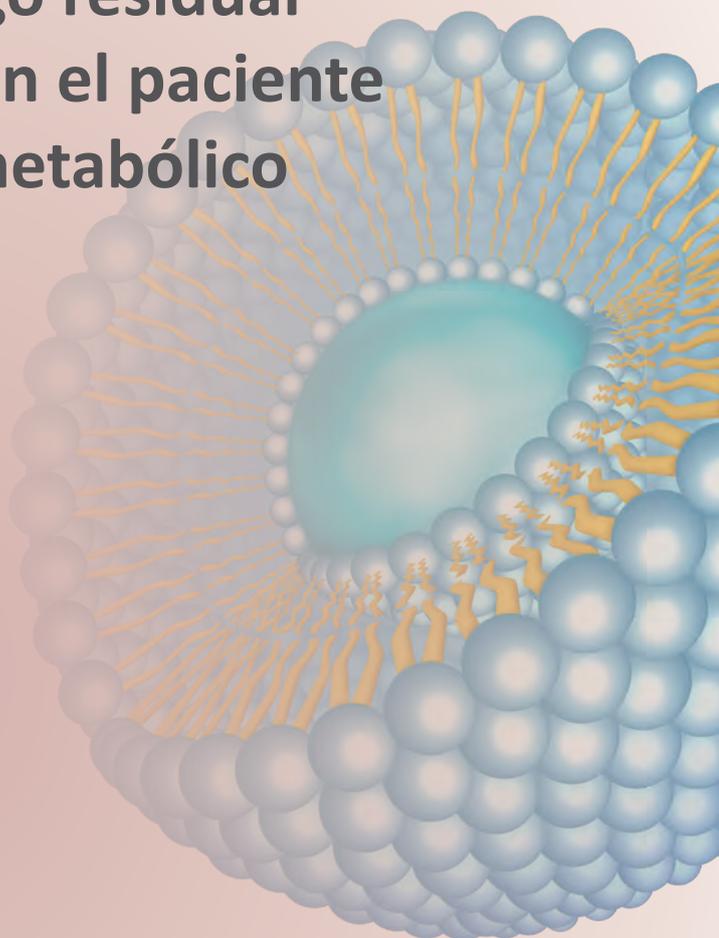
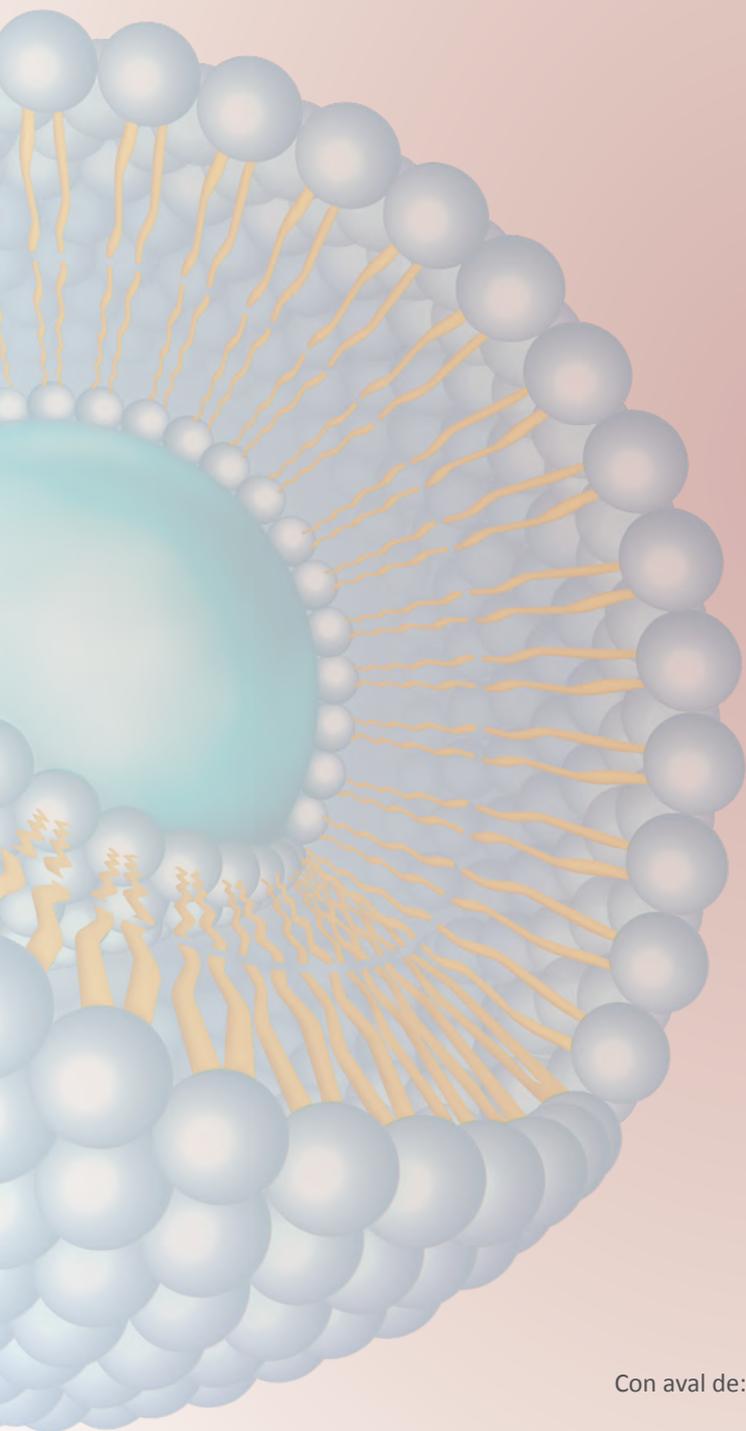


# UPDATE EN DISLIPEMIA

## Monografía:

### Control del riesgo residual de origen lipídico en el paciente con síndrome metabólico



**Ángel Díaz Rodríguez**

Medicina Familiar y Comunitaria.  
Centro Salud de Bembibre.

Con aval de:  **sea**  
Sociedad Española  
de Arteriosclerosis



## INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de factores fisiológicos, clínicos y metabólicos que aumentan el riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes mellitus tipo 2. Constituye una agregación de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y metabólicos interrelacionados entre sí que incluyen obesidad abdominal, dislipemia, intolerancia a la glucosa, hipertensión arterial, estado proinflamatorio y estado protrombótico.

La prevalencia del SM es elevada; se estima que entre el 10-40% de la población lo sufre, dependiendo de la edad, sexo, etnia, criterios de definición y enfermedades concomitantes. El SM está íntimamente relacionado con el estilo de vida y, en particular, el sedentarismo y los hábitos dietéticos desfavorables: consumo de un exceso de calorías, azúcares, grasas y alcohol. El SM no solo es frecuente en la población, sino que está en permanente aumento y esto se atribuye a la mayor tasa de obesidad y al sedentarismo. A nivel clínico se debe identificar a las personas con SM, reducir sus factores de riesgo y tratar de forma precoz. Para ello es necesario homogeneizar los procesos diagnósticos y terapéuticos para lograr mayores tasas de diagnóstico y control.

Actualmente no existe un tratamiento único para el SM en su conjunto, por lo que su manejo debe ser integral y dirigirse al control óptimo de todos sus componentes. El enfoque terapéutico fundamental es la interven-

ción en el estilo de vida, en particular la reducción de peso y la actividad física, que pueden revertir los factores de riesgo metabólico. Sin embargo, con frecuencia se pueden requerir terapias farmacológicas para controlar factores de riesgo más evidentes, como la dislipemia, la resistencia a la insulina y la hipertensión.

Sin embargo, a pesar de este tratamiento integral, no se elimina el RCV de forma completa, sino que suele existir un riesgo residual elevado que desde el punto de vista lipídico se atribuye a la dislipemia aterogénica, es decir, a un aumento de la concentración plasmática de triglicéridos asociado a un déficit de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), junto a unas concentraciones normales o elevadas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y del colesterol no HDL (c-no-HDL). En el tratamiento de la dislipemia aterogénica el primer objetivo es controlar el c-no-HDL y el c-LDL mediante la mejora del estilo de vida y una estatina de potencia media o alta. Si tras el tratamiento con una estatina no se ha logrado el objetivo del c-no-HDL estará indicado aumentar la potencia de la estatina o asociar ezetimiba. En cambio, si el objetivo del c-no-HDL no se ha alcanzado, será necesario un tratamiento adicional con fenofibrato, o el empleo de estatinas de potencia moderada en combinación fija con fenofibrato, como pravastatina 40/fenofibrato 160 mg para reducir este riesgo residual de forma óptima.



Producción, diseño y edición:

Medical Media, scp  
www.farmacosalud.com  
C/ Salut 20. 08960, Sant Just Desvern (Barcelona)  
newsletter@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.

