

ACTUALIZACIÓN EN DISLIPEMIAS PARA ATENCIÓN PRIMARIA

El paciente con dislipemia mixta

José Luis Díaz Díaz

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular.
Medicina Interna. Hospital Abente y Lago.
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

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.

1. Introducción

La dislipemia mixta -incluye la denominada dislipemia aterogénica- es una de las alteraciones del metabolismo lipoproteico más frecuentes en la práctica clínica.

Se halla fisiopatológicamente ligada a escenarios de insulinoresistencia y está relacionada con un mayor riesgo cardiovascular tanto en estudios poblacionales como en análisis de subgrupos en los ensayos clínicos con estatinas. La combinación a dosis fija de pravastatina/fenofibrato 40/160 mg es un “viejo” medicamento, autorizado por la agencia europea del medicamento en el año 2011 y ampliamente utilizado desde entonces dentro del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de las dislipemias mixtas.

2. Paciente con dislipemia mixta

Conocemos como hiperlipemia mixta un trastorno del metabolismo lipídico caracterizado por la elevación conjunta en plasma de colesterol total (CT), colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos (TGL). Aunque no hay una definición unánime y teniendo en cuenta los valores superiores de normalidad o altos referidos en la guía ATP-III, la hiperlipemia mixta se podría definir con niveles plasmáticos de CT superiores a 200-240 mg/dL o de cLDL mayores de 130-160 mg/dL y TGL por enci-

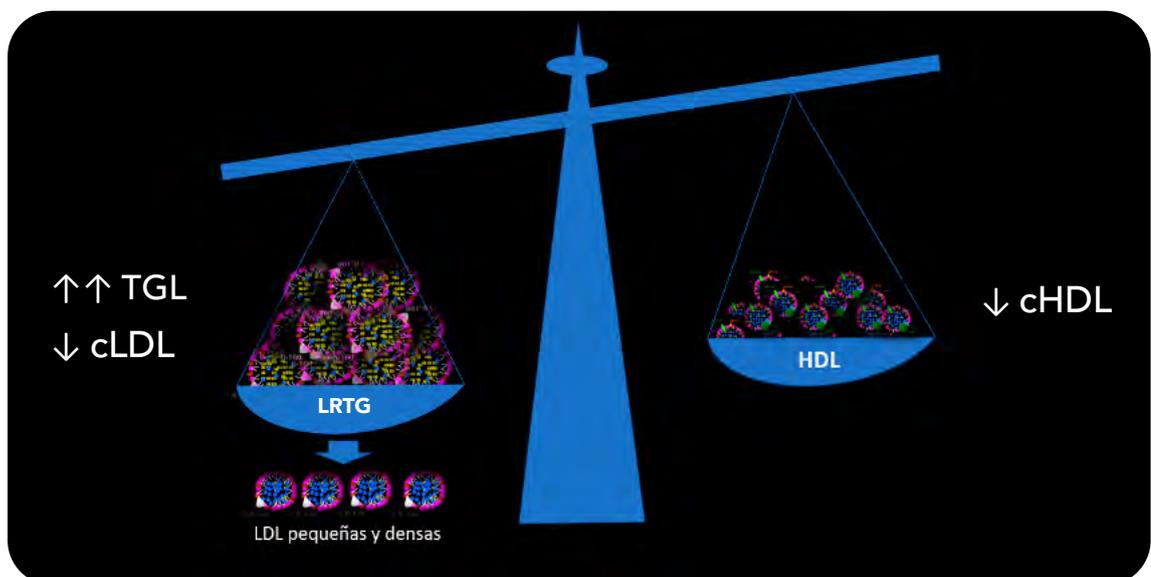
ma de 150-200 mg/dL¹. Es un fenotipo muy frecuente y se ha objetivado una prevalencia en población general de más del 10%².

En su patogenia puede coexistir un contexto de disfunción del tejido adiposo, la hiperproducción hepática de lipoproteínas ricas en TGL (LRTG) y catabolismo retardado de dichas partículas, sin descartar un aclaramiento también defectuoso de partículas LDL³.

Algunos fármacos (gestágenos, tiacidas, corticosteroides) o determinadas patologías (síndrome nefrótico, hipotiroidismo) pueden precipitar su aparición⁴, pero generalmente está asociada a la presencia de dislipemias primarias (hiperlipemia familiar combinada, disbetalipoproteinemia), obesidad, diabetes mellitus o síndrome metabólico. En estudios poblacionales, la presencia de hiperlipemia mixta se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)⁵.

