

UPDATE EN DISLIPEMIA

Monografía:

Qué aporta la combinación de estatinas y fibratos en el tratamiento actual de la dislipemia



Pablo Pérez Martínez
Francisco Pérez Jiménez

Unidad de Lípidos y Arterioesclerosis,
Universidad de Córdoba/Hospital
Universitario Reina Sofía/Instituto Maimónides
de Investigación Biomédica de Córdoba.
CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición.



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

ESTA SEPARATA FORMA PARTE DE LA SERIE: **UPDATE EN DISLIPEMIA**.
EDITOR: DR. XAVIER PINTÓ. UNIDAD DE LÍPIDOS Y RIESGO VASCULAR.
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BELLVITGE. BARCELONA.



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 sólo puede ser realizada con la autorización de sus titulares y autores, salvo la excepción prevista por la ley.

INTRODUCCIÓN

Las partículas de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) son las dianas lipoproteicas más importante para reducir el riesgo cardiovascular (RCV), no existiendo ningún otro factor asociado a dicho riesgo sobre el que exista tanta evidencia clínica. Es más, recientemente se ha demostrado, basados en estudios epidemiológicos, de estudio de asociación del genoma completo (en inglés, *GWAS*), de aleatorización mendeliana y en estudios de intervención con fármacos, que estas partículas no son solo factores de riesgo cardiovascular, sino que se deben considerar causantes de la enfermedad y, como tal, agentes etiológicos del desarrollo de la placa de ateroma¹.

Por ello, para la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular siempre tiene que ser prioritario el control de esta fracción lipídica. Pero desde una perspectiva práctica, las decisiones que tomen los profesionales, a la hora de recomendar y prescribir el tratamiento de sus pacientes, y en particular a las per-

sonas con RCV aumentado, deben abordarlas de forma más global y en dos sentidos: en la necesidad de controlar todos los factores de riesgo y mecanismos biológicos potencialmente aterogénicos, cuando sea posible, y en segundo lugar, plantear una visión global del riesgo lipídico, lo que supone tener en cuenta no solo los niveles de c-LDL sino también los de otras alteraciones lipídicas.

Con respecto al primer punto merece destacarse el reciente progreso en torno a la posibilidad de incluir a la inflamación como diana para la prevención del RCV, para que el manejo de la enfermedad sea más personalizado².

En cuanto al metabolismo lipídico, merece una mención especial la importancia de conocer los niveles de Lp(a) y sobre todo de otra dislipemia muy prevalentes, de la que nos ocuparemos en este trabajo.

IMPORTANCIA DEL RIESGO RESIDUAL

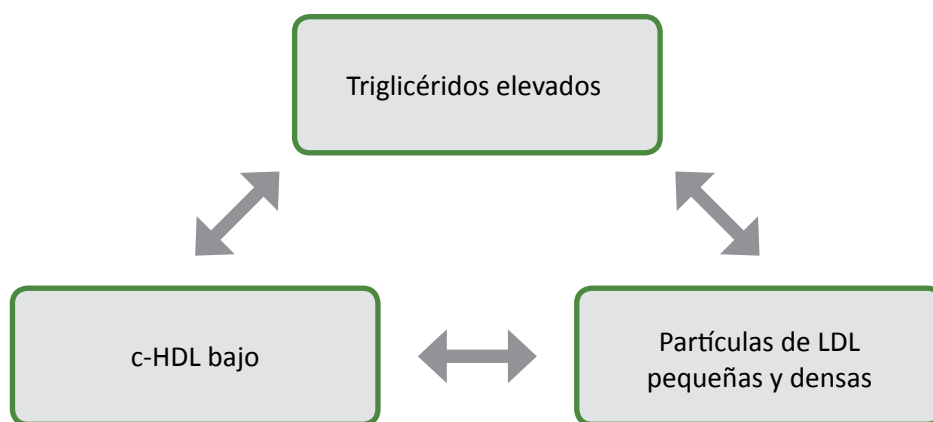
Desde que se iniciaron los ensayos clínicos con estatinas y se pudo controlar el c-LDL quedó patente que muchos individuos, que alcanzan los niveles adecuados, continúan padeciendo eventos cardiovasculares con una frecuencia inaceptable. A este riesgo que no desaparece con el control del c-LDL se le denomina riesgo residual, que es de patogenia multifactorial pero que se sabe que, en bastante medida puede estar relacionado con el incremento en los niveles plasmáticos de lipoproteínas ricas en triglicéridos (LRT). De hecho, es conocido que la degradación enzimática de las LRT condiciona la generación de otras partículas lipoproteicas más pequeñas y enriquecidas en colesterol, que experimentalmente se ha demostrado que favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular a través de un mecanismo similar al de las partículas de lipoproteínas de baja densidad (LDL)³. De esta forma, los triglicéridos (TG) plasmáticos se conectan de forma directa con el RCV.

