

ACTUALIZACIÓN EN DISLIPEMIAS PARA ATENCIÓN PRIMARIA

Pravastatina y Fenofibrato en el tratamiento de la Dislipemia Mixta y la Prevención Cardiovascular

Jesús Millán Núñez-Cortés

Catedrático de Medicina. Profesor Emérito de la Universidad Complutense y del Servicio Madrileño de Salud. Facultad de Medicina. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Con el aval de la Sociedad
Española de Arteriosclerosis



Material uso exclusivo personal sanitario

Producción, diseño y edición:

Medical Media, scp
www.farmacosalud.com
www.campusfarmacosalud.com

C/ Salut 20. 08960, Sant Just Desvern (Barcelona)
info@farmacosalud.es

Toda forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares y autores, salvo la excepción prevista por la ley.

Copyright ©2025

Introducción

Las dislipemias mixtas o combinadas son un buen ejemplo de la conocida dislipemia aterogénica (DA), caracterizada por un aumento de triglicéridos (TG), descenso de cHDL, cifras moderadamente o claramente elevadas de cLDL, y un fenotipo especialmente aterogénico de partículas LDL pequeñas y densas. Se trata de una condición metabólica frecuente que se acompaña de un elevado riesgo cardiovascular (RCV)¹, y que requiere un abordaje específico². Se presenta como una dislipemia muy frecuente en la diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), y es el principal contribuyente al elevado RCV propio del síndrome metabólico (SM)³. De ahí la necesidad de realizar el diagnóstico de la situación, instaurar un tratamiento ajustado y controlar evolutivamente los objetivos terapéuticos que se marcan según el nivel de riesgo individual⁴.

Con independencia de la intervención sobre el estilo de vida, los cambios en la dieta, el control de peso corporal y la actividad física, frecuentemente se precisa la intervención farmacológica, lo que a menudo implica el empleo de una terapia combinada hipocolesterolemizante + hipotrigliceridemiante, con el fin de reducir el riesgo residual de origen lipídico estrictamente no-LDL-dependiente. En este contexto, frecuentemente habremos de plantear la asociación de una estatina con un fibrato; bien de inicio, o una vez que tras el tratamiento para controlar los niveles de c-LDL se mantengan niveles elevados de marcadores lipídicos que expresan este riesgo residual no-LDL-dependiente: siendo este el caso de los TG plasmáticos (marcador vicario de las lipoproteínas ricas en TG), c-no-HDL (marcador de todo el colesterol aterogénico) o el colesterol remanente (marcador, asimismo, del colesterol que aportan los lipoproteínas ricas en TG).

La clave en ese momento estribará en utilizar una combinación de fármacos con eficacia y seguridad demostrada⁵, al margen de la instauración de un estilo de vida adecuado.

La DA como modelo. Marcadores lipídicos.

La DA es el paradigma de una dislipemia mixta o combinada, en la que es preciso intervenir sobre los niveles de colesterol y de TG, dado que en la dislipemia mixta o combinada coexisten niveles elevados de colesterol y de TG. La concentración plasmática de TG es un biomarcador, reflejo de las lipoproteínas ricas en TG, lipoproteínas capaces de promover la formación de placas de ateroma⁶, por lo que se las considera como el mecanismo causal de enfermedad cardiovascular (ECV) en aquellos pacientes que muestran una hipertrigliceridemia^{7,8}.

Las lipoproteínas ricas en TG y sus remanentes, que se consideran más aterogénicas que las propias LDL⁹, condicionan el RCV asociado a las mismas más que los TG per se debido a su contenido de colesterol¹⁰. De ahí que la cifra de TG pueda emplearse como un marcador subrogado o vicario de RCV y -lo que es particularmente importante- modificable en la práctica clínica¹¹.

Aproximadamente entre el 10% y el 25% de la población general tiene cifras elevadas de TG^{12,13}. Y esto es aún más relevante en los pacientes con DM2. En el estudio PREDISAT de Prevalencia de DA, a partir del registro de dislipemias de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), hasta el 78,4% de tales pacientes con DM2 desarrollan una dislipemia mixta en algún momento de su evolución; y, sin embargo, son tratados con estatinas el 72,4% de los pacientes, y -sorprendentemente- sólo el 46,3% reciben un fibrato; lo que hace que sólo una tercera parte se encuentre tratada con un tratamiento combinado (Grupo de trabajo de DA de la SEA; datos no publicados). Todos los datos inducen a considerar que este tipo de dislipemia se encuentra infradiagnosticada e infratratada, y por consiguiente, infracontrolada.

El nivel óptimo de TG hay que situarlo en una cifra inferior a 100 mg/dL¹⁴. Las cifras "borderline", 150-200 mg/dL, son muy frecuentes en el SM y se acompañan de un incremento del RCV¹⁵, que aumenta significativamente con cifras de 200 a 500 mg/dL¹⁴.

En consecuencia, la dislipemia mixta adquiere una relevancia central como uno de los trastornos del metabolismo lipídico más frecuentes; y es importante señalar que se manifiesta a través de un perfil lipídico alterado que resulta claramente reconocible. Por este motivo, podría ser diagnosticada con más precisión y precocidad de lo que se hace en la práctica clínica real.

Una reciente publicación que incluye cerca de 45.000 profesionales sanitarios españoles, propone tres sencillos índices lipídicos para evaluar el RCV asociado a la misma¹⁶:

- a) relación Colesterol Total (CT) /cHDL
- b) relación cLDL/cHDL
- c) relación TG

En la **Tabla 1** se precisan los diferentes índices de uso común y su significado en relación con el RCV, según sea bajo, moderado o alto. La elevación del c-no-HDL no sólo es un marcador de riesgo en la DA, sino que se ha convertido en un auténtico objetivo terapéutico³. Ello es debido a su sencillo cálculo (colesterol total - cHDL), su significado (representa la totalidad de las lipoproteínas aterogénicas que contienen colesterol, incluyendo no sólo LDL, sino también las lipoproteínas ricas en TG) y a su fiable correlación con apo B y con las LDL. De hecho, a efectos de establecer objetivos terapéuticos, se ha de señalar una cifra de c-no-HDL 30 mg superior a la de cLDL considerada, de tal forma que en los pacientes con alto riesgo el objetivo es cLDL < 70 mg/dL y c-no-HDL < 100 mg/dL, mientras que en los pacientes con muy alto riesgo son cLDL < 55 mg/dL y c-no-HDL < 85 mg/dL.

TABLA 1. Índices de uso común y su significado en relación con el RCV.