Un fenotipo particular de hiperlipemia mixta es la denominada dislipemia aterogénica (DA), frecuente en los estados de insulinoresistencia⁶⁻⁸ y que traduce una alteración del balance entre las LRTG que contienen la apolipoproteína B100 (Apo B-100) y las lipoproteínas antiaterogénicas que contienen la apolipoproteína A1 y que son las lipoproteínas de alta densidad o HDL (**FIGURA 1**)⁶.

FIGURA 1. Dislipemia aterogénica



Elaboración propia a partir de referencia 6.

Se caracteriza por hipertrigliceridemia y disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), siendo los niveles de cLDL normales o ligeramente elevados, aunque con un predominio de las partículas LDL pequeñas y densas^{9,10}.

Dependiendo del ámbito y la población de estudio se ha objetivado una prevalencia que va desde el 6,6% (población general adulta de Galicia)¹¹ hasta el 27,1% (población de moderado-alto RCV atendida en atención primaria)¹². Su presencia multiplica por 2-3 el riesgo cardiovascular (RCV) respecto a la población general¹³ y se considera responsable del denominado RCV residual de origen lipídico en los pacientes tratados con estatinas y cLDL controlado¹⁴.

3. Tratamiento de la dislipemia mixta

Por lo expuesto anteriormente, el control de la dislipemia mixta hace necesario el uso de fármacos que consigan descender colesterol y triglicéridos.

Con el arsenal terapéutico disponible en el momento actual hablamos por un lado de estatinas y, por el otro, de omega-3 y/o fibratos. La combinación a dosis fija de pravastatina/fenofibrato 40/160 mg es un medicamento de administración oral que presenta diferentes y complementarios mecanismos de acción hipolipemiente.

3.1. Pravastatina

Por un lado, pravastatina 40 mg, un inhibidor competitivo de la enzima que cataliza el paso inicial limitante en la biosíntesis del colesterol, la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, con la consecuente reducción de la síntesis intracelular de colesterol, incremento reactivo del número de receptores de LDL en la superficie celular y un mayor aclaramiento de dichas partículas del torrente circulatorio.

En este contexto de acción hipolipemiente también está reducida la síntesis hepática de partículas de muy baja densidad o VLDL (del inglés very low density lipoprotein) y que, en su catabolismo, van a rendir también menos partículas LDL. El resultado se traduce, a la dosis de 40 mg diarios y frente a placebo, en una reducción aproximada del 20,2% del CT, 28,3% del cLDL, 15,3% de triglicéridos y un aumento de un 5,1% del c-HDL¹⁵, siendo considerada una estatina de moderada intensidad (FIGURA 2)^{16,17}.

Además, a esa misma dosis y también respecto placebo, ha demostrado reducir la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) tanto en población masculina en prevención primaria (reducción del riesgo relativo -RR- de un 31% en el ensayo WOSCOP)¹⁸ como en población de ambos sexos -la mayoría varones- en prevención secundaria (reduc-

FIGURA 2. Clasificación de las estatinas según eficacia en reducción de cLDL

FLUVASTATINA (mg)	PRAVASTATINA (mg)	LOVASTATINA (mg)	SIMVASTATINA (mg)	PITAVASTATINA (mg)	ATORVASTATINA (mg)	ROSUVASTATINA (mg)	↓ cLDL (%)
20	10						20-24
40	20	20	10				25-29
80	40		20	1			30-34
		40	40	2	10		35-39
			80	4	20	5	40-44
					40	10	44-50
					80	20	50-55
						40	55-60

Estatinas baja intensidad

Estatinas moderada intensidad

Estatinas alta intensidad

Elaboración propia a partir de las referencias 16 y 17.

ción del RR del 24% en los ensayos CARE y LIPID)^{19,20} e incluso en personas entre 70-82 años de edad (reducción del RR de un 15% en el ensayo PROSPER)²¹.

3.2. Fenofibrato

Por otro lado, fenofibrato 160 mg -derivado del ácido fíbrico- presenta un mecanismo de acción hipolipemiante mediado por la activación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas tipo alfa (PPAR α) con un efecto final de aumento de la lipólisis y mayor eliminación del plasma de las partículas ricas en triglicéridos, que se traduce, según ficha técnica, en un descenso de un 20-25% en el CT, 40-55% en los triglicéridos y un aumento del 10-30% de cHDL; además, en pacientes hipercolesterolémicos puede disminuir el cLDL un 20-35%²² (FIGURA 3).