## IMPORTANCIA Y RIESGO VASCULAR ASOCIADO AL SÍNDROME METABÓLICO

La importancia del SM viene dada por su elevada prevalencia y el riesgo vascular asociado al mismo. Los resultados de estudios nacionales e internacionales han puesto de manifiesto que el SM es altamente prevalente. En España afecta entre el 10-40% de la población general y llega al 80-85% de los pacientes con DM tipo 2. En términos generales puede afirmarse que una de cada tres o cuatro personas mayores de 20 años cumple criterios para diagnóstico de SM. La prevalencia aumenta con la edad, es un poco más frecuente en mujeres y se está incrementando por el aumento de factores como sobrepeso, obesidad, sedentarismo, abuso de grasas saturadas, azúcares, tabaquismo, ingesta de alcohol, envejecimiento de la población y un mayor número de casos en la población joven<sup>1</sup>.

El SM identifica a los pacientes con alto riesgo de DM tipo 2 y ECV, así como otras muchas complicaciones. Un metanálisis puso de manifiesto que los pacientes con SM tienen un riesgo relativo aumentado de mortalidad total (1,58), mortalidad cardiovascular (2,40), enfermedad cardiovascular (2,35), infarto agudo de miocardio (1,99) y de ictus (2,27). En general, el riesgo relativo de eventos cardiovasculares graves en la población, varía entre 1,4 y 1,5 en los pacientes cuando se excluye la DM tipo 2<sup>2</sup>.

Otro metanálisis señaló que el riesgo relativo de incidencia de DM tipo 2 era de 3,5 a 5,5 veces mayor en los pacientes con SM, sin diferencias significativas en la definición de SM empleada<sup>3</sup>, si bien estudios más recientes elevan el riesgo relativo de 5 a 10 veces para el desarrollo de DM tipo 2 en estos pacientes<sup>4</sup>.

La prevalencia del SM aumenta progresivamente en la población y de forma correlativa al incremento de la obesidad. Por otro lado, se ha encontrado una mayor incidencia de cáncer de mama, útero, colon, esófago, páncreas, riñón y próstata en pacientes obesos<sup>5</sup>.

Los pacientes con SM tienen mayor riesgo de complicaciones vasculares con enfermedad coronaria, ictus y enfermedad arterial periférica<sup>6</sup>. Este riesgo de ECV se incrementa con el número de componentes del SM, aumentando del 2,5% en pacientes con un solo componente al 14,9% en los que presentaban 4 o más. Por último, los componentes del SM tienen un riesgo de ECV mayor que el de la suma de sus componentes, duplicando la aparición de ECV<sup>1</sup>.

Su alta prevalencia, su consideración como un elemento relevante en la actual epidemia de DM tipo 2, el alto RCV que confiere a quien lo padece, su impacto en la enfermedad cardiovascular, junto con la morbimortalidad prematuras que conllevan estas enfermedades y su potencial reversibilidad y tratamiento, deben hacerlos considerar al SM como un problema de salud prioritario que requiere una actuación sistemática y enérgica para lograr el control de todos sus componentes.

## DIAGNÓSTICO

En la actualidad no existe un criterio único para determinar el SM. Se define como la agregación de un conjunto de FRCV en un solo individuo que puede conducir al desarrollo de ECV y DM tipo 2, siendo la resistencia a la insulina (RI) el defecto principal que juega un papel central en la génesis de este síndrome. Aunque en el origen del SM intervienen factores genéticos, son los factores exógenos, en particular la obesidad abdominal, la dieta inadecuada y la inactividad física, los que condicionan este síndrome. Por ello, el fenotipo clínico del SM aparece años después de la RI y su prevalencia es proporcional a la edad de la población y a la presencia de factores agravantes.

Entre las alteraciones metabólicas asociadas al SM, destacan: 1) Dislipemia, principalmente hipertriglicéridemia, disminución del c-HDL y apolipoproteína A1 (ApoA1), predominio de partículas LDL pequeñas y densas y aumento de apolipoproteína B (ApoB), junto con un aumento plasmático de partículas de lipoproteínas ricas en triglicéridos remanentes y ácidos grasos libres, e hiperlipidemia posprandial; 2) Hiperglucemia o diabetes; 3) Hipertensión arterial; 4) Obesidad abdominal. Estas alteraciones son los parámetros establecidos para el diagnóstico de SM. Se han propuesto al menos cinco definiciones diferentes indicadas por diferentes organismos de expertos (Tabla 1). Cada definición muestra diferencias tanto en los componentes que se proponen para su diagnóstico como en los puntos de corte fijados para cada uno de ellos. Los criterios diagnósticos del SM han sido diversos a lo largo de los años desde su primera definición. En el año 2009, la IDF y la AHA/NHLBI, en el Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention (JIS), unificaron criterios, considerando al perímetro abdominal para cada población y país, elevación de triglicéridos, c-HDL bajo, glucemia elevada en ayunas y elevación de la presión arterial como los componentes del síndrome y definiendo el diagnóstico con tres de los cinco componentes<sup>11</sup> (Tabla 2).

Tabla 1. Componentes y criterios diagnósticos de síndrome metabólico

| Organismo         | OMS 1998 <sup>7</sup>                                   | AHA/NHLBI ATP III 2001 <sup>8</sup> | IDF 2005 <sup>9</sup>  | AHA 2005 ATP III <sup>10</sup>                         | JIS 2009 <sup>11</sup>                                 |
|-------------------|---|-------------------------------------|--|--|--|
| Criterios         | RI o DM o IG o GBA y ≥ 2 criterios                      | ≥ 3 criterios                       | Obesidad abdominal (PC) + ≥ 2 criterios                                | ≥ 3 criterios  | ≥ 3 criterios  |
| Perímetro cintura | ICC > 0,90 (H) o > 0,85 (M) o IMC >30 Kg/m <sup>2</sup> | > 102 cm (H) > 88 cm (M)            | ≥ 94 cm (H) ≥ 80 cm (M)  | > 102 cm (H) > 88 cm (M)                               | ≥ 94 cm (H) ≥ 80 cm (M)                                |
| TG plasma         | TG ≥ 150 mg/dl  | ≥ 150 mg/dl                         | ≥ 150 mg/dl  | ≥ 150 mg/dl  | ≥ 150 mg/dl  |
| c-HDL             | c-HDL < 35 mg/dl (H) < 39 mg/dl (M)                     | < 40 mg/dl (H) < 50 mg/dl (M)       | < 40 mg/dl (H) < 50 mg/dl (M) o tratamiento específico                 | < 40 mg/dl (H) < 50 mg/dl (M) o tratamiento específico | < 40 mg/dl (H) < 50 mg/dl (M) o tratamiento específico |
| Glucemia basal    | Es criterio diagnóstico                                 | ≥ 110 mg/dl                         | ≥ 100 mg/dl o diagnóstico previo de DM2                                | ≥ 100 mg/dl o tratamiento hipoglucemiante              | ≥ 100 mg/dl o en tratamiento hipoglucemiante           |
| Tensión arterial  | ≥ 140/90 mmHg   | ≥ 130/85 mmHg                       | ≥ 130/85 mmHg o con tratamiento hipotensor o diagnóstico previo de HTA | ≥ 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico              | ≥ 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico              |

RI: criterios de resistencia a la insulina; DM: diabetes mellitus; GBA: glucemia basal alterada; IG: intolerancia a la glucosa; HTA: hipertensión arterial; ICC: índice cintura-cadera; PC: perímetro de cintura; TG: triglicéridos; cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; H: hombres M: mujeres; ECV: enfermedad cardiovascular; OMS: Organización Mundial de la Salud; ATP III: *Adult treatment panel III del National Cholesterol Education Program*; IDF: Federación Internacional de Diabetes; AHA: *American Heart Association*; JIS: *Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention*.

Tabla 2. Diagnóstico de síndrome metabólico: 3 de los 5 componentes

| Parámetro            | Puntos de corte   |
|----------------------|---|
| Perímetro de cintura | Los puntos de corte varían según las poblaciones.<br>En Europa:<br>≥ 94 cm (hombres)<br>≥ 80 cm (mujeres) |
| Triglicéridos        | ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)  |
| c-HDL                | < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) en hombres<br>< 50 mg/dl (1,3 mmol/l) en mujeres                                  |
| Presión arterial     | PA sistólica ≥ 130 mmHg y PA diastólica ≥ 85 mmHg   |
| Glucemia en ayunas   | ≥ 100 mg/dl   |

Modificado de Alberti et al<sup>12</sup>.

Es importante diagnosticar el SM, ya que permite identificar a población en riesgo para desarrollar ECV y/o DM tipo 2. Además, el diagnóstico permite valorar factores de riesgo como obesidad abdominal, hipertrigliceridemia y estados de intolerancia a la glucosa que de otra forma pasarían desapercibidos y serían subestimados en los programas de prevención. De hecho, estos factores de riesgo no se incluyen en las tablas de estimación del riesgo coronario, como las tablas SCORE. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) para el control de la dislipemia sugiere que la combinación de aumento de la circunferencia de la cintura y triglicéridos elevados es una herramienta de detección simple y económica para filtrar a los pacientes con SM que tienen un alto riesgo CV<sup>12</sup>.

