

¿El empleo de fibratos reduce eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica?

Goto H, Iseri K, Hida N. Fibrates and the risk of cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2024;39:1016-22.

Análisis crítico: Jaime Mazón-Ruiz^{1,2}, Laura López-Ruiz², Jenyree Mendoza-Hernández²

¹Servicio de Nefrología. Hospital Carmen y Severo Ochoa. Cangas del Narcea. Asturias.

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias

NefroPlus 2025;17(1):70-73

© 2025 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio observacional, analítico, de tipo casos y controles anidado en una cohorte, con un seguimiento medio de 9,4 meses (rango intercuartílico: 3,5-19,1 meses).

■ Asignación



Los casos y los controles se emparejaron en una proporción de 1:2 en función de la edad y el sexo, así como el año natural y el estadio de la enfermedad renal crónica (ERC) en el momento de la entrada en la cohorte. A cada control emparejado, que tenía que cumplir los criterios de estar vivo y no haber experimentado el compuesto infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca y muerte debida a enfermedades cardiovasculares (MACE, eventos cardiovasculares adversos graves), se le asignó la misma fecha inicial que a su caso correspondiente.

■ Enmascaramiento



Abierto.

■ Ámbito



Registro japonés Medical Data Vision.

■ Pacientes



Edad de 18 años o superior, a los cuales se les hubiera realizado al menos 2 determinaciones consecutivas de creatinina plasmática o sérica con un intervalo superior a 3 meses e inferior a 2 años, entre el 1 de noviembre de 2018 y el 31 de octubre de 2022. Los casos se definieron en función de la incidencia del MACE basado en los registros de la Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10 (CIE-10).

■ Intervención

Los casos y los controles se asignaron a dos grupos distintos y excluyentes en función de su exposición a los fibratos antes de la fecha inicial, analizando la última fecha de dispensación del fármaco. Además, clasificaron el consumo de fibrato en tres grupos distintos en función del momento respecto a la fecha inicial:

1. Consumo actual (en los 90 días anteriores a la fecha inicial).
2. Consumo reciente (entre 91 y 365 días antes de la fecha inicial).
3. Consumo pasado (más de 366 días antes de la fecha inicial).

■ Variables de resultado

La variable de resultado principal fue la correlación entre el uso de fibratos y el riesgo de MACE. Se analizó, además, de forma secundaria el posible efecto de clase de diferentes fibratos: bezafibrato, fenofibrato y pemafibrato.

■ Tamaño muestral



Cohorte de 47.490 pacientes con ERC, en la cual se identificaron 15.830 casos de MACE durante el periodo de seguimiento.

■ Promoción y patrocinio

El estudio no fue patrocinado por la industria farmacéutica y los autores declararon no presentar ningún conflicto de intereses.

Todos los autores contribuyeron por igual al trabajo.

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Variable principal

Tabla 1. Razón de probabilidad (*odds ratio*, OR) ajustada multivariante para el riesgo de MACE

	n (%)		OR (IC95%)	
	Casos	Controles	Ajustado	Valor de p
Sin empleo de fibratos	15.274 (96,5)	30.551 (96,5)	1 (referencia)	
Empleo de fibratos	556 (3,5)	1.109 (3,5)	0,84 (0,75-0,94)	<0,05
Consumo actual	225 (1,4)	486 (1,5)	0,81 (0,68-0,97)	<0,05
Consumo reciente	71 (0,5)	156 (0,5)	0,65 (0,48-0,90)	<0,05
Consumo pasado	260 (1,6)	467 (1,5)	0,94 (0,79-1,12)	0,49

Lista de covariables: edad, sexo, categoría de filtrado glomerular estimado, diabetes, fibrilación/aleteo auricular, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar crónica, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueantes de los receptores de angiotensina, betabloqueantes, antagonistas del calcio, estatinas, diuréticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón, glucocorticoides inhalados, antiinflamatorios no esteroides, opiáceos, antidepresivos y año natural de entrada en la cohorte.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Variable secundaria

Tabla 2. *Odds ratio* (OR) ajustada multivariante para el riesgo de MACE en relación con el uso actual de bezafibrato, fenofibrato y pemafibrato en comparación con la no utilización

	n (%)		OR (IC95%)	
	Casos	Controles	Ajustado	Valor de p
Sin consumo actual de fibratos	15.605 (98,6)	31.174 (98,5)	1 (referencia)	
Consumo actual de bezafibrato	92 (0,6)	195 (0,6)	0,91 (0,692-1,201)	0,509
Consumo actual de fenofibrato	61 (0,4)	147 (0,5)	0,77 (0,554-1,082)	0,134
Consumo actual de pemafibrato	72 (0,5)	144 (0,5)	0,73 (0,528-0,997)	<0,05