Índice	Bajo RCV	Moderado RCV	Alto RCV
CT / cHDL (H/M)	< 5 / 4,5	5-9 / 4,5-7	> 9 / 7
cLDL / cHDL	< 3	-----	> 3
TG / cHDL	< 3	-----	> 3

CT: Colesterol Total; cLDL: colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad; cHDL: colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad; H/M: Hombre/Mujer; RCV: Riesgo Cardiovascular; TG: Triglicéridos.

Elaboración propia a partir de la referencia 16.

En este tipo de dislipemia, en la que se encuentra un incremento de lipoproteínas ricas en TG, uno de los focos de interés en la actualidad es -precisamente- considerar la importancia del colesterol remanente (colesterol total - (cLDL + cHDL)), como factor de riesgo¹⁷; y ello es debido a que un tercio del colesterol plasmático se encuentra en las lipoproteínas remanentes^{18,19}. En un estudio observacional sobre más de 300.000 pacientes seguidos en atención primaria²⁰, en el que se analiza la asociación de la mortalidad por todas las causas, se compararon los niveles de colesterol remanente, con los niveles tradicionales de colesterol total, cLDL, cHDL c-no-HDL y TG. Para el colesterol remanente, que se relacionaba linealmente con la mortalidad total, el hazard ratio (HR) resultó 1,6 (IC 95%: 1,4-1,7) y para los TG 1,5 (IC 95%: 1,3-1,6). Se puede observar un incremento del 48% en el riesgo de accidentes cardiovasculares mayores cuando aumenta el colesterol remanente por encima de 39,5 mg/dL, incluso en pacientes ya tratados previamente con estatinas²¹.

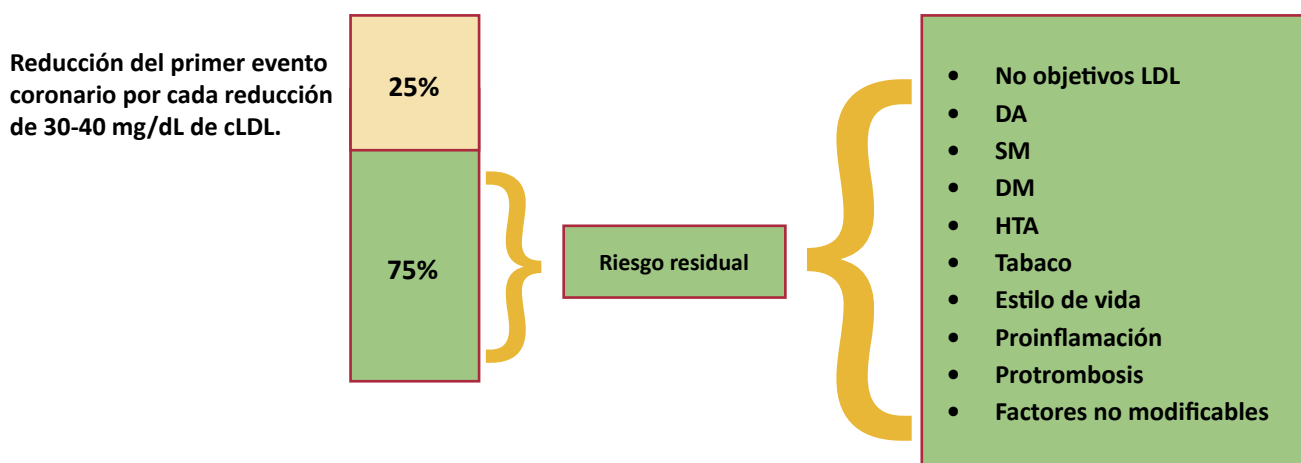
Más allá del colesterol. Riesgo Residual.

Globalmente, las estatinas reducen el RCV en un 20-25 % de acuerdo con los principales resultados de estudios de intervención, de tal forma que el descenso de 1 mmol/L en cLDL se acompaña de una reducción del 23% en el riesgo de accidentes cardiovasculares mayores²². Esta “buena noticia” tiene un reflejo especular en una “mala noticia”: aún después de la administración de estatinas para reducir los niveles de cLDL, persiste un RCV “residual” que se puede dimensionar en un 70-75%. Eso ha llevado a la iniciativa R3i (Residual Risk Reduction Initiative) a definir el riesgo residual como “aquel riesgo de accidentes vasculares persistente en los pacientes con objetivos terapéuticos alcanzados acorde con los estándares o en los pacientes que no los alcanzan, incluyendo el riesgo relacionado con la dislipemia, la hipertensión arterial (HTA), la hiperglucemia, la inflamación sistémica o un estilo de vida no saludable”²³. E interesarse en el estudio REALIST, por las consecuencias macro y microvasculares del riesgo residual lipídico^{24,25}.

Algunos componentes que contribuyen al riesgo residual no son modificables (edad, género), pero otros han de ser considerados como modificables (**Figura 1**). Entre estos últimos se encuentran los factores lipídicos, de tal forma que puede contribuir a la reducción del riesgo residual un mayor y mejor control del cLDL, de las lipoproteínas ricas en TG u otros factores lipídicos como puede ser los niveles elevados de Lp(a). Esto puede requerir un mayor esfuerzo en la instauración de un estilo de vida favorable, o -frecuentemente- un mayor esfuerzo terapéutico mediante el empleo de una combinación de fármacos que permita un abordaje global de la dislipemia residual.

Nuestra responsabilidad alcanza a dar respuesta a las siguientes preguntas: ¿hemos detectado y evaluado el riesgo residual?, ¿hemos intervenido sobre él?, ¿lo hemos controlado? Y más específicamente al considerar el papel de las lipoproteínas ricas en TG y de los TG como biomarcador de riesgo: ¿ha de ser éste el foco de tratamiento cuando el cLDL está controlado y existe riesgo residual?, y ¿dónde está o puede estar el beneficio de asociar un fibrato a la estatina habida cuenta de la especificidad de efecto de este grupo de fármacos sobre ese tipo de dislipemia?

FIGURA 1. Riesgo Residual: magnitud y componentes.



cLDL: colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad; DA: Dislipemia Aterogénica; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión Arterial; SM: Síndrome Metabólico.

Elaboración propia a partir de la referencia: Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Lancet. 2005;366:1267-1278.