La evaluación del síndrome metabólico debe realizarse en todas las personas con sobrepeso u obesidad y en aquellos que presenten algún factor de riesgo de diabetes o enfermedad cardiovascular como hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaquismo, sedentarismo, dieta rica en grasas saturadas, carbohidratos, consumo de alcohol, microalbuminuria, enfermedad renal crónica, esteatosis hepática no alcohólica, enfermedad por re-

flujo esofágico, síndrome de ovario poliquístico, toma de glucocorticoides, apnea obstructiva del sueño, depresión, toma de antipsicóticos y terapia anti-VIH, que suelen ser las comorbilidades más frecuentemente asociadas al SM.

### OBJETIVOS DE CONTROL Y TRATAMIENTO DEL SM

Al no conocerse ningún mecanismo patogénico común subyacente unificador de todos sus componentes, el enfoque del tratamiento del SM debe ser el control integral y global de todos los FRCV presentes, así como de todos sus componentes, con los objetivos generales de reducir el riesgo de ECV y de DM tipo 2. La reducción de la RI y el exceso de adiposidad resultante es lo más fiable de este enfoque terapéutico unificado<sup>13</sup>.

Actualmente se consideran pacientes de alto riesgo cardiovascular si no existe ECV, y de muy alto RCV cuando ya han sufrido una ECV. Es necesario conocer cuáles son los objetivos del tratamiento y realizar un tratamiento global orientado a la consecución de los mismos (Figura 1). El tratamiento integral tiene una acción beneficiosa sinérgica en el tratamiento del SM.

Las medidas dietéticas y las mejoras en el estilo de vida son esenciales para todos los pacientes con SM. Para el control de la obesidad abdominal se debe lograr una pérdida de peso del 5 al 10% y realizar un programa de actividad física aeróbica que incluya al menos 30-60 minutos diarios de ejercicio adaptado a la condición física del individuo, idealmente 300 minutos semanales. Debe fomentarse el ejercicio físico y adoptar una dieta saludable, evitar el sedentarismo, controles semanales de peso y no consumir alcohol<sup>13</sup>.

En pacientes con prediabetes se debe considerar el uso de metformina en pacientes con glucemia basal alterada o intolerancia a la glucosa, que también tienen un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, una edad < 60 años o en mujeres con diabetes gestacional previa. En todos los casos debe asociarse ejercicio físico y modificaciones del estilo de vida con el objetivo de mantener la glucemia < 100 mg/dl, y evitar o retrasar el paso de la prediabetes a DM tipo 2<sup>13</sup>.

En pacientes con DM tipo 2, la metformina es el fármaco de elección después de las modificaciones del estilo de vida. Cuando es necesario añadir más fármacos, en pacientes descontrolados con la HbA1c fuera del objetivo personalizado, se recomiendan fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia y que disminuyan el peso, siendo la primera elección los agonistas del receptor SGLT2i y/o agonistas del receptor GLP-1 en casos de obesidad (aGLP-1). Alternativamente a los aGLP-1 se pueden utilizar los iDPP4 con efecto neutro sobre el peso. Cuando la ECV ya está presente, se recomienda el uso de SGLT2i (empagliflozina, canagliflozina) o a GLP-1 (liraglutida)<sup>13</sup>.

Cuando la HTA está presente, los IECA, ARA II y los antagonistas del calcio tienen un perfil neutro o favorable en el metabolismo de lípidos e hidratos de carbono y se recomiendan como primera opción siempre que no existan otras indicaciones o contraindicaciones específicas. Si fuese necesario se pueden asociar diuréticos para lograr unas cifras de PA < 130/85 mmHg<sup>13</sup>.

En los pacientes con dislipemia, el tratamiento farmacológico de primera elección para alcanzar los objetivos de c-LDL en pacientes con SM son las estatinas de intensidad moderada a alta. Entre los primeros, que reducen el c-LDL entre un 30 y un 50%, se encuentran la atorvastatina en dosis de 10 a 40 mg/día, rosuvastatina 5 a 10 mg/día, simvastatina 20 a 40 mg/día, pitavastatina 2 a 4 mg/día, pravastatina 40 mg/día y fluvastatina 80 mg/día. Las estatinas de alta intensidad, que reducen el c-LDL en al menos un 50%, incluyen atorvastati-

na en una dosis de 80 mg/día o rosuvastatina en una dosis de 20 a 40 mg/día<sup>14</sup>. Si el objetivo de c-LDL no se alcanza con una estatina en monoterapia a la dosis máxima tolerada, se puede combinar con ezetimiba, proporcionando una reducción adicional del 20 al 25%. A este respecto, se ha observado que la eficacia hipocolesterolemizante de una asociación estatina-ezetimiba es la misma en pacientes con y sin SM<sup>15</sup>.

Un aspecto a considerar es el potencial de las estatinas para alterar el metabolismo de la glucosa, efecto que, aunque pequeño, es más significativo en pacientes con SM, ya que esta población tiene mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2. A diferencia de otras estatinas, se ha demostrado que la pitavastatina carece de efecto diabético<sup>16,17</sup>.

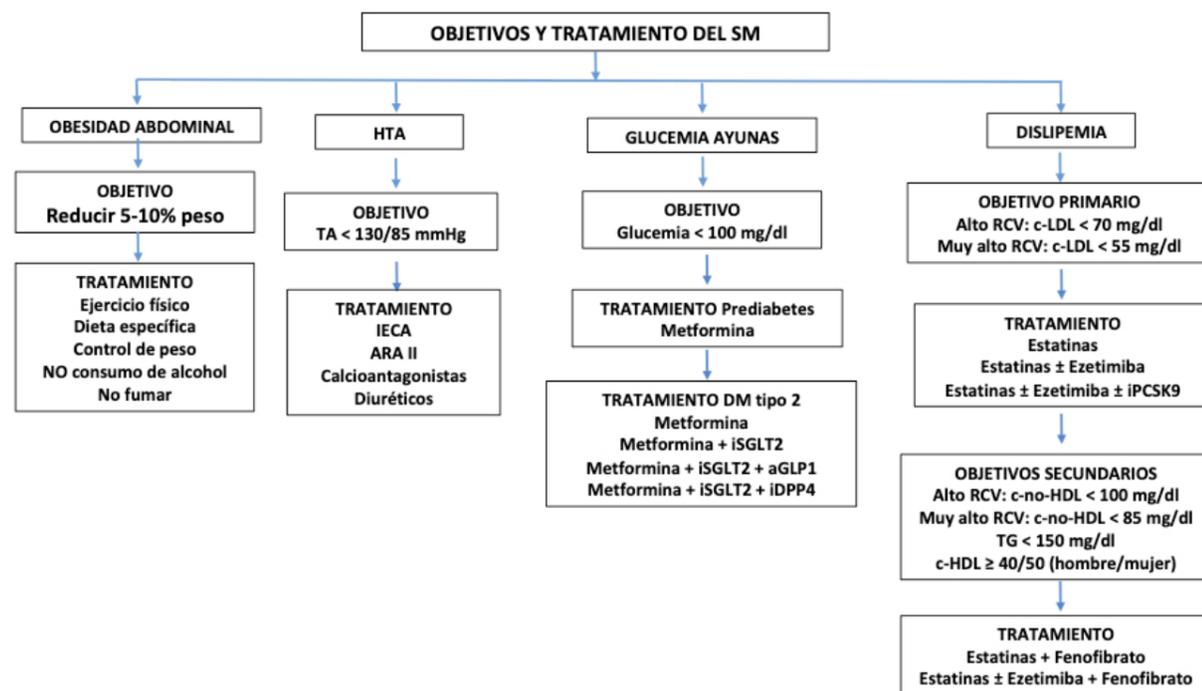
En los pacientes con SM que no alcanzan los objetivos de c-LDL con fármacos hipolipemiantes previos se puede asociar un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 (alirocumab o evolocumab).

### ABORDAJE DEL RIESGO RESIDUAL DE ORIGEN LIPÍDICO

Evidencias sólidas de metanálisis y otros estudios clínicos que utilizan altas dosis de estatinas muestran que una disminución del c-LDL, incluso en personas con c-LDL normal o bajo, reduce la mortalidad, tanto en entornos de prevención primaria como secundaria, y que los pacientes con SM se benefician más de la toma de estatinas que no tomarlas, quizás porque su riesgo CV es mayor<sup>18</sup>. Sin embargo, incluso en pacientes tratados correctamente por la existencia de alguno o varios de los factores de riesgo considerados como fundamentales, como es el caso de la hipercolesterolemia tratada con estatinas, se mantiene de forma permanente un grave riesgo de padecer eventos cardiovasculares. Esta persistencia de un riesgo residual vascular en el SM tiene distintos componentes (Figura 2). Aunque algunos de estos factores no se pueden modificar (caso de la edad, el sexo, factores genéticos, raza, etnia o los antecedentes de cardiopatía isquémica), otros sí son claramente modificables con los cambios en el estilo de vida y el tratamiento farmacológico, como se ha señalado en el tratamiento del SM. Entre estos últimos, algunos factores se encuentran relacionados con el perfil lipídico<sup>19</sup>.