Por último, fenofibrato puede reducir los niveles de partículas pequeñas y densas de las LDL, presentes en pacientes con dislipemia aterogénica²³. Lamentablemente, este efecto hipolipemiante no se ha traducido en una reducción de la morbimortalidad por ECVA en los ensayos clínicos realizados en población con diabetes mellitus, como el FIELD (fenofibrato 200 mg versus placebo)²⁴ o el ACCORD (fenofibrato 160 mg + simvastatina 40 mg versus placebo + simvastatina 40 mg)²⁵, aunque el análisis de subgrupos en

este último ensayo sugería que podrían beneficiarse de la combinación fenofibrato 160 mg + simvastatina 40 mg los pacientes con triglicéridos > 204 mg/dL y cHDL < 34 mg/dL (dislipemia aterogénica).

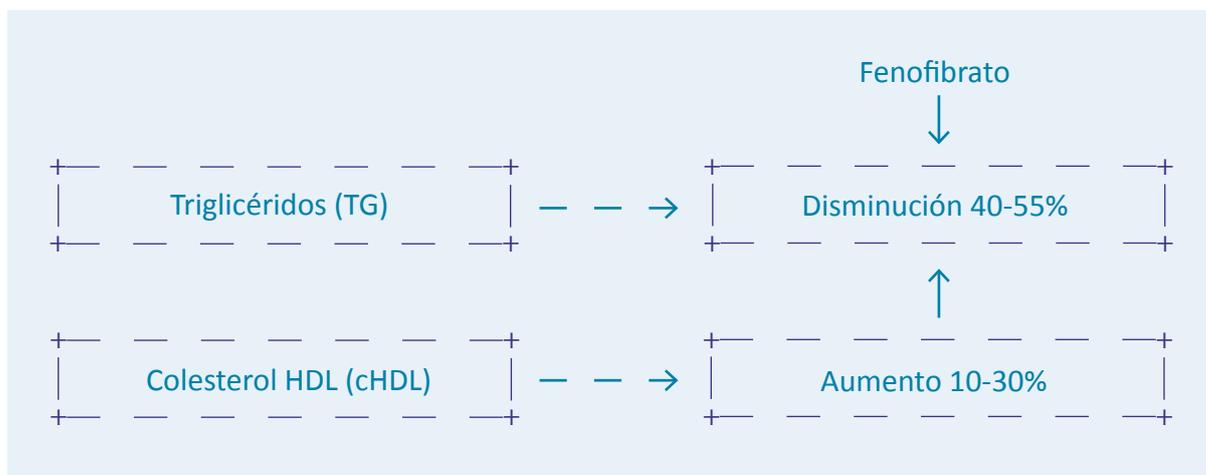
3.3. Combinación pravastatina-fenofibrato.

3.3.1. Eficacia

La eficacia clínica de la combinación a dosis fija de pravastatina/fenofibrato 40/160 mg se ha evaluado en cuatro ensayos clínicos, 3 de ellos a doble ciego, en pacientes con dislipemia mixta no controlada con estatinas en monoterapia (FIGURA 4). En el primero de ellos (pacientes de alto riesgo cardiovascular e hiperlipemia mixta no controlada con pravastatina 40 mg) la combinación a dosis fija pravastatina/fenofibrato 40/160 mg consiguió, tras 12 semanas de tratamiento y de forma estadísticamente significativa respecto a pravastatina 40 mg en monoterapia, una mayor reducción de CT, cLDL, c-noHDL, triglicéridos, ApoB y un mayor aumento de cHDL²⁶. Este efecto hipolipemiante fue sostenido en el tiempo (52 semanas) sin problemas de seguridad, en otro ensayo clínico en abierto²⁷.