Sin ningún género de dudas, la elevación de los TG se acompaña de un riesgo residual²⁶, sobre todo en pacientes con antecedentes de síndromes por ECV²⁷, y ello al margen de la consecución de objetivos terapéuticos recomendados para cLDL y para c-no-HDL, la intensidad del tratamiento hipocolesterolemizante, o los niveles de cHDL. En pacientes en tratamiento con estatinas, la reducción de TG por debajo de 150 mg/dL se acompaña de un descenso del RCV, independientemente de los niveles de cLDL²⁸. Por el contrario, cuando la cifra de TG es superior a 150 mg/dL, y a pesar de tratamiento intensivo con estatinas y niveles de cLDL inferiores a 70 mg/dL, el riesgo es un 40% superior que con niveles más bajos de TG²⁹.

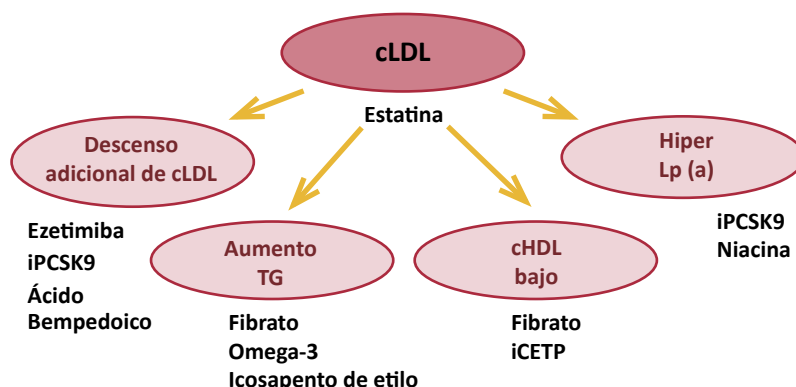
El estudio INTERASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events)³⁰, publicado recientemente, destaca el papel protagonista (y la elevada frecuencia) de la dislipemia mixta o combinada en el riesgo residual de pacientes con antecedentes cardiovasculares, en una población procedente de 13 países de 6 regiones de la OMS. Sólo el 30% de los participantes tenían cifras de cLDL y de TG bajo control (c-LDL < 70 mg/dL, TG < 150 mg/dL). Uno de cada tres pacientes tenía TG por encima de 150 mg/dL. El 24,6% tenía concentraciones elevadas tanto de cLDL y de TG, y un 8% sólo de TG con cLDL bajo control. Y todo ello a pesar de que el 85% de los pacientes se encontrasen bajo tratamiento hipolipemizante, mayoritariamente con estatinas.

Un reciente consenso de la IAS (International Atherosclerosis Society)³¹ invoca a la identificación y tratamiento de este riesgo residual cardiovascular dependiente de las lipoproteínas ricas en TG, manifestado usualmente por una cifra de TG elevada.

Reduciendo el riesgo cardiovascular más allá de los hipocolesterolemiantes. Papel de los fibratos.

El efecto de las estatinas es un elemento clave para la reducción de los accidentes cardiovasculares. No obstante, la elevada frecuencia de dislipemia residual dependiente de la presencia de una hipertrigliceridemia o de una dislipemia mixta se acompaña de un elevado riesgo residual, incluso en pacientes tratados con altas dosis de estatinas^{32,33}. Las estatinas en monoterapia pueden ser insuficientes para alcanzar niveles óptimos de cLDL y/o para el control de una dislipemia residual como en el caso de la dislipemia combinada, por lo que frecuentemente se precisa un tratamiento combinado con otro fármaco asociado. **(Figura 2)**

FIGURA 2. Un “partner” para las estatinas a fin de reducir el riesgo residual.



cLDL: colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad; cHDL: colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad;

iCETP: Inhibidores de la CETP (Proteína de Transferencia de Ésteres de Colesterol);

iPCSK9: Inhibidores de la Proproteína Convertasa Subtilisina/Kexina Tipo 9; Lp (a): Lipoproteína (a).

Elaboración propia.

Reforzar el tratamiento hipocolesterolemiantes y/o asociar un fármaco hipotrigliceridemiante como es el caso del fenofibrato³⁴, han sido las estrategias más comúnmente empleadas entre las diferentes opciones de distintos grupos farmacológicos que permiten reducir el riesgo residual de origen lipídico. **(Tabla 2)**

TABLA 2. Estatina + Fenofibrato versus monoterapia con estatina. Efectos en ECV.

Variable	Tratamiento	HR (IC 95%)				
		1	2	3	4	5
Muerte por cualquier causa	NO FENO	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
	FENO	0,89 (0,86-0,93)	0,85 (0,81-0,88)	0,82 (0,79-0,85)	0,82 (0,79-0,85)	0,82 (0,79-0,85)
ECV	NO FENO	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
	FENO	0,97 (0,94-1,01)	0,93 (0,90-0,96)	0,91 (0,88-0,95)	0,91 (0,88-0,95)	0,92 (0,89-0,96)
Infarto de Miocardio	NO FENO	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
	FENO	0,96 (0,92-1,00)	0,93 (0,88-0,97)	0,91 (0,86-0,95)	0,91 (0,86-0,95)	0,92 (0,88-0,96)
Ictus Isquémico	NO FENO	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia	Referencia
	FENO	0,99 (0,94-1,03)	0,93 (0,89-0,97)	0,92 (0,87-0,96)	0,92 (0,87-0,96)	0,92 (0,88-0,97)

1.- Sin ajuste; 2.- Ajuste por edad, género, tabaco, alcohol, actividad física, HTA, DM, BMI; 3.- 2 + HDL, TG; 4.- 3 + FG; 5.- 4 + LDL.

ECV: Enfermedad Cardiovascular; FENO: Fracción Exhalada de Óxido Nítrico; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

Elaboración propia a partir de la referencia 34.

En este sentido, resulta suficientemente expresiva la reciente revisión sistemática y el metaanálisis en el que se evalúan los efectos de la adición de ezetimiba o de fibrato a un tratamiento estándar con distintas dosis de estatinas³⁵. También, y de manera muy particular, se valora la eficacia y seguridad comparada de las estatinas en monoterapia con la terapia combinada, constatando que la terapia combinada permite el empleo de dosis menores de estatina para conseguir un mismo efecto lipídico, pero con menores efectos adversos³⁶.

En la **Tabla 3** se muestra, a partir de este trabajo, las mejores opciones (en términos porcentuales) para corregir los distintos parámetros lipídicos. La combinación de estatina + ezetimiba es de elección para reducir colesterol total y cLDL, y el empleo del fenofibrato en combinación, o eventualmente en monoterapia, es la mejor opción para reducir TG e incrementar cHDL, independientemente de que se trata de una combinación con efecto significativo sobre el colesterol total.