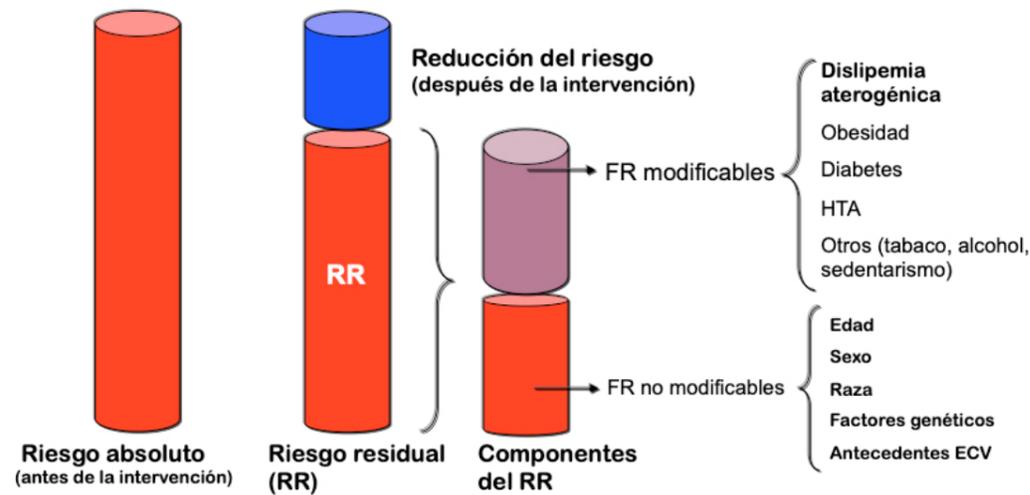
Los grandes estudios de intervención en prevención primaria o secundaria con estatinas demuestran que es posible reducir el riesgo vascular entre el 20 y el 35% de forma significativa, por lo que la fracción de riesgo

Figura 1. Objetivos de control y tratamiento en el SM



aGLP1: agonistas del receptor GLP1; ARA II: antagonistas de receptores de angiotensina II; c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja intensidad; c-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta intensidad; c-no-HDL: colesterol no HDL; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; iDPP4: inhibidores de la dipeptil peptidasa 4; TA: tensión arterial; RCV: riesgo cardiovascular.

**Figura 2. Riesgo residual en el paciente con síndrome metabólico**



Adaptado de Fruchart et al<sup>20</sup>.

ECV: enfermedad cardiovascular; FR: factores de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; RR: riesgo residual.

residual puede ser cuantificada en un 65 al 80% según los estudios considerados. De hecho, aun considerando tratamiento intensivo con estatinas, o pacientes que se encuentran con LDL controlado, el riesgo de padecer un accidente vascular es muy elevado y hasta un 20% de los pacientes tratados de forma intensiva llegan a tener accidentes coronarios. Este riesgo residual se ha atribuido, en parte, a la dislipemia aterogénica<sup>20</sup>.

La dislipemia aterogénica, típica del SM, como se ha indicado previamente, incluye un aumento de triglicéridos y partículas remanentes tanto en estados posprandiales como en ayunas, un déficit de c-HDL y ApoA1 y un exceso de ApoB asociado con predominio de partículas LDL pequeñas y densas. Esta dislipemia también es característica de la DM2 y la obesidad abdominal. Entre todas las alteraciones lipídicas de la dislipemia aterogénica, el exceso de lipoproteínas que contienen ApoB es la más destacable por su potencial aterogénico. La suma del colesterol contenido en estas lipoproteínas corresponde al c-no-HDL. El c-no-HDL se calcula simplemente restando el c-HDL del colesterol total. Los niveles de referencia de colesterol no HDL son los que se obtienen sumando 0,8 mmol/l (30 mg/dl) a los valores de referencia de c-LDL.

En pacientes con SM, el c-no-HDL y las ApoB se consideran mejores predictores del RCV que el c-LDL. Esto se debe a que la fórmula de Friedewald pierde precisión en el cálculo del c-LDL cuando hay hipertrigliceridemia, dado que el colesterol no HDL incluye todas las lipoproteínas ApoB que son aterogénicas. El c-no-HDL tiene una fuerte correlación con la concentración sérica de ApoB<sup>21</sup>. Los métodos de laboratorio para medir la ApoB están estandarizados, pero no están disponibles en todos los laboratorios clínicos e implican un coste adicional. En pacientes con dislipemia aterogénica, el principal objetivo terapéutico es reducir el c-no-HDL.

Por otro lado, grandes estudios de intervención clínica han demostrado que cuanto menor es el colesterol aterogénico, mayor será el efecto preventivo frente a la ECV<sup>22</sup>, lo que es coherente con el hecho de que el efecto nocivo del colesterol aterogénico sobre la pared arterial es mayor en los pacientes con SM o IR que en las personas sin estos trastornos<sup>23</sup>.

La dislipemia aterogénica es un elemento clave que contribuye al riesgo vascular residual al estar caracterizada por un desbalance entre las lipoproteínas proaterogénicas que contienen ApoB, es decir, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y sus partículas remanentes que también contienen colesterol (lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL y de densidad intermedia o IDL y LDL) y las lipoproteínas antiaterogénicas que contienen ApoA1 (caso de las HDL). De esta forma, el exceso de lipoproteínas proaterogénicas y el déficit de las antiaterogénicas actúan sinérgicamente sobre el riesgo vascular. De esta manera, la dislipemia aterogénica se convierte en un objetivo

diagnóstico y terapéutico, secundario a la reducción de LDL y del c-no-HDL; su diagnóstico y tratamiento tiene un beneficio adicional sobre este riesgo residual.

La intervención sobre el estilo de vida es la piedra angular del tratamiento frente a la dislipemia aterogénica para reducir el riesgo residual asociado a la misma. Tiene un efecto metabólico significativo con incrementos medios de 5 mg en c-HDL y reducción media de 30 mg en triglicéridos. De todos modos, la mayoría de los pacientes que requieren intervención terapéutica van a necesitar tratamiento farmacológico adicional enfocado a resolver la dislipemia aterogénica.

Desde el punto de vista farmacológico, los fibratos son usualmente el tratamiento de elección para reducir el riesgo residual asociado a la dislipemia aterogénica en los pacientes en los que esta persiste después del tratamiento con estatinas que, aunque reducen significativamente el riesgo LDL-dependiente, no evitan el riesgo dependiente de la hipertrigliceridemia o del c-HDL bajo<sup>24</sup>. De hecho, aquellos pacientes con dislipemia aterogénica (triglicéridos > 204 mg/dl y c-HDL < 34 mg/dl) tratados con estatinas y fibratos muestran una reducción relativa adicional de su riesgo en un 30%<sup>25</sup>.

El beneficio máximo de la terapia con fibratos se encuentra cuando hay dislipemia aterogénica; en este

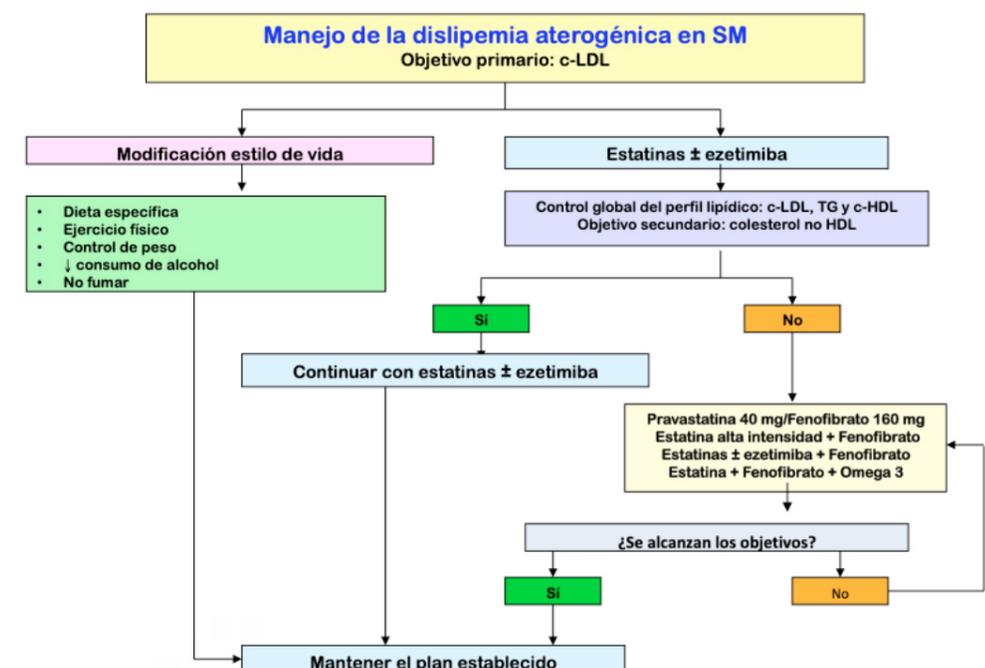
grupo específico, el riesgo relativo de ECV se reduce hasta en un 35%.

Los fibratos se han utilizado con buenos resultados en prevención primaria y secundaria en situaciones caracterizadas por aumento de triglicéridos con o sin c-HDL bajo, lo cual es muy común en pacientes con DM tipo 2 y SM. Las guías clínicas como las elaboradas por la EAS/ESC en 2019<sup>12</sup> recomiendan el uso de fibratos en pacientes con alto/muy alto RCV cuando existe un aumento de triglicéridos, c-no-HDL o dislipemia aterogénica, una vez controlado el c-LDL.

