



ACTUALIZACIÓN EN DISLIPEMIAS

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.



Material uso exclusivo personal sanitario



PRAVASTATINA Y FENOFIBRATO EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA MIXTA Y LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR



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 hipocolesterolemiante + hipotrigliceridemiantre, 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 las 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 un 10 y un 25 por ciento 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 -consecuentemente- 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.



PRAVASTATINA Y FENOFIBRATO EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA MIXTA Y LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

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 hiperglucemias, 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}.

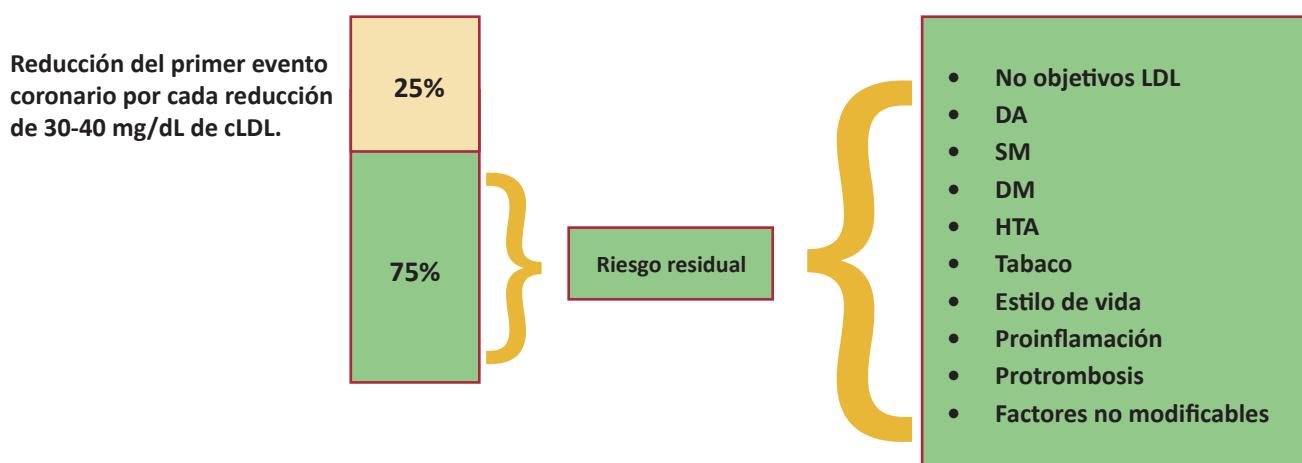




Algunos componentes que contribuyen al riesgo residual no son modificables (edad, género), pero otros han de ser considerados como modificables (**Figura 1**). Entre estos últimos se encuentran los factores lipídicos, de tal forma que puede contribuir a la reducción del riesgo residual un mayor y mejor 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 hipocolesterolemiantre, 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 encontraban bajo tratamiento hipolipemiante, mayoritariamente con estatinas.



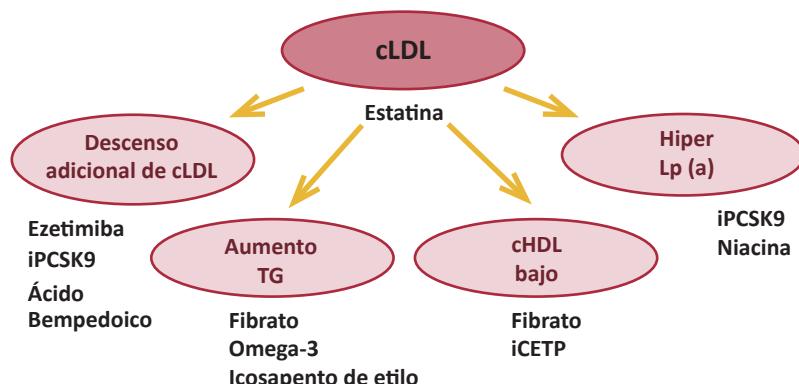
PRAVASTATINA Y FENOFIBRATO EN EL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA MIXTA Y LA PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

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 hipocolesterolémiantes. 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 hipocolesterolémante y/o asociar un fármaco hipotriglyceridemante 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; Ajuste por edad, género, tabaco, alcohol, actividad física, HTA, DM, BMI; 2. 2 + HDL, TG; 3. 3 + FG; 4. 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 pemafibrito. 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
1 ^a	EAI + E	EAI + E	EBI + F	EMI + F
2 ^a	EMI + E	EMI + E	E + F	EBI + F
3 ^a	EMI + F	EBI + E	EMI + F	E + F
4 ^a	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 cardiaca y muerte cardiovascular relacionada con ella, resultados que han sido confirmados recientemente⁴⁹.