Los fibratos reducen sustancialmente los TG en un 25-50%^{37,38}. Pertenecen a este grupo, el clofibrato, bezafibrato, gemfibrocil, fenofibrato, ciprofibrato y pemafibrato. Entre todos ellos, el más empleado y de efectos más conocidos y extendidos es el fenofibrato.

TABLA 3. Mejores opciones para el manejo del perfil lipídico con fármacos clásicos.

Orden de las opciones	Reducir CT	Reducir cLDL	Reducir TG	Aumentar cHDL
1ª	EAI + E	EAI + E	EBI + F	EMI + F
2ª	EMI + E	EMI + E	E + F	EBI + F
3ª	EMI + F	EBI + E	EMI + F	E + F
4ª	EBI + F	EMI + F	F	F

CT: Colesterol Total; cLDL: colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad; cHDL: colesterol de Lipoproteínas de Alta Densidad; EAI, EMI, EBI: Estatina de Alta, Moderada, Baja Intensidad; E: Ezetimiba; F: Fenofibrato; TG: Triglicéridos.

Elaboración propia a partir de la referencia 10.

Los primeros estudios, HHS³⁹ y VA-HIT⁴⁰ en los que se utiliza gemfibrocil, demostraron un beneficio cardiovascular en el 34% y 22% de los pacientes, respectivamente. El beneficio cardiovascular del fenofibrato está íntimamente ligado a su efecto agonista de los receptores PPAR-alfa, y la evidencia científica lo avala de forma consistente^{41,42}, inicialmente a raíz de los estudios FIELD⁴³ y ACCORD⁴⁴. En pacientes tratados con estatinas, el empleo de fibratos, así como la adherencia a la terapia son los dos factores más determinantes de la reducción de riesgo⁴⁵. Además, su empleo nos ha permitido conocer el beneficio sobre la patología microvascular del paciente diabético con DA^{46,47}. Un análisis derivado del estudio ACCORD⁴⁸ ha puesto en evidencia, asimismo, su beneficio en la insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular relacionada con ella, resultados que han sido confirmados recientemente⁴⁹.

El pemafibrato, un potente modulador selectivo de los PPAR-alfa, ha sido empleado recientemente en pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia moderada y cHDL bajo. Y, a pesar del descenso de TG en un 26%, no demostró beneficio cardiovascular⁵⁰.

El fenofibrato goza de características que lo hacen un fármaco distinto a los demás. Por una parte, posee los efectos señalados sobre el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TG, con descenso de TG, aumento de cHDL y descenso de partículas LDL pequeñas y densas; y, por otra, otros que son conocidos como efectos pleiotrópicos sobre la inflamación vascular (puesto de manifiesto en una mejoría de los mediadores inflamatorios), la trombogénesis y sobre la pared vascular (tanto en células endoteliales como en musculares lisas)⁵¹.

Además de su eficacia⁵², aporta seguridad comparado con otros fibratos, particularmente gemfibrocil cuando se emplea unido a estatinas, debido a la ruta metabólica independiente del citocromo P-450 por lo que el empleo de estatina + gemfibrocil multiplica por 15 el riesgo de rabdomiólisis. Esto lo convierte en un fármaco que acredita eficacia y seguridad frente a una posible asociación con otros fármacos hipolipemiantes, particularmente con estatinas, cuando esté presente una dislipemia mixta o una hipertrigliceridemia residual.

Combinación estatina + fibrato. El caso de la pravastatina + fenofibrato.

La pravastatina es una de las estatinas consideradas de intensidad moderada, y tiene su acción fundamental sobre las lipoproteínas ricas en colesterol. Una dosis de 40 mg/día es capaz de modificar el perfil lipídico, aproximadamente en: descenso del colesterol total del 20%, descenso del cLDL del 28%, descenso de los TG del 15% y aumento del cHDL del 5%⁵³.

Los efectos beneficiosos de la pravastatina sobre el RCV se han constatado tanto en prevención primaria, con una reducción del riesgo relativo del 31% (estudio WOSCOPS)⁵⁴, como en prevención secundaria con una reducción del 24% (estudios CARE y LIPID)^{55,56}; así como una reducción del 15% en ancianos (estudio PROSPER)⁵⁷.

El perfil de seguridad de la pravastatina es excelente. De especial interés, por los pacientes candidatos a su empleo (frecuentemente con intolerancia a los carbohidratos, SM o DM) resulta su nulo efecto diabetogénico (en comparación con la atorvastatina, y -sobre todo- con la rosuvastatina)⁵, lo que la convierte en una estatina ideal para la terapia combinada con fenofibrato. El fenofibrato tiene un efecto prevalente sobre las lipoproteínas ricas en TG, y su efecto sobre el perfil lipídico se traduce en: descenso del colesterol total del 20-25%, descenso del cLDL del 20-35%, descenso de TG del 40-55% y aumento del cHDL del 10-30%⁵⁸.

En la **Tabla 4 (A, B, C y D)** se muestran resultados sobre el beneficio en distintos objetivos de la ECV. El beneficio alcanza a la prevención primaria y secundaria de la ECV, como bien han constatado sendas revisiones Cochrane^{59,60}.

TABLA 4. Efectos clínicos de los fibratos sobre el RCV.
(A) Prevención Primaria.

Resultado	Nº estudios	Nº pacientes	Reducción RR	OR (IC 95%)
Compuesto de: muerte vascular + IM e ictus, (fatales y no fatales)	6	16.135	-16%	0,84 (0,74-0,96)
Compuesto de muerte coronaria + IM no fatal	6	16.135	-21%	0,79 (0,68-0,92)
Mortalidad no CV	5	8.471	+1%	1,01 (0,76-1,35)
Mortalidad por cualquier causa	10	8.471	+1%	1,01 (0,81-1,26)
Ensayos con 4 años de seguimiento	HHS FIELD ACCORD	15.237	Combinado mortalidad CV + IM/Ictus (no fatales) -15%	0,85 (0,72-1,00)

CV: Cardiovascular; IC: Intervalo de Confianza; IM: Infarto de Miocardio; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo.

Elaboración propia a partir de las referencias 59 y 60.

Los efectos beneficiosos del fenofibrato sobre el RCV, y comparado con el resto de los fibratos, son particularmente evidentes en los distintos estudios, especialmente cuando subyace una hipertrigliceridemia significativa.

TABLA 4. Efectos clínicos de los fibratos sobre el RCV.
(B) Prevención Primaria en diabéticos.