Las evidencias señalan la necesidad de una intervención farmacológica óptima para alcanzar los objetivos terapéuticos en todos los parámetros lipídicos, y no solo en el c-LDL. Un abordaje combinado con estatinas y fibratos (vigilando una correcta asociación de fenofibrato con la estatina, y una monitorización periódica) puede mejorar la consecución de objetivos terapéuticos y mejorar, asimismo, el perfil lipídico de una manera global (c-LDL, c-HDL, triglicéridos, c-no-HDL y ApoB), reduciendo el riesgo residual propio de los pacientes tratados con estatinas y/o ezetimiba (Figura 3).

En este contexto, el empleo de combinaciones fijas de pravastatina 40 mg/fenofibrato 160 mg, contribuye a un mejor control del perfil lipídico global, así como a una mejor adherencia al tratamiento.

**Figura 3. Manejo de la dislipemia aterogénica en el síndrome metabólico**



## CONCLUSIONES

- El síndrome metabólico es muy frecuente y su prevalencia en la población general oscila entre el 10-40% y llega al 80-85% en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.
- El síndrome metabólico aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y de diabetes mellitus tipo 2.
- Los componentes del síndrome metabólico engloban el perímetro abdominal aumentado para cada población y país, exceso de triglicéridos, c-HDL bajo, glucemia elevada en ayunas y aumento de la presión arterial. El diagnóstico de síndrome metabólico se establece con tres de los cinco componentes.
- El tratamiento del síndrome metabólico requiere un enfoque integral, tratando cada uno de sus componentes.
- A pesar de un tratamiento estándar con estatinas, los estudios de prevención primaria y secundaria muestran un elevado riesgo residual de origen lipídico en los pacientes con síndrome metabólico.
- Algunos elementos que sustentan dicho riesgo residual son modificables y están relacionados con la dislipemia no-LDL-dependiente, especialmente con la dislipemia aterogénica, que incluye un exceso de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y un déficit del c-HDL.
- El primer objetivo de control de la dislipemia aterogénica es el c-no-HDL.
- En los pacientes con un c-no-HDL controlado con estatinas asociadas o no a ezetimiba en los que persiste un exceso de triglicéridos, la asociación con fenofibrato contribuye a disminuir el riesgo residual de origen lipídico.
- La utilización de una combinación fija de pravastatina 40 mg y fenofibrato 160 mg, contribuye a un control global de la dislipemia aterogénica y facilita una mayor adherencia al tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Estudio Valencia: investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico. Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2006-10. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat 2010. Disponible en: <http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.2672-2010.pdf>. Acceso Diciembre 4, 2020.
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-32.
3. Ford ES, Li C, Sattar N. Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*. 2008;31:1898-904.
4. Shin JA, Lee JH, Lim SY, Ha HS, Kwon HS, Park YM, et al. Metabolic syndrome as a predictor of type 2 diabetes, and its clinical interpretations and usefulness. *J Diabetes Investig*. 2013;4(4):334-43.
5. Flint TR, Fearon DT, Janowitz T. Connecting the metabolic and immune responses to cancer. *Trends Mol Med*. 2017;23:451-64.
6. Lahoz C, Vicente I, Laguna F, García-Iglesias MF, Taboada M, Mostaza JM. Metabolic syndrome and asymptomatic peripheral artery disease in subjects over 60 years of age. *Diabetes Care*. 2006;29:148-50.
7. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabetes Med*. 1998;15:539-53.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults. Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
9. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005. Brussels; IDF Communications, 2006.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, 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(1):111-88.
13. Pedro-Botet J, Ascaso JF, Barrios V, De la Sierra A, Escalada J, Millán J, et al. COSMIC project: consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:683-97.
14. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, 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. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.
15. Rosen JB, Ballantyne CM, Hsueh WA, et al. Influence of metabolic syndrome factors and insulin resistance on the efficacy of ezetimibe/simvastatin and atorvastatin in patients with metabolic syndrome and atherosclerotic coronary heart disease risk. *Lipids Health Dis*. 2015;14:103.
16. Pintó X, Trias Vilagut F, Rius Taruella J, Mairal Sallán E. Dyslipidemia management in patients with high cardiovascular risk in Spain. *ALMA study*. *Aten Primaria*. 2018;50:35-43.
17. Pedro-Botet J, Barrios V, Pascual V, Ascaso JF, Cases A, Millán J, et al. Consenso Delphi sobre el manejo de la dislipidemia en pacientes con alteración del metabolismo de la glucosa: estudio Diana. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(3):132-40..
18. Bosomworth NJ. Approach to identifying and managing atherogenic dyslipidemia. A metabolic consequence of obesity and diabetes. *Can Fam Physician*. 2013;59:1169-80.
19. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, Assmann G, Brown WV, Ceska R, et al; Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patient. *Diab Vasc Dis Res*. 2008;5(4):319-35.
20. Millan Nuñez-Cortes J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala J, Residual Risk reduction initiative y Grupo de Trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Dislipemia Aterogénica y Riesgo Residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clin Invest Arterioscler*. 2014;26:287-92.
21. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26:364-73.
22. Pedro-Botet J, Pintó X. An updated overview of the high intensity lipid lowering therapy in high cardiovascular risk patients. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:19-30.
23. Lee ET, Howard BV, Wang W, Welty TK, Galloway JM, Best LG, et al. Prediction of coronary heart disease in a population with high prevalence of diabetes and albuminuria: the Strong Heart Study. *Circulation*. 2006;113(25):2897-905.
24. Ascaso JF, Pintó X, Millán J, Hernández-Mijares A, Blasco M, Brea Á, et al. Dislipidemia aterogénica 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipidemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32:120-5.
25. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(7):692-4; author reply 694-5.

## **PRAVAFENIX 40 mg/160 mg cápsulas duras**

Pravastatina sódica/fenofibrato

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:**

Cada cápsula dura contiene 40 mg de pravastatina sódica y 160 mg de fenofibrato. Excipiente(s) con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 19 mg de lactosa monohidrato y 33,3 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver “Lista de excipientes”. **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsula dura. Cápsulas duras, con un cuerpo de color verde claro y una tapa de color verde oliva, que contienen en su interior una masa cerosa de color beige blanquecino y un comprimido.

**DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas:** Pravafenix está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) en el tratamiento de la hiperlipidemia mixta en pacientes adultos con un alto riesgo cardiovascular para reducir los triglicéridos y aumentar el nivel de colesterol HDL cuando los valores de colesterol LDL se controlan suficientemente al recibir tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia.

**Posología y forma de administración:** Antes de iniciar el tratamiento con Pravafenix, se deben descartar otras causas secundarias de dislipidemia y prescribir a los pacientes una dieta normalizada para reducir el colesterol y los triglicéridos, que deberán seguir durante todo el tratamiento. Posología: La dosis recomendada es de una cápsula al día. Los pacientes deben mantener las restricciones dietéticas instauradas antes del tratamiento. La respuesta al tratamiento debe vigilarse mediante la determinación de los valores de lípidos séricos. El tratamiento con Pravafenix suele ir seguido de una rápida reducción de dichos valores aunque si en el plazo de tres meses no ha conseguido una respuesta suficiente, deberá suspenderse. Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años de edad): El tratamiento con Pravafenix debe

prescribirse después de haber evaluado la función renal (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo: *Trastornos renales y urinarios*). Se dispone de datos limitados sobre la seguridad de Pravafenix en pacientes mayores de 75 años, por lo que se recomienda administrarlo con precaución. Pacientes con insuficiencia renal: Pravafenix está contraindicado en

pacientes con insuficiencia renal moderada o grave (definida como un aclaramiento de creatinina  $< 60$  ml/min) (ver Contraindicaciones). No es necesario modificar la posología en pacientes con insuficiencia renal leve. Pacientes con

insuficiencia hepática: Pravafenix no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Contraindicaciones). No es necesario ajustar la dosis en

pacientes con insuficiencia hepática leve. Población pediátrica ( $< 18$  años de edad): El uso de Pravafenix en la población

pediátrica ( $< 18$  años de edad) no es relevante para la indicación de dislipidemia mixta (ver Contraindicaciones). Forma de administración: Vía oral. La dosis recomendada es de una cápsula diaria en la cena. Dado que con el estómago vacío se

absorbe peor, Pravafenix debe tomarse siempre con alimentos (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en Lista de

excipientes. Insuficiencia hepática grave, lo que incluye cirrosis biliar o hepatopatía activa, con elevaciones persistentes e

idiopáticas de los resultados obtenidos en las pruebas de la función hepática (incluida la elevación de las transaminasas séricas) de más del triple del límite superior de la normalidad (LSN) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Niños y adolescentes (menores de 18 años). Insuficiencia renal de moderada a grave (definida como un aclaramiento de creatinina estimado  $< 60$  ml/min). Reacción fotoalérgica o fototóxica conocida durante el tratamiento con fibratos o

ketoprofeno. Enfermedad de la vesícula biliar (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Pancreatitis aguda o

crónica, a excepción de la pancreatitis aguda secundaria a hipertrigliceridemia aguda (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Embarazo y lactancia (ver Embarazo y lactancia). Antecedentes personales de miopatía o

rabdomiólisis con estatinas o fibratos o elevación confirmada de la creatina fosfocinasa (CK) más de 5 veces por encima del (LSN) con un tratamiento previo de estatinas (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Advertencias y**