Lista de covariables: edad, sexo, categoría de filtrado glomerular estimado, diabetes, fibrilación/aleteo auricular, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, enfermedad pulmonar crónica, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina/bloqueantes de los receptores de angiotensina, betabloqueantes, antagonistas del calcio, estatinas, diuréticos, anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios, inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón, glucocorticoides inhalados, antiinflamatorios no esteroides, opiáceos, antidepresivos y año natural de entrada en la cohorte.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Efectos secundarios

No se comunican en el estudio los efectos secundarios dependientes del uso de fibratos.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Este estudio identificó una asociación significativa entre el uso reciente y actual de fibratos y un menor riesgo de MACE, posiblemente derivado de sus efectos tanto en el perfil lipídico como en la disminución de la albuminuria. Además, se observa un posible

efecto de clase favorable al pemafibrato, un fibrato de nueva generación con mayor selectividad por receptores activados por proliferadores peroxisómicos tipo α (PPAR- α), menos interacciones farmacológicas, un metabolismo hepático y, por tanto, un perfil de seguridad mayor, especialmente en ERC avanzada.

Estos hallazgos contrastan con estudios previos, como los ensayos ACCORD y PROMINENT, que no demostraron beneficios cardiovasculares significativos en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Esta discrepancia pudiera explicarse por diferencias en las características de la población estudiada, al incluir el presente estudio pacientes de mayor edad y riesgo cardiovascular.

Entre las principales limitaciones destacan que, al tratarse de un estudio observacional, no permite establecer relaciones causales y que la ausencia de información sobre factores como presión arterial, índice de fragilidad, hábitos de vida y resultados de análisis de orina podría haber introducido sesgos en la clasificación y la interpretación de los resultados. Se requieren estudios adicionales para validar estos hallazgos en diferentes poblaciones y confirmar el potencial beneficio cardiovascular de pemafibrato en pacientes con ERC.

■ COMENTARIO DE LOS REVISORES

La hipertrigliceridemia se ha asociado históricamente con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares. Sin embargo, análisis recientes sugieren que esta relación se atenúa e incluso puede desaparecer cuando se incluyen en modelos multivariante marcadores adicionales como el colesterol no HDL, c-noHDL, (suma del colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad —LDL— y lipoproteínas ricas en triglicéridos —LRT—) y la apolipoproteína B (ApoB), un indicador del número circulante de partículas proaterogénicas^{1,2}.

Aunque los triglicéridos no son componentes directos de la placa de ateroma, niveles elevados suelen asociar un incremento de las LRT, cuyo contenido de colesterol atraviesa el endotelio y promueve la formación de la placa. Además, un aumento de las LRT favorece la formación de partículas LDL más numerosas, pequeñas y densas (que aumentan los niveles de ApoB), con un mayor potencial aterogénico.

Un metaanálisis reciente demostró que el tratamiento con fibratos se asoció a una reducción de MACE; sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios incluidos fue moderada. El análisis de metarregresión indicó que el beneficio cardiovascular observado estaba relacionado con la reducción del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL; por cada disminución de 1 mmol/L en cLDL, el riesgo de MACE se redujo un 29%; riesgo relativo = 0,71; intervalo de confianza del 95%: 0,49-0,94; $p = 0,01$) y no con la disminución de los triglicéridos *per se*³. Probablemente si dicho análisis hubiera analizado la correlación entre c-noHDL o ApoB con el riesgo de MACE, esta sería aún más fuerte que la objetivada con el cLDL.

El ensayo clínico PROMINENT, último ensayo clínico aleatorizado que analiza el beneficio cardiovascular del empleo de fibratos, arrojó resultados negativos. A diferencia de los ensayos clásicos, más del 95% de los participantes recibían estatinas y el cLDL medio era de 78 mg/dl⁴. Esta falta de efecto podría explicarse por una reducción mínima en los niveles totales de ApoB, que afectó principalmente a las partículas VLDL-ApoB (componente de las LRT) en lugar de las LDL-ApoB, que constituyen la mayoría de las partículas aterogénicas^{5,6}.

Por tanto, parece que los beneficios observados en ensayos clásicos con fibratos podrían haber dependido de su capacidad para reducir el cLDL, mientras que, en estudios más recientes, su eficacia podría haberse visto atenuada por el uso elevado de otras terapias hipolipemiantes, fundamentalmente estatinas.