Resultado	Nº estudios	Nº pacientes	Reducción RR	OR (IC 95%)
Combinado muerte CV + IM + Ictus (no fatales) Fibratos en monoterapia	4	12.153	-21%	0,794 (0,68-0,92)
Retinopatía diabética:				
- Riesgo de progresión	3	2.901	-33%	0,67 (0,56-0,81)
- Desarrollo de nueva retinopatía	2	1.308	-40%	0,60 (0,17-2,09)
Incidencia albuminuria:	1	3.246		
- Macroalbuminuria			-15%	0,85 (0,67-1,09)
- Macro/microalbuminuria			-8%	0,92 (0,83-1,01)

CV: Cardiovascular; IC: Intervalo de Confianza; IM: Infarto de Miocardio; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo.

Elaboración propia a partir de las referencias 59 y 60.

Es el caso del estudio ACCORD, en pacientes diabéticos con DA, en el que la reducción de accidentes cardiovasculares fue del 31%⁴⁴, demostrándose que el fenofibrato en este tipo de pacientes es superior a cualquier otro fibrato y que su beneficio puede ser de la misma medida que el de las estatinas con respecto al colesterol. De esta forma, se ha podido evidenciar que la reducción de 1 mmol/L de TG (aproximadamente 90 mg/dL) se acompaña de una reducción del 54% de accidentes cardiovasculares mayores, siendo ésta del 43% de media (45-78%) en los pacientes con cifras de TG superiores a 180 mg/dl⁶¹.

TABLA 4. Efectos clínicos de los fibratos sobre el RCV.
(C) Prevención Secundaria.

Resultado	Nº estudios	Nº pacientes	Reducción RR	OR (IC 95%)
Muerte vascular + IM e ictus (fatales y no fatales)	12	16.064	-12%	0,88 (0,83-0,94)
Infarto de IM (fatal y no fatal)	10	13.942	-14%	0,86 (0,80-0,93)
Ictus (fatal y no fatal, isquémico o hemorrágico)	6	11.719	+3%	1,03 (0,91-1,16)
Muerte de causa vascular	10	13.653	-5%	0,95 (0,86-1,05)
Muerte por cualquier causa	10	13.653	-2%	0,98 (0,91-1,06)

IC: Intervalo de Confianza; IM: Infarto de Miocardio; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo.

Elaboración propia a partir de las referencias 59 y 60.

TABLA 4. Efectos clínicos de los fibratos sobre el RCV.
(D) Subgrupos en Prevención Secundaria.

Cualidad	Subgrupo	Nº estudios	RR	IC 95%
Edad	Total	7012 (4)	0,77	0,64-0,94
	> 65 años	1266 (1)	0,77	0,63-0,93
	< 65 años	5746 (4)	0,76	0,59-0,99
Género	Total	5708 (5)	0,75	0,61-0,92
	Hombres	5092 (4)	0,83	0,73-0,94
	Mujeres	616 (3)	0,30	0,16-0,56
DM2	Total	5761 (4)	0,79	0,72-0,88
	DM2 Si	2643 (2)	0,85	0,73-0,99
	DM2 No	3118 (3)	0,75	0,65-0,86
Antecedente clínico	Coronario	8357 (6)	0,83	0,68-1,01
	Cerebral	638 (2)	0,99	0,82-1,20

DM2: Diabetes Mellitus Tipo 2; IC: Intervalo de Confianza; RR: Riesgo Relativo.

Elaboración propia a partir de las referencias 59 y 60.

En un análisis post-hoc de los estudios de intervención con fibratos la reducción de accidentes cardiovasculares fue del 35% en pacientes con DA, comparada con aquellos que no la presentan⁶². El empleo combinado de 40 mg de pravastatina con 160 mg de fenofibrato, se ha empleado de manera eficaz y con seguridad, en pacientes con dislipemia mixta no controlada con estatinas, bien sea en pacientes de alto RCV⁶³, pacientes con DM2⁶⁴ o pacientes con alto RCV y DM2⁶⁵. **(Tabla 5)**

De acuerdo con estos datos y la potencia farmacológica de los fármacos, gracias a sus notables efectos sobre el perfil lipídico, que abarcan a las distintas fracciones lipoproteicas, en los casos de dislipemia mixta la combinación de pravastatina y fenofibrato puede estar indicada en los pacientes con RCV bajo, en los que los objetivos son: cLDL < 120 mg/dL, c-no-HDL < 150 mg/dL y TG < 150 mg/dL⁶⁶. Asimismo, se puede emplear en pacientes con RCV moderado de cara a alcanzar los objetivos terapéuticos: cLDL < 100 mg/dL, c-no-HDL < 130 mg/dL y TG < 150 mg/dL.

TABLA 5. Efectos lipídicos de la combinación 40 mg pravastatina + 160 mg fenofibrato en pacientes con dislipemia combinada.

Perfil de pacientes	Reducción cLDL	Reducción c-no-HDL	Reducción TG
ECV	11,7%	14,1%	22,6%
DM	5,3%	12,9%	28,6%
ECV + DM	19,8%	21,2%	22,8%

cLDL: colesterol de Lipoproteínas de Baja Densidad; c-no-HDL: colesterol no HDL; DM: Diabetes Mellitus; ECV: Enfermedad Cardiovascular; TG: Triglicéridos.

Elaboración propia a partir de las referencias 63, 64 y 65.

CONCLUSIONES

- **Más allá de la reducción del colesterol, es preciso atender a los factores que delatan y contribuyen al riesgo residual de origen lipídico, particularmente la hipertrigliceridemia, la DA o una dislipemia mixta.**
- **En presencia de hipertrigliceridemia, el c-no-HDL es el parámetro que mejor valora el aumento subyacente de lípo-proteínas ricas en TG y sus remanentes, objetivando así el total de partículas aterogénicas, que estaría infravalorado si considerar sólo el cLDL.**
- **En estas circunstancias, la diana terapéutica de cara a reducir el RCV habrá de ser el c-no-HDL, tal y como propugnan las guías. Con frecuencia esto podrá requerir el empleo de un fibrato asociado a una estatina en los casos de DA y dislipemia mixta.**
- **Por las características farmacológicas y el beneficio demostrado, la combinación a dosis fija de ambos fármacos (40 mg de pravastatina y 160 mg de fenofibrato) permite disponer de una opción terapéutica segura y eficaz, con notable mejoría de los parámetros lipídicos y una mayor adherencia al tratamiento y cumplimiento terapéutico.**
- **En los casos de dislipemia mixta, y merced a sus efectos lipídicos, dicha combinación puede estar indicada para alcanzar los objetivos terapéuticos ajustados a los:**
 - **Pacientes con RCV bajo.**
 - **Pacientes con RCV moderado.**
 - **Pacientes con RCV elevado, asociando ezetimiba para obtener una mayor reducción de cLDL.**
 - **Pacientes en los que se debe priorizar la seguridad que ofrece la combinación con pravastatina.**