**precauciones especiales de empleo:** Las propiedades farmacocinéticas de Pravafenix no son totalmente idénticas a las

observadas con la administración conjunta de las monoterapias existentes junto con una comida rica en grasas o en

condiciones de ayuno. Los pacientes no deben pasar de la administración conjunta de un preparado con fenofibrato y

pravastatina a Pravafenix. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Al igual que con otros fármacos

hipolipemiantes, la pravastatina o el fenofibrato se han asociado a la aparición de mialgia, miopatía y, muy raramente,

rabdomiólisis con o sin insuficiencia renal secundaria. La rabdomiólisis es un trastorno agudo y potencialmente mortal del

músculo estriado que puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento y que se caracteriza por una

destrucción muscular masiva asociada a una elevación importante de la CK (normalmente  $> 30$  o  $40$  veces el LSN) que

termina produciendo mioglobinuria. El riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración conjunta de un fibrato y un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reductasa. En todos los pacientes que presenten

como una edad  $> 70$  años, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hipotiroidismo, antecedentes personales de toxicidad

muscular con una estatina o un fibrato, antecedentes personales o familiares de enfermedades musculares hereditarias o

abuso del alcohol, pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular, por lo que en esos pacientes se recomienda medir los

valores de CK antes de iniciar el tratamiento combinado (ver más adelante). No se deben administrar simultáneamente

estatinas, incluida la pravastatina, con formulaciones sistémicas de ácido fusídico ni en los siete días siguientes a la

suspensión de un tratamiento con ácido fusídico. Se debe interrumpir el tratamiento con estatinas a los pacientes para los

que el uso sistémico de ácido fusídico sea imprescindible, durante todo el período de tratamiento con el ácido fusídico. Se

han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron ácido fusídico y

estatinas en combinación (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Se debe advertir al

paciente de que acuda al médico de inmediato si nota algún síntoma de debilidad, dolor o sensibilidad muscular. El

tratamiento con estatinas se podrá reiniciar transcurridos siete días tras la última dosis de ácido fusídico. En casos

excepcionales en los que se precise un tratamiento sistémico prolongado con ácido fusídico (p.ej., para el tratamiento de

infecciones graves), únicamente se debe considerar la administración simultánea de Pravafenix y ácido fusídico caso por

caso y bajo una supervisión médica intensiva. Antes del inicio del tratamiento: Se deben medir los valores de CK antes del

inicio del tratamiento. Los valores basales de CK obtenidos antes del inicio del tratamiento también pueden servir de

referencia en el caso de que se produzca una elevación posteriormente durante el tratamiento combinado. Los valores

obtenidos de CK deben interpretarse teniendo en cuenta otros posibles factores que puedan causar daño muscular

transitorio, como ejercicio físico intenso o traumatismo muscular, y la medición de estos valores debe repetirse cuando sea

necesario. Si el valor basal de CK es considerablemente elevado más de 5 veces por encima del LSN, se tendrá que repetir la

medición al cabo de 5-7 días. Si se confirma la elevación, el tratamiento no se podrá instaurar definitivamente (ver

Contraindicaciones). Durante el tratamiento: En todos los pacientes se recomienda realizar controles de rutina de la CK

cada 3 meses durante los primeros 12 meses de tratamiento combinado y posteriormente con la frecuencia que el médico

considere oportuna. Se debe pedir a los pacientes que informen a su médico de inmediato si presentan dolor, sensibilidad a

la palpación, debilidad o calambres musculares sin explicación aparente. En esos casos, deben medirse los valores de CK. Si

se detecta y confirma una marcada elevación de los valores de CK (más de 5 veces el LSN), tendrá que interrumpirse el

tratamiento con Pravafenix. Se debe contemplar también la interrupción del tratamiento si los síntomas musculares son

intensos y causan un malestar continuo (con independencia de cuáles sean los valores de CK). Si se sospecha una

enfermedad muscular hereditaria en esos pacientes, no se recomienda reanudar el tratamiento con Pravafenix. Se han

notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM) durante o después del

tratamiento con algunas estatinas. Clínicamente, la MNIM se caracteriza por debilidad muscular proximal persistente y

elevación de la creatina cinasa sérica, que persisten a pesar de la suspensión del tratamiento con la estatina. Trastornos

hepatobiliares: Al igual que con otros productos hipolipemiantes, se han observado incrementos moderados de los valores

de las transaminasas en algunos pacientes tratados con pravastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos, las

transaminasas vuelven a su valor basal sin necesidad de suspender el tratamiento. Se recomienda vigilar los valores de las

transaminasas cada tres meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y, posteriormente, con la frecuencia que el

médico considere necesaria. Los pacientes con elevación de las transaminasas deben recibir una atención especial y

suspender el tratamiento, si la elevación de la aspartato-aminotransferasa (AST) y la alanina-aminotransferasa (ALT) excede

en más de 3 veces el LSN y es persistente. Se recomienda precaución cuando se administre Pravafenix a pacientes con

antecedentes de hepatopatía o consumo elevado de alcohol. Pancreatitis: Se han notificado algunos casos de pancreatitis

en pacientes tratados con fenofibrato o pravastatina (ver Contraindicaciones). Ese hecho puede deberse a su falta de

eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia intensa, a un efecto directo del medicamento o a un fenómeno secundario

mediado por la formación de cálculos o sedimentos en los conductos biliares que producen la obstrucción de las vías

biliares comunes. Trastornos renales y urinarios: Pravafenix está contraindicado en la insuficiencia renal de moderada a

grave (ver Contraindicaciones). En todos los pacientes se recomienda evaluar el aclaramiento de creatinina estimado al

inicio del tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento combinado y, posteriormente, con la

frecuencia que el médico considere necesaria. El tratamiento debe suspenderse si se estima que el aclaramiento de la

creatinina es menor de 60 ml/min. Enfermedad pulmonar intersticial: Se han notificado casos excepcionales de neumopatía

intersticial con algunas estatinas, especialmente en tratamientos de larga duración (ver Reacciones adversas). Las

manifestaciones iniciales pueden consistir en disnea, tos no productiva y deterioro del estado de salud general (fatiga,

pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente presenta neumopatía intersticial, se debe suspender el

tratamiento con Pravafenix. Colelitiasis: El fenofibrato puede aumentar la eliminación de colesterol en la bilis y llegar a

producir una colelitiasis. Si se sospecha la presencia de colelitiasis, habrá que realizar estudios de la vesícula biliar. La

administración de Pravafenix debe interrumpirse si se encuentran cálculos biliares. Episodios venotromboembólicos: En el

estudio FIELD, se observó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el

grupo de placebo, frente al 1,1% en el grupo de fenofibrato;  $p = 0,022$ ) y un incremento estadísticamente no significativo de

la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0% en el grupo de placebo (48/4.900 pacientes)) frente al 1,4% en el grupo