En consecuencia, la mayoría de las guías de práctica clínica en materia de dislipemia enfatizan como estrategia primordial la reducción del cLDL, c-noHDL o, idealmente, ApoB a niveles objetivos según el riesgo cardiovascular del paciente, quedando el uso de fibratos limitado a pacientes con triglicéridos persistentemente elevados (> 500 mg/dl), no como estrategia para reducir el riesgo cardiovascular, sino para prevenir complicaciones como la pancreatitis.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

El presente estudio plantea interrogantes que cuestionan la validez de sus conclusiones.

No se proporciona información sobre el perfil lipídico basal de los pacientes, lo que impide conocer cuál fue la indicación del tratamiento con fibratos. ¿Se inició esta terapia únicamente en respuesta a niveles elevados de triglicéridos o se evaluó de forma conjunta con otros parámetros como cLDL, c-noHDL y ApoB?

Resulta llamativa la baja prevalencia del uso de estatinas en esta cohorte (39,3% en el grupo de casos y 33,7% en el grupo de controles), cifras comparables a las de los primeros estudios con fibratos, dado que la mayoría de los pacientes con enfermedad renal crónica presentan un riesgo cardiovascular alto o muy alto. Tampoco se recoge y analiza el uso concomitante de otras terapias hipolipemiantes.

Esto lleva a cuestionar si hubiera sido más apropiado priorizar el inicio o la intensificación de tratamientos hipolipemiantes con beneficios cardiovasculares bien establecidos, como estatinas, ezetimiba, ácido bempedoico o iPCSK9, antes de recurrir a los fibratos.

Por tanto, para fomentar el uso de fibratos, es necesario el diseño de ensayos clínicos aleatorizados donde se demuestre que el uso concomitante de estos fármacos junto con otras terapias hipolipemiantes una vez alcanzados niveles en rango de cLDL, c-noHDL o ApoB, demuestre beneficio cardiovascular, hecho no probado hasta la fecha en la población general.

Icosapento de etilo, un éster etílico purificado y estable del ácido eicosapentaenoico que sustituye al ácido araquidónico en la membrana celular y favorece la síntesis de mediadores lipídicos antiinflamatorios y antitrombóticos, es el único fármaco que ha demostrado hasta la fecha sólidos beneficios cardiovasculares en pacientes con triglicéridos elevados. El ensayo REDUCE-IT (*Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia*), mostró una reducción de los eventos cardiovasculares tanto en prevención secundaria como en pacientes diabéticos con uno o más factores de riesgo cardiovascular y los siguientes criterios: tratamiento con estatinas, cLDL de 41-100 mg/dl y triglicéridos de 135-499 mg/dl. Sin embargo, parece que el beneficio no se debe principalmente a su efecto hipolipemiante, sino más bien a sus propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas, vasomotoras e inmunomoduladoras⁷.

■ CLASIFICACIÓN

Tema/subespecialidad: Enfermedad renal crónica

Palabras clave: Enfermedad renal crónica. Fibratos. Triglicéridos. Eventos cardiovasculares. Dislipemia

NIVEL DE EVIDENCIA: 4

GRADO DE RECOMENDACIÓN: C

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Conflicto de intereses

JMR declara que ha recibido honorarios de Servier, Sanofi, Amgen y Daiichi Sankyo por la realización ponencias, asesorías o actividades educativas sobre dislipemia y ERC, no relacionadas con la realización del trabajo. LLR y JMH declaran que no tienen conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sniderman AD, Couture P, Martin SS, DeGraaf J, Lawler PR, Cromwell WC, et al. Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: a cautionary note about metabolic confounding. *J Lipid Res.* 2018;59:1266-75.
2. Marston NA, Giugliano RP, Melloni GEM, Park J-G, Morrill V, Blazing MA, et al. Association of Apolipoprotein B-Containing Lipoproteins and Risk of Myocardial Infarction in Individuals With and Without Atherosclerosis. *JAMA Cardiol.* 2022;7:250.
3. Kim KA, Kim NJ, Choo EH. The effect of fibrates on lowering low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk reduction: a systemic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol.* 2024;31:291-301.
4. Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart J-C, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022;387:1923-34.
5. Virani SS. The Fibrates Story — A Tepid End to a PROMINENT Drug. *N Engl J Med.* 2022;387:1991-2.
6. Fruchart J-C, Fruchart-Najib J, Yamashita S, Libby P, Yokote K, Kodama T, et al. Lessons from PROMINENT and prospects for pemafibrate. *Cardiovasc Diabetol.* 2024;23:279.
7. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11-22.