IMPORTANCIA ATEROGÉNICA DEL INCREMENTO DE LOS TRIGLICÉRIDOS

Durante muchos años se ha discutido el papel aterogénico de los TG, como factor de RCV, justificándose el debate porque en bastante medida la hipertrigliceridemia (HTG) es una entidad metabólica compleja, de

etiología múltiple y en la que se incluyen entidades que intervienen sin relación con la aterogénesis, habitualmente asociadas a un colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) normal. Sin embargo, en un alto porcentaje de situaciones se combinan la HTG y el c-HDL bajo. Según las últimas directrices de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis (EAS) el nivel deseable de TG en ayunas debería ser inferior a 150 mg/dL, ya que a partir de dicha cifra se favorece el desarrollo de alteraciones lipídicas claves, y no solo el mencionado descenso de c-HDL, sino el aumento plasmático de un subtipo de LDL, caracterizadas por su mayor densidad y menor tamaño, lo que las hace muy aterogénicas⁴. Pero, además, junto a estas alteraciones, en los últimos años han ido ganando importancia las LRT, cuyo incremento tanto en ayunas como en situación posprandial tienen una fuerte relación con la ECV y la mortalidad por cualquier causa⁵. Aunque desafortunadamente no es fácil identificar en la práctica el incremento plasmático de estas lipoproteínas, así como tampoco los niveles de LDL pequeñas y densas, disponemos de algunos datos para sospechar cuándo es así y tomar decisiones clínicas. Este es el caso de las formas de HTG que cursan con niveles elevados del colesterol no HDL (c-no-HDL) y de apoproteína B (ApoB) y de descenso de c-HDL) y que constituyen un complejo metabólico aterogénico denominado dislipemia aterogénica (**Figura 1**).

FIGURA 1. Tríada característica de la dislipemia aterogénica⁸



La dislipemia aterogénica se caracteriza por hipertrigliceridemia, como consecuencia del aumento de las lipoproteínas ricas en triglicéridos, incluyendo sus partículas remanentes, y por la elevación moderada de las LDL; que constituyen el conjunto de las lipoproteínas aterogénicas que contienen ApoB. Adicionalmente existe una disminución del c-HDL.

ApoB: apoproteína B; c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad.

DIAGNÓSTICO DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

La dislipemia aterogénica es un proceso muy frecuente en los países prósperos. De hecho, en España está presente en el 21% de los pacientes de alto riesgo con c-LDL controlado, entre el 21 y el 34% de los pacientes con antecedentes de enfermedad vascular de alguna localización, coronaria, cerebral o arterial periférica, y en el 34% de las personas con diabetes⁶. Precisamente su asociación con la diabetes, al igual que al sobrepeso, la obesidad y el síndrome metabólico, justifica su elevada prevalencia en nuestra sociedad. Debe además destacarse que dicha asociación, sobre todo en el caso de la diabetes, supone un incremento de riesgo de isquemia miocárdica y de lesiones coronarias angiográficas⁷.

Este proceso es metabólicamente muy complejo, como hemos indicado anteriormente, lo que supone la presencia plasmática de moléculas diferentes, con capacidad aterógena, pero ninguna de ellas es un marcador diagnóstico exclusivo, ni tampoco todas son fácilmente detectadas por los métodos diagnósticos accesibles en la práctica clínica. Por ello, los grupos de expertos han debido llegar a consensos que permitan, a partir de los marcadores accesibles, con frecuencia indirectos, alcanzar una evidencia asumible de la presencia de esta

entidad, para poder garantizar la toma de iniciativas seguras y eficaces para su manejo. Dichos marcadores, siguiendo los criterios del comité de expertos español⁸ que se muestran en la **Tabla 1**, son los siguientes:

1. TG plasmáticos. Este criterio es obligado, por estar en el eje del mecanismo patogénico del proceso, ya que es consecuencia del aumento del conjunto de las lipoproteínas ricas en TG, especialmente de las partículas remanentes. La cifra habitual está en los límites de las denominadas hipertrigliceridemias leves-moderadas (150-880 mg/dL), habiéndose definido el nivel inferior en la cifra de 150 mg/dL, ya esta marca el límite a partir del cual los niveles de TG favorecen la aparición de las LDL pequeñas y densas.