de fenofibrato (67/4.895); p = 0.074). Ese mayor riesgo de episodios trombóticos venosos puede deberse a un aumento de la concentración de homocisteína, que es un factor de riesgo de la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este hecho no está clara. Por consiguiente, se recomienda precaución en pacientes con antecedentes de embolia pulmonar. **Diabetes mellitus:** Algunos datos sugieren que las estatinas (como clase de fármacos) elevan la glucemia y, en algunos pacientes, con un riesgo elevado de desarrollar diabetes, pueden desarrollar niveles de hiperglucemia que requieran cuidados propios de la diabetes. Este riesgo, sin embargo, es en parte contrarrestado por la reducción del riesgo vascular que se obtiene con las estatinas y, por tanto, no debe haber razón para suprimir el tratamiento. Los pacientes de riesgo (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m<sup>2</sup>, hipertrigliceridemia e hipertensión) deberán ser monitorizados, tanto clínica como bioquímicamente, de acuerdo con las guías clínicas apropiadas. **Uso concomitante con glecaprevir/pibrentasvir:** No se recomienda el uso de Pravafenix en pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir. El uso concomitante de pravastatina y glecaprevir/pibrentasvir podría elevar la concentración plasmática de pravastatina y podría dar lugar a un aumento de acontecimientos adversos dependientes de la dosis, incluido el riesgo de miopatías. Los pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir no deben superar los 20 mg al día de pravastatina. **Lactosa:** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. **Sodio:** Este medicamento contiene 33,3 mg de sodio por cápsula (excipientes y principio activo inclusive), equivalente al 1,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se han realizado estudios formales de interacciones con Pravafenix; sin embargo, el uso simultáneo de los principios activos en pacientes que estaban participando en estudios clínicos no ha producido interacciones inesperadas. A continuación, se presenta la información disponible sobre los principios activos administrados en monoterapia (fenofibrato y pravastatina). **Interacciones con la pravastatina:** **Colestiramina/colestipol:** La administración concomitante redujo en aproximadamente el 40 - 50% la biodisponibilidad de la pravastatina. No se produjo ninguna disminución clínicamente significativa de la biodisponibilidad ni del efecto terapéutico cuando la pravastatina se administró una hora antes o cuatro horas después de la colestiramina, o una hora antes del colestipol. **Ciclosporina:** La administración concomitante de pravastatina y ciclosporina multiplica aproximadamente por cuatro la exposición sistémica a la pravastatina. En algunos pacientes, sin embargo, el aumento de dicha exposición puede ser mayor. Se recomienda la vigilancia clínica y bioquímica de los pacientes que reciban esta combinación. **Medicamentos metabolizados por el citocromo P450:** La pravastatina no es metabolizada en un grado clínicamente significativo por el sistema del citocromo P450. Por ello, se pueden añadir medicamentos que son metabolizados por el sistema del citocromo P450 o que lo inhiben a un régimen estable de pravastatina sin alterar significativamente la concentración plasmática de la pravastatina, como ocurre con otras estatinas. La ausencia de una interacción farmacocinética significativa con pravastatina se ha demostrado específicamente en una serie de medicamentos, sobre todo los que son sustratos o inhibidores de la CYP3A4, como diltiazem, verapamilo, itraconazol, ketoconazol, inhibidores de la proteasa o zumo de pomelo, y los inhibidores de la CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol). En uno de los dos estudios sobre interacciones con pravastatina y eritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del área bajo la curva (AUC) (70%) y de la C<sub>max</sub> (121%) en el grupo de pravastatina. En un estudio similar con claritromicina, se observó un incremento estadísticamente significativo del AUC (110%) y de la C<sub>max</sub> (127%). Aunque estos cambios fueron pequeños, se recomienda precaución cuando se administre pravastatina en combinación con eritromicina o claritromicina. **Ácido fusídico:** La administración conjunta de ácido fusídico sistémico y estatinas podría aumentar el riesgo de miopatías, inclusive la rabdomiólisis. Todavía no se conoce el mecanismo de esta interacción (si se trata de un mecanismo farmacodinámico o farmacocinético, o ambos). Se han notificado casos de rabdomiólisis (con algunos casos de fallecimientos) en pacientes que recibieron esta combinación. En el caso de que el tratamiento con ácido fusídico sistémico sea necesario, se debe interrumpir el tratamiento con pravastatina mientras dure el tratamiento con el ácido fusídico. Ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo. **Glecaprevir/pibrentasvir:** El uso concomitante de pravastatina y glecaprevir/pibrentasvir podría elevar la concentración plasmática de pravastatina y podría dar lugar a un aumento de acontecimientos adversos dependientes de la dosis, incluido el riesgo de miopatías. Los pacientes tratados con glecaprevir/pibrentasvir no deben superar los 20 mg al día de pravastatina. Por consiguiente, no se recomienda el uso de Pravafenix en estos pacientes. **Otros medicamentos:** En estudios de interacciones, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la biodisponibilidad cuando la pravastatina se administró con ácido acetilsalicílico, antiácidos (administrados una hora antes de la pravastatina), ácido nicotínico o probucol. **Interacciones con el fenofibrato:** **Resinas secuestradoras de ácidos biliares:** Las resinas secuestradoras de ácidos biliares reducen con frecuencia la absorción de otros medicamentos y, cuando se administran conjuntamente con fenofibrato, este debe tomarse una hora antes o entre cuatro y seis horas después, para que las resinas no impidan la absorción de fenofibrato. **Anticoagulantes orales:** El fenofibrato potencia el efecto anticoagulante oral y puede aumentar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir la dosis de anticoagulantes en casi un tercio al inicio del tratamiento, para luego ajustarla gradualmente en caso necesario de acuerdo con los controles del índice internacional normalizado (IIN). Por lo tanto, no se recomienda esta combinación. **Ciclosporina:** Se han notificado algunos casos graves de insuficiencia renal

reversible durante la administración conjunta de fenofibrato y ciclosporina. Por consiguiente, en estos pacientes se recomienda vigilar estrechamente la función renal e interrumpir el tratamiento con fenofibrato, si se produce una alteración significativa de los parámetros clínicos. **Glitazonas:** Se ha informado de algunos casos de reducción paradójica reversible del colesterol-HDL durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por tanto, se recomienda monitorizar el colesterol-HDL si se administra Pravafenix simultáneamente con una glitazona e interrumpir uno de los dos tratamientos en caso de que el colesterol-HDL sea demasiado bajo. **Interacción con los alimentos:** Pravafenix debe tomarse con las comidas, puesto que los alimentos aumentan la biodisponibilidad del fenofibrato (ver Posología y forma de administración). En todos los ensayos clínicos, los pacientes recibieron instrucciones de tomar Pravafenix diariamente con la cena y de mantener las restricciones dietéticas instituidas antes del tratamiento. Puesto que los datos disponibles sobre seguridad y eficacia se basan en la administración con alimentos y con restricciones dietéticas, se recomienda tomar Pravafenix con alimentos (ver Posología y forma de administración). **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** **Pravafenix:** No se dispone de datos sobre el uso combinado de pravastatina y fenofibrato en mujeres embarazadas. Esta combinación no se ha evaluado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante el embarazo (ver más adelante), Pravafenix también lo está (ver Contraindicaciones). **Pravastatina sódica:** La pravastatina está contraindicada durante el embarazo y debe administrarse a mujeres en edad fértil solo cuando estas pacientes tengan escasas probabilidades de concebir y hayan sido informadas de los posibles riesgos. Se recomienda especial precaución en mujeres en edad fértil, y siempre debe comprobarse que hayan entendido correctamente los posibles riesgos que conlleva el tratamiento con pravastatina durante el embarazo. Si una paciente tiene previsto quedarse embarazada o se queda embarazada, debe informar al médico de inmediato y suspender el tratamiento con pravastatina debido al posible riesgo para el feto. **Fenofibrato:** No hay datos relativos al uso del fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales no han mostrado toxicidad para la reproducción. Se ha demostrado toxicidad fetal con dosis que están dentro del intervalo de la toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. **Lactancia:** **Pravafenix:** No se han realizado estudios de Pravafenix en animales lactantes. Por consiguiente, teniendo en cuenta que la pravastatina está contraindicada durante la lactancia, Pravafenix también lo está (ver Contraindicaciones). **Pravastatina sódica:** Una pequeña cantidad de pravastatina se excreta en la leche materna humana; por consiguiente, la pravastatina está contraindicada durante la lactancia (ver Contraindicaciones). **Fenofibrato:** El fenofibrato se excreta en la leche de ratas hembra. No se dispone de información suficiente relativa a la excreción de fenofibrato en la leche materna. **Fertilidad:** No se han observado efectos en la fertilidad del fenofibrato o la pravastatina en estudios de toxicidad para la reproducción. No se dispone de datos relativos a la fertilidad con el uso combinado de fenofibrato y pravastatina. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Pravafenix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, si es necesario conducir vehículos o utilizar máquinas, hay que tener en cuenta que se pueden sufrir mareos y alteraciones visuales durante el tratamiento. **Reacciones adversas:** **Resumen del perfil de seguridad:** Las reacciones adversas medicamentosas (RAM) notificadas con más frecuencia durante el tratamiento con Pravafenix son transaminasas elevadas y trastornos gastrointestinales. **Tabla de reacciones adversas:** Más de 1.566 pacientes han recibido Pravafenix en ensayos clínicos. Las reacciones adversas han sido generalmente leves y transitorias. Las frecuencias de las reacciones adversas se clasifican según la convención siguiente: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000).

| Clasificación por órganos del sistema MedDRA | Reacción adversa   | Frecuencia      |
|--|--|-----------------|
| Trastornos del sistema inmunológico          | Reacciones de hipersensibilidad  | Poco frecuentes |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Diabetes <i>mellitus</i> agravada, obesidad  | Poco frecuentes |
| Trastornos psiquiátricos                     | Alteración del sueño, como insomnio y pesadillas   | Poco frecuentes |
| Trastornos del sistema nervioso              | Mareo, cefalea, parestesia   | Poco frecuentes |
| Trastornos cardiacos                         | Palpitaciones  | Poco frecuentes |
| Trastornos gastrointestinales                | Distensión abdominal, dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, boca seca, dispepsia, eructos, flatulencia, náuseas, molestia abdominal, vómitos | Frecuentes      |

|   |   |                 |
|---|---|-----------------|
| Trastornos hepatobiliares   | Transaminasas elevadas  | Frecuentes      |
|   | Dolor hepático, elevación de la gamma-glutamyltransferasa   | Poco frecuentes |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo                     | Prurito, urticaria  | Poco frecuentes |
| Trastornos musculoesqueléticos y tejido conjuntivo                | Artralgia, dolor de espalda, creatinfosfoquinasa en sangre elevada, espasmos musculares, dolor musculoesquelético, mialgia, dolor en las extremidades | Poco frecuentes |
| Trastornos renales y urinarios                                    | Creatinina en sangre elevada, aclaramiento renal de creatinina disminuido, aclaramiento renal de creatinina elevado, insuficiencia renal              | Poco frecuentes |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Astenia, fatiga, enfermedad de tipo gripal  | Poco frecuentes |
| Exploraciones complementarias                                     | Colesterol en sangre elevado, triglicéridos en sangre elevados, lipoproteína de baja densidad elevada, peso aumentado                                 | Poco frecuentes |