El pemafibrito, 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	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 (0,0,72-1,00)
-----------------------------------	------------------------	--------	--	-----------------------

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	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 fármaco 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	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 triglicéridos < 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 hipertriglyceridemia, el c-no-HDL es el parámetro que mejor valora el aumento subyacente de lipoproteínas 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.- Diaz Diaz JL. El paciente con dislipemia mixra. Actualización en dislipemias para atención primaria. Ed. Medical Media. Barcelona. 2025. 2.- Ascaso J, Millán J, Hernandez-Mijares A et al. Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Atherosgenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherosgenic 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.- Hernandez Mijares A. Combination of pravastatin and fenofibrate (Pravafenix). 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. https://athero.org/wp-content/uploads/2024/07/IAS_7.pdf. 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, Grarrowitz 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.- Tybjærg-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 A, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J. 2020; 41: 99-109. 11.- Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjærg-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, Wadhera 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, Toth 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. Rosenson RS. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, hypertriglyceridemia, and cardiovascular risk. European Journal of Preventative Cardiology. 2024 <https://academic.oup.com/eurjpc/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurjpc/zwaa388/7916524>. 16.- Tarraga Marcos JP, Lopez Gonzalez AA, Martinez-Almoyna Rita E, Paublin Oliveira H, Martorell Sanchez C, Tarraga Lopez P, Ramirez Manent JL. Riesgo aterogénico en 44.939 profesionales españoles: variables asociadas. Clin Invest Arterioscl. <https://doi.org/10.1616/arteri.2025.500871>. 17.- Santos RD. Complexity of triglyceride-rich lipoprotein remnant cholesterol with atherosclerotic cardiovascular disease risk. Eur J Prev Cardioiol. 2023; 30: 1139-41. 18.- Jensen AMK, Langsted A, Varbo A, Bang LF, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. Increased Remnant Cholesterol Explains Part 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, Altal 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.- Engell AE, Bathum L, Siemsma V, Anderson CL, Lind BS, 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/s12944-025-02607-8>. 21.- Vallejo-Vaz, AJ, Fayad Z, Borokholt 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 Trials (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 JC, 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 (R3). Diabetes Vasc Dis Res. 2008; 5: 319-35. 24.- Millan Nuñez-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 attributable 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 F. Contribution 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.- Raposeiras-Roupin S, Rosselló X, Oliva P, et al. Triglycerides and Residual Atherosclerosis Risk. J Am Coll Cardiol. 2021; 77: 3031-3041. 27.- Schutte PCE, Visseren FLJ, 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: 724-30. 30.- Santos RD, Ray KK, De Bacquer D, et al. On behalf of the INTERASPIRE Investigators. Frequency of residual combined dyslipidemia 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: 724-30. 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: 153-327. 35.- Zhang S, Sun T, Song M, 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/s40001-025-02805y>. 36.- Fleetv 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 Lipoprotein, 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.- O'Ri RC, Trivette ET, Westerfield KL. Management of Hypertriglyceridemia: Common Questions and Answers. Am Fam Physician. 2020; 102: 347-354. 39.- Frick MH, Elo I, 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-intensity International Atherosclerosis Society 33 density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Study Group. N Engl J Med. 1999; 341: 410-418. 41.- Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular atherosclerosis: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2010; 375: 1875-84. 42.- Lee M, Saber JL, Townfgh A, Chow J, Ovbaghele A. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherosogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2011; 217: 492-8. 43.- Keech A, Simes RJ, Bartter 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: 563-74. 45.- Perrone V, Dangorji D, Buda S, Esposti LD. Reduced 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, Summanen 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 EY, 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, Hoont 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/ehcp/pva053>. 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://r3.org/es/slideskit-library>. Access 15.09.2025. 52.- Abouribil S, Filion KB, Ernesto UJ et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. Atherosclerosis. 2011; 217: 492-8. 53.- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 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 I, 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. 55.- 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, Blawie G, 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: 2273-30. 58.- https://cima.aemps.es/cima/docthtml/ft/72535/FT_72535.html. 59.- Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmair S, Ferreira-Gonzalez I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 11 (11):CD009753. doi: 10.1002/14651858.CD009753.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 2015; (10):CD009580. doi: 10.1002/14651858.CD009580.pub2. 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, Duboc J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. Am J Cardiol. 2010; 106: 787-92. 64.- Farnier M, Steinmetz A, Reutterstol K, Csaszar A. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed lipid profile uncontrolled with simvastatin 20 mg, a double-blind randomized comparative study. Clin Ther. 2011; 33: 1-12. 65.- Farnier M, Reutterstol K, Steinmetz A, Csaszar A. Comparative efficacy and safety of fenofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipidemia and cardiovascular disease. Diab Vasc Dis Res. 2012; 9: 205-15. 66.- Mach F, Balgent 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.



1003987



Material uso exclusivo personal sanitario