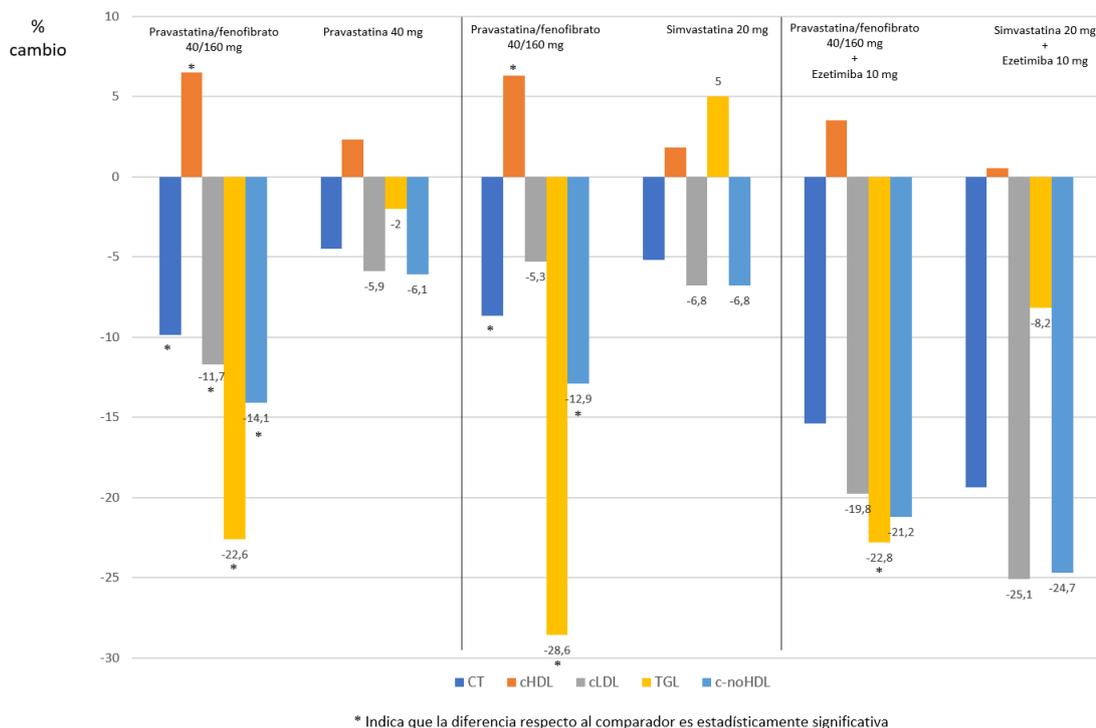
En el siguiente estudio (pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipemia mixta no controlada con

FIGURA 3. Efecto hipolipemiante de fenofibrato



Elaboración propia a partir de la referencia 22.

FIGURA 4. Efecto hipolipemiante comparado de pravastatina/fenofibrato 40/160 mg



Elaboración propia a partir de las referencias 26, 28 y 29.

simvastatina 20 mg), la combinación a dosis fija pravastatina/fenofibrato 40/160 mg consiguió, tras 12 semanas de tratamiento y de forma estadísticamente significativa, respecto a simvastatina 20 mg en monoterapia, una mayor reducción de CT, c-noHDL (objetivo primario), triglicéridos, ApoB y un mayor aumento de cHDL, sin cambios significativos en cLDL²⁸.

Por último, en pacientes con hiperlipemia mixta, diabetes mellitus tipo 2 y ECVA, la combinación a dosis fija pravastatina/fenofibrato 40/160 mg asociada a ezetimiba 10 mg consiguió tras 12 semanas de tratamiento y de forma estadísticamente significativa respecto a la asociación de simvastatina 20 mg y ezetimiba 10 mg, una mayor reducción de triglicéridos, sin cambios significativos en CT, cLDL, c-noHDL, ApoB o cHDL²⁹.

3.3.2. Seguridad

Respecto a la seguridad de la combinación, decir que hay que tener en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas que pudieran aumentar la concentración plasmática de cada uno de los componentes de la combinación o potenciar su efecto. En ese sentido cabe decir que, a diferencia de gemfibrozilo,

fenofibrato no presenta ninguna potencial interacción farmacológica significativa con estatinas de manera que no aumenta el riesgo de hepatotoxicidad ni de toxicidad muscular³⁰⁻³².

Por otro lado, señalar que pravastatina no es metabolizada de forma importante por el sistema del citocromo P450³³, no habiéndose detectado interacciones con fármacos que son metabolizados por esa vía salvo con eritromicina o claritromicina con los que habrá que tener cierta precaución³⁴.

Respecto a fenofibrato recordar que, en caso de administración conjunta con resinas secuestradoras de ácidos biliares, este debe tomarse una hora antes o entre cuatro y seis horas después para que las resinas no limiten su absorción³⁵, y que fenofibrato potencia el efecto anticoagulante de acenocumarol y puede aumentar el riesgo de hemorragia³⁶.