**Descripción de algunos acontecimientos adversos:** *Musculoesqueléticos:* se han notificado casos poco frecuentes de elevaciones marcadas y persistentes de la creatina fosfoquinasa (CK). En los estudios clínicos, la incidencia de elevaciones importantes de la creatina fosfoquinasa (CK  $\geq$  3 veces el LSN,  $\leq$  5 veces el LSN) fue del 1,92% en los pacientes tratados con Pravafenix. En el 0,38% de los pacientes tratados con Pravafenix, se observaron elevaciones clínicamente relevantes de la creatina fosfoquinasa (CK  $\geq$  5 veces el LSN,  $\leq$  10 veces el LSN sin síntomas musculares). En el 0,06% de los pacientes tratados con Pravafenix, se observaron elevaciones clínicamente relevantes (CK  $\geq$  10 veces el LSN sin síntomas musculares) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). *Reacciones hepáticas:* se han notificado casos poco frecuentes de elevaciones marcadas y persistentes de las transaminasas séricas. En los estudios clínicos, la incidencia de elevaciones importantes de las transaminasas séricas (ALT o AST  $\geq$  3 veces el LSN,  $\leq$  5 veces el LSN) fue del 0,83% en los pacientes tratados con Pravafenix. En el 0,38% de los pacientes tratados con Pravafenix, se observaron elevaciones clínicamente relevantes de las transaminasas séricas (ALT o AST  $\geq$  5 veces el LSN) (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Información adicional sobre los principios activos respectivos de la combinación en dosis fijas:** Pravafenix contiene pravastatina y fenofibrato. A continuación, se indican otras reacciones adversas relacionadas con otros medicamentos que contienen pravastatina o fenofibrato y observadas en los ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización, y que podrían ocurrir con Pravafenix. Las categorías de frecuencia se basan en la información de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de la pravastatina y el fenofibrato disponibles en la UE.

| Clasificación por órganos del sistema MedDRA        | Reacciones adversas (fenofibrato)                            | Reacciones adversas (pravastatina)                       | Frecuencia             |
|---|--|--|------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático     | Hemoglobina disminuida, recuento de leucocitos disminuido    |  | Raras                  |
| Trastornos del sistema nervioso                     | Fatiga y vértigo   |  | Raras                  |
|   |  | Polineuropatía periférica                                | Muy raras              |
| Trastornos oculares                                 |  | Alteración de la visión (como visión borrosa y diplopía) | Poco frecuentes        |
| Trastornos vasculares                               | Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda)* |  | Poco frecuentes        |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Neumopatía intersticial                                      |  | Frecuencia no conocida |
| Trastornos hepatobiliares                           | Colelitiasis   |  | Poco frecuentes        |

|  |   |  |                        |
|--|---|--|------------------------|
|  |   | Ictericia, necrosis hepática fulminante, hepatitis   | Muy raras              |
|  |   | Ictericia, complicaciones de colelitiasis (p.ej., colecistitis colangitis, cólico biliar, etc.).   | Frecuencia no conocida |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |   | Erupción cutánea, anomalías del cuero cabelludo/cabello (incluida la alopecia)   | Poco frecuentes        |
|  |   | Dermatomiositis  | Muy raras              |
|  |   | Alopecia, reacciones de fotosensibilidad   | Raras                  |
|  |   | Erupción liquenoide  | Frecuencia no conocida |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Trastornos musculares (por ejemplo, miositis, debilidad muscular) |  | Poco frecuentes        |
|  |   | Rabdomiólisis, que pueden acompañarse de insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria, miopatía (ver sección 4.4); miositis, polimiositis. Casos aislados de trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura. Síndrome similar a lupus eritematoso. | Muy raras              |
|  | Rabdomiólisis   | Miopatía necrotizante inmunomediada (ver sección 4.4)  | Frecuencia no conocida |
| Trastornos renales y urinarios:                        |   | Micción anormal (como disuria, frecuencia, nicturia)   | Poco frecuentes        |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama        | Disfunción sexual   | Disfunción sexual  | Poco frecuentes        |
| Trastornos generales                                   |   | Fatiga   | Poco frecuentes        |
| Exploraciones complementarias                          | Urea en sangre elevada  |  | Raras                  |

\*En el estudio FIELD (estudio del fenofibrato), un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo, realizado en 9.795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo de los casos de pancreatitis en los pacientes que recibieron fenofibrato, frente a los que recibieron placebo (0,8%, frente al 0,5%; p = 0,031). En ese mismo estudio, se notificó un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo placebo, frente a 1,1% en el grupo de fenofibrato; p = 0,022) y un incremento estadísticamente no significativo de la incidencia de trombosis venosa profunda (1,0% [48/4900 sujetos] en el grupo de placebo, frente a 1,4% en el grupo de fenofibrato [67/4895 pacientes]; p = 0,074).

Con algunas estatinas se han comunicado los siguientes acontecimientos adversos: pesadillas, pérdida de memoria, depresión, casos excepcionales de enfermedad pulmonar intersticial, especialmente con tratamientos de larga duración (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo), diabetes mellitus: la frecuencia dependerá de la presencia o la ausencia de factores de riesgo (glucemia en ayunas  $\geq$  5,6 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, hipertrigliceridemia, antecedentes de hipertensión arterial). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **Sobredosis:** En caso de sobredosis, se deben tomar medidas sintomáticas y de apoyo. **Pravastatina:** Los casos declarados de sobredosis fueron asintomáticos y no alteraron los valores obtenidos en los análisis. No se conoce ningún antídoto específico. Si se sospecha una sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instaurar las medidas de apoyo adecuadas. **Fenofibrato:** No se conoce ningún antídoto específico. Si se sospecha una sobredosis, se debe administrar un tratamiento sintomático e instaurar las

medidas de apoyo adecuadas. El fenofibrato no se elimina mediante hemodiálisis. **DATOS FARMACÉUTICOS:** **Lista de excipientes:** Contenido de la cápsula: Lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, palmitato de ascorbilo, povidona K29-32, carboximetilalmidón sódico, estearato de magnesio, talco, triacetina, bicarbonato sódico, lauril macrogol glicéridos de tipo 1.500, hidroxipropilcelulosa, macrogol 20.000. Recubrimiento de la cápsula: Gelatina, carmín de índigo, óxido de hierro negro, óxido de hierro amarillo, dióxido de titanio. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** Frascos de HDPE opacos de color blanco: 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **Naturaleza, contenido del envase:** Frasco de HDPE opaco de color blanco con 30 cápsulas duras. **Precauciones especiales de eliminación:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Laboratoires SMB, S.A.; Rue de la Pastorale, 26-28; B-1080 Bruselas (Bélgica). Representante local: LACER, S.A.; C/. Sardenya, 350; 08025 Barcelona (España). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** 14 de Abril de 2011. 14 de Enero de 2016. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2021. **PRESENTACIÓN Y PVP iva:** Pravafenix 40 mg/160 mg cápsulas duras, frasco con 30 cápsulas duras 12,97 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud con aportación normal. **LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

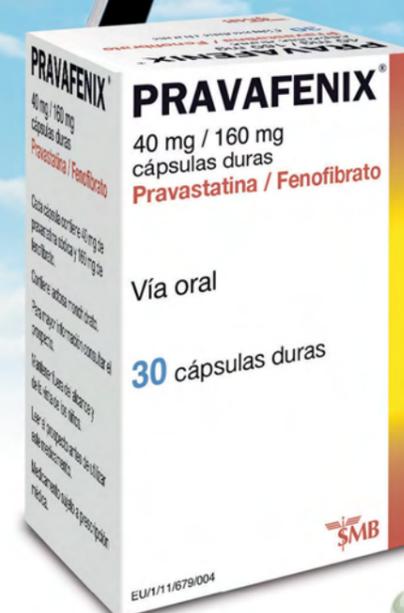
## En pacientes con Dislipemia Aterogénica

**pravafenix**  
pravastatina + fenofibrato

**Primera y única combinación fija para el control lipídico integral de la Dislipemia Aterogénica.**

Pravafenix está indicado como complemento para dietas y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso) para el tratamiento de la hiperlipidemia mixta en pacientes adultos con un alto riesgo cardiovascular para reducir los triglicéridos y aumentar el nivel de colesterol HDL cuando los valores de colesterol LDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia<sup>1</sup>

**MARCA UN TRIPLE**  
CON UNA SOLA CÁPSULA



- Una vez al día con la cena<sup>1</sup>
- Bien tolerado a largo plazo<sup>2</sup>
- Mejora el cumplimiento terapéutico<sup>3</sup>

1. Ficha técnica de Pravafenix.
2. Farnier M *et al.* Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravas-tatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy. *Curr Med Res Opin* 2011;27:2165-73. 8Info.
3. Hennekens CH. Fixed-dose combination therapy with statins: strengths, limitations, and clinical and regulatory considerations. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(3):155-60.

FEN-2021-0020