BIBLIOGRAFÍA

1.- Díaz Díaz JL. El paciente con dislipemia mixta. Actualización en dislipemias para atención primaria. Ed. Medical Media. Barcelona. 2025. **2.-** Ascaso J, Millán J, Hernández-Mijares A et al. Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. Clin Invest Arterioscl. 2020; 32: 120-5. **3.-** Pedro-Botet Montoya J. El paciente con dislipemia mixta y síndrome metabólico. Actualización en dislipemias para atención primaria. Ed. Medical Media. Barcelona. 2025. **4.-** Pedro-Botet J, Ascaso J, Barrios V et al. COSMIC Project consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. Diabetes Metab Syndr Obes 2018; 11: 683-97. **5.-** Hernández Mijares A. Combination of pravastatin and fenofibrate (Pravafenin). Safety studies. Clin Invest Arterioscl 2014; 26 (suppl 1): 25-30. **6.-** Aggarwal, R. Triglycerides Revisited: A contemporary perspective on the assessment and management of cardiovascular risk due to elevated triglycerides: A consensus state of the International Atherosclerosis Society. IAS; 2024. [11](https://athero.org/wp-content/uploads/2024/07/IAS_7_-Saadatagah_S_Pasha_AK_Alhalabi_L_et_al_Coronary_Heart_Disease_Risk_Associated_with_Primary_Isolated_Hypertriglyceridemia_a_Population-Based_Study_J_Am_Heart_Assoc_2021;10_e019343_8_-Toth_PP_Granowitz_C_Hull_M_Liassou_D_Anderson_A_Philip_S_High_Triglycerides_Are_Associated_With_Increased_Cardiovascular_Events_Medical_Costs_and_Resource_Use_A_Real-World_Administrative_Claims_Analysis_of_Statin_Treated_Patients_With_High_Residual_Cardiovascular_Risk_J_Am_Heart_Assoc_2018;7_e008740_9_-Tybjaerg-Hansen_A_Nordestgaard_BG_Christoffersen_M_Triglyceride-rich_remnant_lipoproteins_are_more_atherogenic_than_LDL_per_particle_is_this_important?_Eur_Heart_J_2023;44_4196-4198_10_-Laufs_U_Parhofer_KG_Ginsberg_HN_Hegele_RA_Clinical_review_on_triglycerides._Eur_Heart_J_2020;41_99-109c_11_-Nordestgaard_BG_Benn_M_Schnohr_P_Tybjaerg-Hansen_A_Nonfasting_triglycerides_and_risk_of_myocardial_infarction_ischemic_heart_disease_and_death_in_men_and_women_JAMA_2007;298_299-308_12_-Aggarwal_R_Bhatt_DL_Rodriguez_F_Yeh_RW_Wadhwa_RK_Trends_in_Lipid_Concentrations_and_Lipid_Control_Among_US_Adults_2007-2018_JAMA_2022;328_737-745_13_-Fan_W_Philip_S_Granowitz_C_Toht_PP_Wong_ND_Hypertriglyceridemia_in_statin-treated_US_adults:_the_National_Health_and_Nutrition_Examination_Survey_J_Clin_Lipidol_2019;13_100-108_14_-Hernandez_P_Hypertriglyceridemia_in_the_Prevention_of_Cardiovascular_Disease_and_Pancreatitis_Current_Atherosclerosis_Reports_Springer;2021_https://link.springer.com/article/10.1007/s11883-021-00962-z_15_-Gurevitz_C_Rosenenson_RS_Metabolic_dysfunction-associated_steatotic_liver_disease_hypertriglyceridaemia_and_cardiovascular_risk_European_Journal_of_Preventative_Cardiology;2024_https://academic.oup.com/eurjpc/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurjpc/zwae388/7916524_3_16_-Tárraga_Marcos_PJ_Lopez_Gonzalez_AA_Martinez-Almoyna_Rifa_E_Paulini_Oliveira_H_Martorell_Sanchez_C_Tárraga_López_P_Ramirez_Manent_JL_Riesgo_aterogénico_en_44.939_profesionales_españoles_variables_asociadas.Clin_Invest_Arterioscl_https://doi.org/10.1016/j.arteri.2025.500871_17_-Santos_RD_Complexity_of_triglyceride-rich_lipoprotein_remnant_cholesterol_with_atherosclerotic_cardiovascular_disease_risk_Eur_J_Prev_Cardiol_2023;30_1139-41_18_-Jepsen_AMK_Langsted_A_Varbo_A_Bang_LF_Kamstrup_PR_Nordestgaard_BG_Increased_Remnant_Cholesterol_Risk_of_Residual_Risk_of_All-Cause_Mortality_in_5414_Patients_with_Ischemic_Heart_Disease_Clin_Chem_2016;62_593-604_19_-Balling_M_Langsted_A_Aftal_S_Varbo_A_Smith_GD_Nordestgaard_BG_Atherosclerosis_A_third_of_nonfasting_plasma_cholesterol_is_in_remnant_lipoproteins:Lipoprotein_subclass_profiling_in_9293_individuals_Atherosclerosis_2019;286_97-104_20_-Engel_AE_Bathum_L_Siersma_V_Anderson_GL_Lind_BJ_Jorgensen_HL_Elevated_remnant_cholesterol_and_triglycerides_are_predictors_of_increased_total_mortality_in_a_primary_health_care_population_of_327_347_patients_Lipids_in_Health_and_Disease_https://doi.org/10.1186/s12944-025-02607-5_21_-Vallejo-Vaz_AJ_Fayard_R_Boekholdt_M_et_al_Triglyceride-Rich_Lipoprotein_Cholesterol_and_Risk_of_Cardiovascular_Events_Among_Patients_Receiving_Statin_Therapy_in_the_TNT_Trial_Circulation_2018;138_770-81_22_-Baigent_C_Keech_A_Kearney_PM_et_al_Cholesterol_Treatment_Trialists'(CTT)Collaborators_Efficacy_and_safety_of_cholesterol-lowering_treatment:prospective_meta-analysis_of_data_from_90_056_participants_in_14_randomised_trials_of_statins_Lancet_2005;366_1267-78_23_-Fruchart_KC_Sacks_FM_Hermans_MP_et_al_The_Residual_Risk_Reduction_Initiative:_A_call_to_action_to_reduce_Residual_vascular_Risk_in