Respecto a las contraindicaciones, resaltar que la combinación no puede utilizarse en menores de 18 años de edad, durante el embarazo o lactancia, en insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml/min), enfermedad de la vesícula biliar y pancreatitis aguda o crónica.

Recordar, por último, que recientemente se han publicado los resultados de seguridad a 3 años del estudio POSE³⁷, un estudio observacional (retrospectivo y prospectivo) en vida real, multicéntrico y en abierto, realizado en unidades de medicina de familia, cardiología, endocrinología y medicina interna de España, Grecia y Portugal entre los años 2016 y 2022, y diseñado para conocer la incidencia de “eventos de seguridad” (trastornos renales o urinarios, trastornos musculoesqueléticos o del tejido conectivo, trastornos hepatobiliares y eventos cardiovasculares) entre la combinación a dosis fija de pravastatina/fenofibrato 40/160 mg y la monoterapia con estatinas de intensidad moderada (atorvastatina 10 mg, lovastatina 40 mg, pravastatina 40 mg, simvastatina 20–40 mg, fluvastatina 40–80 mg y rosuvastatina 5–10 mg) a lo largo de 3 años.

Fueron incluidos 3075 pacientes (1546 con pravastatina/fenofibrato 40/160 mg y 1529 con estatinas de moderada intensidad) y durante los 3 años de seguimiento, la diferencia en la tasa de incidencia de eventos de seguridad entre el grupo de pravastatina 40 mg/fenofibrato 160 mg y el grupo de estatinas no fue estadísticamente significativa (riesgo relativo o RR = 1,366 [IC del 95 % = 0,967–1,929]). Los eventos que ocurrieron con mayor frecuencia entre el grupo de la combinación pravastatina 40mg/fenofibrato 160mg y el grupo de estatinas fueron trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo (riesgo absoluto o RA = 0,030 y 0,024 respectivamente), trastornos renales y urinarios (RA = 0,019 frente a 0,016) y diabetes mellitus agravada (0,021 frente a 0,014).

Tampoco se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento en cuanto a los eventos cardiovasculares (RR = 1,209 [IC del 95 % = 0,596–2,453]), de manera que los resultados de seguridad a 3 años de la combinación a dosis fija de pravastatina/fenofibrato 40/160 mg son tranquilizadores frente a la monoterapia con estatinas de intensidad moderada.

4. Recomendaciones para el tratamiento según guías de práctica clínica

La guía europea para el manejo de las dislipemias de 2019³⁸ estableció 4 categorías de riesgo cardiovascular (RCV):

- Muy alto RCV
- Alto RCV
- Moderado RCV
- Bajo RCV

Según las mismas guías, el objetivo prioritario del tratamiento hipolipemiante para reducir el riesgo de ECVA es el control del cLDL, estableciéndose distintos objetivos de cLDL en función del RCV de los individuos; es decir, para personas de muy alto RCV se recomienda reducir el cLDL al menos un 50% y alcanzar un objetivo de cLDL < 55 mg tanto si están en prevención secundaria (clase de recomendación I; nivel de evidencia A) como primaria (clase de recomendación I; nivel de evidencia C), mientras que para personas de alto RCV se recomienda reducir el cLDL al menos un 50% y alcanzar un objetivo de cLDL < 70 mg (clase de recomendación I; nivel de evidencia A).

Así mismo, la guía nos indica que en personas de moderado RCV debe considerarse un objetivo de cLDL < 100 mg/dL (clase de recomendación IIa; nivel de evidencia A) y en bajo RCV puede considerarse un objetivo de cLDL < 116 mg/dL (clase de recomendación IIb; nivel de evidencia A).

Aunque la guía no establece objetivos de control para triglicéridos o cHDL sí los establece para los denominados objetivos secundarios; es decir el c-noHDL (el objetivo debe ser 30 mg no superior al objetivo cLDL según categoría de RCV) y ApoB.

De lo acabado de exponer se deduce que la combinación pravastatina/fenofibrato 40/160 mg no estaría indicada en personas de alto o muy alto RCV.

