 500 y 999 mg/dl, dieta baja o muy baja en grasas, intensificar estatinas y considerar ácidos grasos omega-3 de prescripción para reducir los TG, y fibratos si es necesario prevenir pancreatitis.

TRIGLICÉRIDOS ≥ 1000 mg/dl

- Dieta muy baja en grasas, sin carbohidratos simples ni alcohol. Cuando los TG bajan de 1000 mg/dl, agregar ácidos grasos omega-3 de prescripción para reducir los TG, y fibratos si es necesario prevenir pancreatitis. Considerar el inicio o la intensificación de estatinas en aquellos pacientes que lo requieran.

COMENTARIOS

La presente es una publicación complementaria de las guías sobre el manejo de la hipercolesterolemia y

el riesgo cardiovascular, que fueron publicadas por la *American Heart Association* (AHA) y el *American College of Cardiology* (ACC) en 2018, junto a otras sociedades científicas.

Se señalan dos estrategias fundamentales para la prevención cardiovascular: 1) terapias dirigidas al riesgo del LDLc, y 2) terapias dirigidas al riesgo de los TG. La decisión de iniciar una, otra o ambas depende del nivel lipídico y del riesgo del paciente.

En los pacientes de alto riesgo, la evidencia favorece la indicación de estatinas en las máximas dosis toleradas, seguidas de ezetimibe e iPCSK9, en los casos adecuados. Si hubiera problemas de acceso a los iPCSK9, la colestiramina sería una alternativa en nuestro país, la cual mejora el control glucémico, aunque puede aumentar los TG.

En los pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica que se mantienen con valores de LDLc entre 70 y 99 mg/dl y de TG de 150 a 500 mg/dl, existe una brecha en la evidencia respecto de las estrategias a seguir. Aunque falta eficacia comparativa, se prefiere el enfoque basado en el riesgo del LDLc. La decisión debe ser tomada en el contexto de una discusión con el paciente (beneficio/riesgo, costo y preferencias del enfermo). Si se decide reducir el LDLc, una vez alcanzadas las metas, buscar causas secundarias de hipertrigliceridemia y baja adhesión al tratamiento; en ausencia de estos factores, es razonable considerar el agregado de icosapento de etilo. Sin embargo, una nota de precaución es necesaria debido al aumento de la incidencia de fibrilación auricular que se observó en los ensayos clínicos que utilizaron dosis altas de ácidos grasos omega-3.

En pacientes de riesgo intermedio, la hipertrigliceridemia maximiza el riesgo y favorece el inicio o la intensificación de estatinas. Aunque no sean primariamente fármacos para reducir los TG, a mayor reducción del colesterol, mayor descenso de los TG.

Si el riesgo es bajo, existe escasa evidencia para indicar fármacos para reducir el riesgo cardiovascular y no hay datos suficientes sobre los suplementos dietarios con ácidos grasos omega-3 para la prevención cardiovascular, aunque se pueden indicar alimentos

con alto contenido de ácidos grasos omega-3 (salmón, caballa, trucha) para ayudar a reducir los TG.

Cuando la decisión de iniciar estatinas es incierta, hacer una evaluación más exhaustiva del riesgo mediante determinación del puntaje de calcio coronario. Con un puntaje Agatston cero y ausencia de otros factores (tabaquismo, antecedentes familiares), se puede diferir el inicio de estatinas.

En los pacientes con hipertrigliceridemia grave (TG \geq 500 mg/dl), las elevaciones de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), junto con mayor prevalencia de factores metabólicos de riesgo (diabetes, obesidad), aumentan el riesgo cardiovascular y pueden indicarse estatinas, aunque si es bajo (pacientes jóvenes, sin factores agregados), existe escasa evidencia para indicar fármacos y es crucial la dieta. En pacientes con insulinopenia, se debe tratar primero la hiperglucemia, y los fibratos quedarían indicados solamente para reducir el riesgo de pancreatitis, aunque si los TG son \geq 1000 mg/dl, los fármacos para reducir este parámetro serán muy poco efectivos.

En comparación, la guías argentina y europea consideran un papel para los fibratos en la reducción del riesgo cardiovascular. Si bien la evidencia no es concluyente, en los pacientes que persisten con TG elevados y colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc) disminuido, el agregado de fenofibrato podría reducir los eventos cardiovasculares, especialmente en pacientes con diabetes mellitus, interpretando así de manera diferente los resultados de los mismos estudios (ACCORD, FIELD).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Averna M, Banach M, Bruckert E, Drexel H, Farnier M, Gaita D, et al. Practical guidance for combination lipid-modifying therapy in high- and very-high-risk patients: A statement from a European Atherosclerosis Society Task Force. *Atherosclerosis* 325:99-109, 2021.

Bhatt DL, Steg G, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB; for the REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction

with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11-22, 2019.

Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P; en nombre del Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en adultos 2019. Disponible en: www.sociedadargentinadelipidos.com [Consultado noviembre de 2021].

Ruscica M, Ferri N, Santos RD, Sirtori CR, Corsini A. Lipid lowering drugs: Present status and future developments. *Curr Atheroscler Rep* 23(5):17, 2021.

Virani SS, Morris PB, Agarwala A, Ballantyne CM, Birtcher KK, Kris-Etherton PM. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia. A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 78(9):960-993, 2021.