_dyslipidemic_patients:_A_condensed_position_paper_by_the_Residual_Risk_reduction_initiative_(R3I).Diabetes_Vasc_Dis_Res_2008;5_319-35_24_-Millán_Núñez-Cortés_J_Pedro-Botet_J_Pinto_Salas_X_et_al.Endocrinol_Nutr.The_REALIST_(RESidual_risk_Lipids_and_Standard_Therapies)_study:_an_analysis_of_residual_risk_attribution_to_lipid_profile_in_acute_coronary_syndrome_Endocrinol_Nutr_2011;58_38-47_25_-Carey_VJ_Bishop_L_Laranjo_N_Harshfield_BJ_Kwiat_C_Sacks_FContribution_of_high_plasma_triglycerides_and_low_high-density_lipoprotein_cholesterol_to_residual_risk_of_coronary_heart_disease_after_establishment_of_low-density_lipoprotein_cholesterol_control_Am_J_Cardiol_2010;106_717-63_26_-Rapoese-Roubin_S_Rossello_X_Oliva_B_et_al.Triglycerides_and_Residual_Atherosclerotic_Risk_J_Am_Coll_Cardiol_2021;77_3031-3041_27_-Schuitema_PCE_Visseren_FJL_Nordestgaard_BG_et_al.Elevated_triglycerides_are_related_to_higher_residual_cardiovascular_disease_and_mortality_risk_independent_of_lipid_targets_and_intensity_of_lipid-lowering_therapy_in_patients_with_established_cardiovascular_disease_Atherosclerosis_2025;doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120411_28_-Miller_M_Cannon_CP_Murphy_SA_Qin_J_Ray_KK_Braunwald_E_PROVE-IT-TIMI_22_Investigators_Impact_of_triglyceride_levels_beyond_low-density_lipoprotein_cholesterol_after_acute_coronary_syndrome_in_the_PROVE-IT-TIMI_22_trial_J_Am_Coll_Cardiol_2008;51_724-730_29_-Miller_M_Cannon_CP_Murphy_SA_Qin_J_Ray_KK_Braunwald_E_Impact_of_triglyceride_levels_beyond_low-density_lipoprotein_cholesterol_after_acute_coronary_syndrome_in_the_PROVE-IT-TIMI_22_trial_J_Am_Coll_Cardiol_2008;51_724-730_30_-Santos_RD_Ray_KK_De_Bacquer_D_et_al.On_behalf_of_the_INTERASPIRE_Investigators_Frequency_of_residual_combined_dyslipidaemia_and_hypertriglyceridemia_in_patients_with_coronary_heart_disease_in_13_countries_across_6_WHO_Regions:_Results_from_INTERASPIRE_Atherosclerosis_2025;405_119215_31_-Aggarwal_R_Bursill_C_Figtree_GA_et_al.Triglycerides_revisited:_A_contemporary_perspective_on_the_assessment_and_management_of_cardiovascular_risk_due_to_elevated_triglycerides_A_Consensus_Statement_of_the_International_Atherosclerosis_Society_International_Atherosclerosis_Society_2024_32_-Miller_McNnon_CP_Murphy_SA_et_al.Impact_of_triglyceride_levels_beyond_low-density_lipoprotein_cholesterol_after_acute_coronary_syndrome_in_PROVE-IT-TIMI_22_trial_J_Am_Coll_Cardiol_2008;51_724-730_33_-Schwartz_GG_Abt_M_Bao_W_et_al.Fasting_triglycerides_predict_recurrent_ischaemic_events_in_patients_with_acute_coronary_syndrome_treated_with_statins_J_Am_Coll_Cardiol_2015;65_2267-75_34_-Kim_KS_Hong_S_Han_K_Park_CY_Fenofibrate_add-on_to_statin_treatment_is_associated_with_low_all-cause_death_and_cardiovascular_disease_in_the_general_population_with_high_triglyceride_levels_Metabolism_2022;137_155327_35_-Zhang_S_Sun_T_Song_L_Jin_X_Li_B_Efficacy_and_safety_of_statins_ezetimibe_and_fibrates_monotherapy_or_combination_therapy_for_hyperlipidemia:_a_systematic_review_and_network_meta-analysis_Eur_J_Med_Res_2025;https://doi.org/10.1186/s40001-025-02805-6_36_-Fievet_C_Staels_B_Combination_therapy_of_statins_and_fibrates_in_the_management_of_cardiovascular_risk.Curr_Opin_Lipidol_2009;20_505-11_37_-Miller_M_Stone_NJ_Ballantyne_C_et_al.American_Heart_Association_Clinical_Lipidology_Thrombosis_and_Prevention_Committee_of_the_Council_on_Nutrition_Physical_Activity_and_Metabolism_Council_on_Arteriosclerosis_Thrombosis_and_Vascular_Biology_Council_on_Cardiovascular_Nursing_Council_on_the_Kidney_in_Cardiovascular_Disease_Triglycerides_and_cardiovascular_disease:_a_scientific_statement_from_the_American_Heart_Association.Circulation_2011;123_2292-2333_38_-Oh_R_C_Trivette_ET_Westerfeld_KL_Management_of_Hypertriglyceridemia:_Common_Questions_and_Answers_Am_Fam_Physician_2020;102_347-354_39_-Frick_MH_Elo_O_Haapa_K_et_al.Helsinki_Heart_Study:_primary-prevention_trial_with_gemfibrozil_in_middle-aged_men_with_dyslipidemia_Safety_of_treatment_changes_in_risk_factors_and_incidence_of_coronary_heart_disease_N_Engl_J_Med_1987;317_1237-1245_40_-Rubins_HB_Robins_SJ_Collins_D_et_al.Gemfibrozil_for_the_secondary_prevention_of_coronary_heart_disease_in_men_with_low_levels_of_high_International_Atherosclerosis_Society_33_density_lipoprotein_cholesterol_Veterans_Affairs_HighDensity_Lipoprotein_Cholesterol_Intervention_Trial_Study_Group_N_Engl_J_Med_1999;341_410-418_41_-Jun_M_Foote_C_Lv_J_et_al.Effects_of_fibrates_on_cardiovascular_outcomes:_a_systematic_review_and_meta-analysis_Lancet_2010;375_1875-84_42_-Leem_J_Saber_JL_Towfighi_A_Chow_J_Oviagele_B_Efficacy_of_fibrates_for_cardiovascular_risk_reduction_in_persons_with_atherogenic_dyslipidemia:_a_meta-analysis_Atherosclerosis_2011;217_492-8_43_-Keech_A_Simes