Sin embargo, sí tendría su lugar en pacientes con hiperlipemia mixta, cLDL < 190 mg/dL y moderado o bajo RCV (FIGURA 5) donde la guía nos dice que el tratamiento combinado con fenofibrato -o bezafibra-

to- y estatinas puede ser considerado (clase de recomendación IIb; nivel de evidencia B). En este perfil de pacientes la combinación pravastatina/fenofibrato 40/160 mg puede contribuir a alcanzar tanto el objetivo primario de control lipídico (cLDL < 100 o 116 mg/dL en moderado y bajo RCV respectivamente) como el objetivo secundario (c-noHDL < 130 mg/dL en moderado RCV).

FIGURA 5. Posicionamiento de pravastatina/fenofibrato 40/160 mg según RCV y cLDL

RCV según SCORE (%) o condición clínica		Niveles de colesterol LDL sin tratamiento					
		< 55 mg/dL	55 -69 mg/dL	70-99 mg/dL	100-115 mg/dL	116-189 mg/dL	≥ 190 mg/dL
PREVENCIÓN PRIMARIA	Bajo RCV	Consejo estilo de vida	Consejo estilo de vida	Consejo estilo de vida	Consejo estilo de vida	Intervención EV Considerar fármaco si no control *	Intervención EV + fármaco
	Recomendación/Evidencia	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	Moderado RCV	Consejo estilo de vida	Consejo estilo de vida	Consejo estilo de vida	Intervención EV Considerar fármaco si no control *	Intervención EV Considerar fármaco si no control *	Intervención EV + fármaco
	Recomendación/Evidencia	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	Alto RCV	Consejo estilo de vida	Consejo estilo de vida	Intervención EV Considerar fármaco si no control	Intervención EV + fármaco	Intervención EV + fármaco	Intervención EV + fármaco
	Recomendación/Evidencia	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
Muy alto RCV	Consejo estilo de vida	Intervención EV Considerar fármaco si no control	Intervención EV + fármaco	Intervención EV + fármaco	Intervención EV + fármaco	Intervención EV + fármaco	
Recomendación/Evidencia	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	

Se resalta el posicionamiento de la combinación en recuadro azul y asterisco.

Modificado de referencia 38.

CONCLUSIONES

- La dislipemia mixta -incluida la dislipemia aterogénica- es una alteración del metabolismo lipídico frecuente en práctica clínica y que supone un aumento del riesgo cardiovascular entre quienes la presentan.
- La combinación a dosis fija de pravastatina/fenofibrato 40/160 mg ofrece una eficacia sobre cLDL similar a estatinas de moderada intensidad (↓35%) y mayor efecto que estas sobre triglicéridos (↓30%), cHDL y c-noHDL, con un bajo riesgo de potenciales interacciones farmacológicas, pocas contraindicaciones y una incidencia de efectos adversos a 3 años (renales, musculoesqueléticos, hepatobiliares o cardiovasculares) similares a estatinas de moderada intensidad.
- La combinación a dosis fija de pravastatina/fenofibrato 40/160 mg puede ser de gran utilidad en personas con dislipemia mixta y moderada o bajo RCV.

- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17;106(25):3143-421. PMID: 12485966.
- Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, et al. Characteristics of mixed hyperlipidemia cases in a population-based study: Results from the Mexican National Survey of Chronic Diseases. *Salud Publica Mex* 2002;44:546-553.
- Pedro-Botet J, Climent E, Gabarró N, Millán J. Familial combined hyperlipidaemia/polygenic mixed hyperlipidaemia. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May;33 Suppl 2:43-49.
- Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am*. 1994 Jan;78(1):117-41.
- Assmann G, Schulte H. Results and conclusions of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. En: Assmann G, ed. *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease*. MMV Medizin Verlag 1993: 21-67
- Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 1998;81: 18B-25B.
- Valensi P, Avignon A, Sultan A, Chanu B, Nguyen MT, Cosson E. Atherogenic dyslipidemia and risk of silent coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15:104.
- Berneis K, Rizzo M, Hersberger M, Rini GB, Di Fede G, Pepe I, Spinass GA, Carmina E. Atherogenic forms of dyslipidaemia in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Clin Pract*. 2009; 63:56-62.
- Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 1990; 82:495-6.
- Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clín Investig Arterioscler*. 2017; 29:86-91.
- Názara C, Argüeso RM, Pedro-Botet J, Pintó X, Millán J, Pena Seijo M, Fernández PA, Eugenia Ameñeiros M, Del Alamo A, Rodríguez A, Díaz-Peromingo JA, Vázquez Freire MR, Muñoz J, Pérez-Castro TR, Díaz-Díaz JL, Pose Reino A. Prevalence of atherogenic dyslipidemia, related factors and level of lipid control in the general population of Galicia. *GALIPEMIAS study*. *Clin Investig Arterioscler*. 2023 Jul-Aug;35(4):178-184.
- Plana N, Ibarretxe D, Cabré A, Ruiz E, Masana L. Prevalence of atherogenic dyslipidemia in primary care patients at moderate-very high risk of cardiovascular disease. *Cardiovascular risk perception*. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(6):274-84.
- Panel Europeo de Expertos. Versión Española del Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Consenso sobre tratamiento farmacológico de la dislipidemia aterogénica con terapia combinada estatina-fenofibrato. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(2):87-93.
- Hernández-Mijares A, Ascaso JF, Blasco M, Brea Á, Díaz Á, Mantilla T, Pedro-Botet J, Pintó X, Millán J; Grupo de trabajo sobre Dislipidemia Aterogénica, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Residual cardiovascular risk of lipid origin. Components and pathophysiological aspects. *Clin Investig Arterioscler*. 2019;31(2):75-88.
- Adams SP, Alaeilkhchi N, Tasnim S, Wright JM. Pravastatin for lowering lipids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Sep 18;9(9):CD013673.
- Argüeso Armesto R, Díaz Díaz JL, Suárez Tembra M, Rabuñal Rey R, Pose Reino A. Lípidos exógenos y quilomicrones. *Galicia Clin* 2011; 72 (Supl.1): S19-S22
- 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.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Nov 16;333(20):1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E. 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 Oct 3;335(14):1001-9.
- 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 Nov 5;339(19):1349-57.

21. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG; 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 Nov 23;360(9346):1623-30.
22. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/69368/FT_69368.html.pdf
23. Davidson MH, Bays HE, Stein E, Maki KC, Shalwitz RA, Doyle R; TRIMS Investigators. Effects of fenofibrate on atherogenic dyslipidemia in hypertriglyceridemic subjects. *Clin Cardiol*. 2006 Jun;29(6):268-73.
24. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; 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 Nov 26;366(9500):1849-61.
25. ACCORD Study Group; Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, Friedewald WT, Buse JB, Gerstein HC, Probstfield J, Grimm RH, Ismail-Beigi F, Bigger JT, Goff DC Jr, Cushman WC, Simons-Morton DG, Byington RP. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010 Apr 29;362(17):1563-74.
26. Farnier M, Ducobu 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.
27. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:2165-73.
28. Farnier M, Steinmetz A, Retterstøl K, Császár A. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clin Ther*. 2011;33:1-12.
29. Farnier M, Retterstøl K, Steinmetz A, Császár A. Comparative efficacy and safety of fenofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipidaemia and cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9:205-15.
30. Jacobson TA. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: clinical considerations. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:507-18. 19.
31. Corsini A, Bellosta S, Davidson MH. Pharmacokinetic interactions between statins and fibrates. *Am J Cardiol*. 2005; 96:44K-9K.
32. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120-2
33. Hatanaka T. Clinical pharmacokinetics of pravastatin: mechanisms of pharmacokinetic events. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Dec;39(6):397-412
34. Hougaard Christensen MM, Bruun Haastrup M, Øhlenschlaeger T, Esbech P, Arnspang Pedersen S, Bach Dunvald AC, Bjerregaard Stage T, Pilsgaard Henriksen D, Thestrup Pedersen AJ. Interaction potential between clarithromycin and individual statins-A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2020 Apr;126(4):307-317.
35. https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/pravafenix-epar-product-information_es.pdf
36. Molina JA, Alba R, Martínez E, Rodríguez O, Pérez R. Interaction between fibrates and acenocoumarol. *Atencion Farmaceutica*. 2014; 16 (2): 154-156.
37. Papadopoulos N, Arvaniti E, Angelopoulos T, Tziomalos K, Tembra MS, Diaz JL, De Niet S, Da Silva S, Doupis J. A European, Observational, 3-Year Cohort Comparative Study on the Safety of the Fixed Dose Combination Pravastatin 40 mg/Fenofibrate 160 mg vs. Statin Alone in Real Clinical Practice: The POSE Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2024 Nov;33(11):e70047.
38. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188.



Material uso esclusivo personal sanitario

1003985 Rev Mayo 2025