RJ_Barter_P_et_al.FIELD_study_investigators_Effects_of_long_term_fenofibrate_therapy_on_cardiovascular_events_in_9795_people_with_type_2_diabetes_mellitus(the_FIELD_study):randomised_controlled_trial.Lancet_2005;366_1849-61_44_-Ginsberg_HN_Elam_MB_Lovato_LC_et_al.ACCORD_Study_Group_Effects_of_combination_lipid_therapy_in_type_2_diabetes_mellitus.N_Engl_J_Med_2010;362_1563-74_45_-Perrone_V_Dangiorgi_D_Buda_S_Esposti_LD_Residual_cardiovascular_risk_in_patients_who_received_lipid-lowering_treatment_in_a_real-life_setting:retrospective_study.Clinicoecon_Outcomes_Res_2016;8_649-655_46_-Keech_AC_Mitchell_P_Summanan_PA_et_al.FIELD_study_investigators_Effect_of_fenofibrate_on_the_need_for_laser_treatment_for_diabetic_retinopathy_(FIELD_study):_a_randomised_controlled_trial.Lancet_Lond_Engl_2007;370_1687-1697_47_-Chew_EF_Davis_MD_Danis_RP_et_al.The_Effects_of_Medical_Management_on_the_Progression_of_Diabetic_Retinopathy_in_Persons_with_Type_2_Diabetes:The_ACCORD_Eye_Study.Ophthalmology_2014;121_2443-2451_48_-Ferreira_JP_Vasques-Novoa_F_Ferrao_D_et_al.Fenofibrate_and_heart_failure_outcomes_in_patients_with_type_2_diabetes:_analysis_from_ACCORD_Diabetes_Care_2022;45_1584-1591_49_-Yoon_Kim_J_Hoon_Kim_N_Lee_J_Kim_DH_Gon_Kim_S_Fenofibrate_therapy_and_risk_of_heart_failure_outcomes_in_patients_with_Type_2_diabetes:_a_propensity-matched_cohort_study_Eur_Heart_J-Cardiovasc_Pharmac_2025_https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvae053_50_-Das_Pradhan_A_Glynn_RJ_Fruchart_J-C_et_al.PROMINENT_Investigators_Triglyceride_Lowering_with_Pemafibrate_to_Reduce_Cardiovascular_Risk.N_Engl_J_Med_2022;387_1923-1934_51_-https://r3i.org/es/sidekick-library_Accesso_15.09.2025_52_-Abourbhi_S_Filion_KB_Ernesto_LJ_et_al.Effect_of_fibrates_on_lipid_profiles_and_cardiovascular_outcomes:_a_systematic_review_Am_J_Med_2009;122_962_e1-8_53_-Stone_NJ_Robinson_J_Lichtenstein_AH_et_al.2013_AHA/ACC/AHA_guideline_on_the_treatment_of_blood_cholesterol_to_reduce_atherosclerotic_cardiovascular_risk_in_adults:_a_report_of_the_American_College_of_Cardiology/American_Heart_Association_Task_Force_on_Practice_Guidelines.J_Am_Coll_Cardiol_2014;63_2889-934_54_-Shepherd_J_Cobbe_SM_Ford_J_et_al.Prevention_of_coronary_heart_disease_with_pravastatin_in_men_with_hypercholesterolemia:_West_of_Scotland_Coronary_Prevention_Study_Group.N_Engl_J_Med_1995;333_1301-7_55_-Sacks_FM_Pfeiffer_MA_Moye_LA_et_al.The_effect_of_pravastatin_on_coronary_events_after_myocardial_infarction_in_patients_with_average_cholesterol_levels:_Cholesterol_and_Recurrent_Events_Trial_Investigators.N_Engl_J_Med_1996;335_1001-9_56_-Long_Term_Intervention_with_Pravastatin_in_Ischaemic_Disease_(LIPID)_Study_Group.Prevention_of_Cardiovascular_events_and_death_with_pravastatin_in_patients_with_coronary_heart_disease_and_a_broad_range_of_initial_cholesterol_levels.N_Engl_J_Med_1998;339_1349-57_57_-Shepherd_J_Blaw_GJ_Murphy_MD_et_al.PROSPER_Study_Group.PROSpective_Study_of_Pravastatin_in_the_Elderly_at_Risk_Pravastatin_in_elderly_individuals_at_risk_of_vascular_disease_(PROSPER):_a_randomised_controlled_trial.Lancet_2002;360_1623-30_58_-https://cima.ama-assp.org/cima/doi/10.1001/14651858.CD009580.pub2_60_-Wang_D_Liu_B_Tao_W_Hao_Z_Liu_M_Fibrates_for_secondary_prevention_of_cardiovascular_disease_and_stroke.Cochrane_Database_Syst_Rev_2016;11(11):CD009583_61_-Nordestgaard_BG_Varbo_A_Triglycerides_and_cardiovascular_disease_Lancet_2014;384_626-35_62_-Sacks_FM_Carey_VJ_Fruchart_JC_Combination_lipid_therapy_in_type_2_diabetes.N_Engl_J_Med_2010;363_692-4_63_-Farnier_M_Ducobu_J_Brynarski_L_Efficacy_and_safety_of_adding_fenofibrate_160_mg_in_high-risk_patients_with_mixed_hyperlipidaemia_not_controlled_by_pravastatin_40_mg_monotherapy_Am_J_Cardiol_2010;106_787-92_64_-Farnier_M_Steinmetz_A_Retterstol_K_Csaszar_A_Fixed-dose_combination_fenofibrate/pravastatin_160/40_mg_versus_simvastatin_20_mg_monotherapy_in_adults_with_type_2_diabetes_and_mixed_hyperlipidaemia_uncontrolled_with_simvastatin_20_mg:_a_double-blind_randomized_comparative_study.Clin_Ther_2011;33_112-65_65_-Farnier_M_Retterstol_K_Steinmetz_A_Csaszar_A_Comparative_efficacy_and_safety_of_fenofibrate/pravastatin_plus_ezetimibe_triple_therapy_and_simvastatin/ezetimibe_double_therapy_in_type_2_diabetic_patients_with_mixed_hyperlipidaemia_and_cardiovascular_disease_Diab_Vasc_Dis_Res_2012;9_205-15_66_-Mach_F_Baigent_C_Catapano_AL_et_al.ESC_Scientific_Document_Group_2019_ESC/EAS_Guidelines_for_the_management_of_dyslipidaemias:_lipid_modification_to_reduce_cardiovascular_risk.Eur_Heart_J_2020;41_111-188</p>
</div>
<div data-bbox=)