2. c-HDL. Sus niveles deben estar obligatoriamente por debajo de las cifras indicadas en la Tabla 1, ya que si fueran normales se excluiría la existencia de una dislipemia aterogénica y estaríamos ante otro tipo de HTG, de menor interés para el RCV. En la tabla se diferencian los niveles patológicos de ambos géneros, ya que es sabido que sus cifras normales son más altas en el género femenino.

TABLA 1. Perfil lipoproteico y valores de referencia que caracterizan la dislipemia aterogénica⁸

Fracción lipídica	Valores de referencia (unidades)
TG	> 150 mg/dL
c-HDL	< 40 mg/dL < 45 mg/dL
c-no-HDL	> 130 mg/dL
c-LDL	> 100 mg/dL
LDL pequeñas y densas	TG/cHDL > 2

c-HDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

3. c-LDL. Los enfermos de dislipemia aterogénica no se caracterizan por tener niveles muy altos de LDL, sino que habitualmente sus valores suelen estar solo moderadamente elevados. Sin embargo, dado que la indicación primaria del tratamiento farmacológico de la arteriosclerosis obliga a tratar ante todo el agente causal, el c-LDL se considera que debe reducirse en cualquier grupo de riesgo. En aquellos pacientes que tengan un riesgo más elevado, los niveles que se considerarán como objetivo terapéutico serán los establecidos previamente en los consensos de expertos⁴. En cuanto a la presencia elevada de LDL pequeñas y densas, una alteración metabólica fundamental de la dislipemia aterogénica, no es actualmente accesible para el diagnóstico en la práctica clínica habitual. Por ello, las recomendaciones del panel español, antes mencionado, sugieren utilizar el cociente TG/c-HDL, que debe ser superior a 2, como medida indirecta de dicho incremento⁸.

4. Colesterol no HDL. En la dislipemia aterogénica, las partículas características que promueven la aterogénesis, como ya hemos comentado, son las LRT. Ahora ya conocemos que la importancia patogénica de estas partículas está vinculada a su riqueza en ApoB, marcador biológico relacionado con su presencia en el plasma. Un estudio reciente de aleatorización mendeliana objetivó que ciertas variantes genéticas en la lipoproteína lipasa (LPL), reductora de TG, y ciertas variantes en el receptor de LDL, reductores de c-LDL, ejercen el mismo efecto en el riesgo de ECV por cada unidad de cambio de ApoB, sugiriendo que todas las ApoB tienen el mismo efecto aumentando el riesgo de cardiopatía isquémica⁹. Estos hechos son muy relevantes, porque midiendo el incremento de ApoB en el laboratorio, tendríamos un parámetro útil para predecir el RCV de ciertas hipertrigliceridemias. Sin embargo, dicha medida no está estandarizada ni extendida universalmente en todos los laboratorios por lo que, hasta que no dispongamos de ella, el conjunto de lipoproteínas aterogénicas solo podemos calcularlas indirectamente mediante las concentraciones de c-no-HDL. La relación del c-no-HDL con el RCV está bien establecida epidemiológicamente, de lo que es ejemplo el metanálisis, sobre más de 60.000 personas, en el que el grupo que alcanzó el objetivo de c-LDL pero no de c-no-HDL tenía un riesgo incrementado del 32% con respecto al grupo que alcanzó ambos objetivos¹⁰. Es más, un estudio de regresión de placa ha mostrado que dicho fenómeno está más estrechamente relacionado con el c-no-HDL que con el c-LDL¹¹. Dado que el cálculo del c-no-HDL es fácil, es un parámetro bastante útil en estos pacientes. El objetivo terapéutico perseguido sería el mismo que el del c-LDL, añadiendo 30 mg/dL en los

distintos niveles de riesgo, que sería, para pacientes con riesgo CV muy alto, alto y moderado, respectivamente, < 85 mg/dL, < 100 mg/dL y < 130 mg/dL⁴.

IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO COMBINADO EN DIFERENTES ESCENARIOS CLÍNICOS

En este apartado discutiremos las recomendaciones actuales para el manejo de los trastornos que cursan con hipertrigliceridemia aterogénica. El objetivo de las intervenciones disponibles pretende normalizar el c-LDL y controlar la HTG, lo que conllevará reducir los niveles de ApoB, el número de LRP, el c-no-HDL, y aumentar el c-HDL. La estrategia del manejo incluye recomendaciones de un estilo de vida saludable y posteriormente el empleo de fármacos, incluyendo las estatinas, los fibratos, los ácidos grasos ω -3 y los inhibidores de PCSK9 en menor medida. Nos centraremos en analizar los beneficios de la combinación de estatinas y fibratos en el tratamiento actual de la dislipemia, con especial énfasis en el tratamiento con ambos fármacos de la dislipemia aterogénica, por ser la entidad sobre la que hay más evidencia clínica.

Evidencias clínicas del tratamiento combinado

Como en cualquier circunstancia relacionada con el RCV, el abordaje inicial incluye de forma obligada mejorar la calidad saludable del estilo de vida y el empleo de estatinas, como primera medida farmacológica. Ahora bien, como antes comentamos al hablar del riesgo residual, ciertas alteraciones lipídicas adicionales al c-LDL favorecen el riesgo residual, especialmente las asociadas a la dislipemia aterogénica, hecho muy relevante en la diabetes mellitus tipo 2 y en el síndrome metabólico. Pues bien, todas ellas son aterógenas y todas podrían ser susceptibles de tratamiento con la asociación de fibratos al tratamiento inicial con estatinas. Esta afirmación se apoya en las razones clínicas ya evidentes, según las cuales cualquiera de las moléculas de esta familia (gemfibrozilo, bezafibrato y fenofibrato) ha demostrado un beneficio significativo.

Es cierto que, en distintos ensayos clínicos sobre su utilidad, la evidencia no se constató en la globalidad de la población tratada, pero al analizar las subpoblaciones que tenían rasgos de dislipemia aterogénica se verificó su eficacia. Así, en el estudio FIELD se observó que en el subgrupo con c-HDL bajo se redujo el riesgo un 14%, siendo del 23% en el subgrupo con HTG y 27% en el de dislipemia aterogénica¹². Un hecho similar se constató en otros tres ensayos, uno con bezafibrato en el estudio BIP¹³ otro con gemfibrozilo en el estudio VA-HIT¹⁴

y un tercero, nuevamente con fenofibrato, en el estudio ACCORD¹⁵. Un hecho que ha dificultado reconocer la eficacia de la asociación de los fibratos a las estatinas ha sido la inapropiada selección de los pacientes, participantes en los ensayos clínicos iniciales, lo que determinó que al existir pocos enfermos con indicación adecuada para los fibratos su beneficio quedaba enmascarado en el total del grupo de enfermos tratados en el ensayo. Valga de ejemplo el estudio ACCORD donde solo un 17%, del total de 5.489 pacientes tenían dislipemia aterogénica frente al restante 83% con monoterapia de estatinas. Ello motivó que el uso de fibratos en esa minoría redujera su riesgo de sufrir episodios cardiovasculares en un 31%, frente a un efecto no significativo del 8% en el grupo total. Este efecto de “dilución” del beneficio de los fibratos es más evidente en un metanálisis con 5 subgrupos de pacientes con dislipemia¹⁶. En él, sobre 4.726 pacientes, se observó un descenso del 35% del riesgo relativo de sufrir un evento cardiovascular, comparado con una reducción no significativa del 6% en los que no tenían dicha dislipemia. Con estos datos, los fibratos se posicionan en el mundo de las estatinas, aunque haya pequeñas diferencias entre ellos, que pueden influir en la elección de la molécula. Este es el caso del gemfibrozilo, que potencia las concentraciones plasmáticas de estatinas y su potencial riesgo, hecho no observado con el bezafibrato o el fenofibrato¹⁷.

Estas evidencias, que apoyan el uso de terapia combinada en estos pacientes, se han reafirmado posteriormente con distintas estrategias, más próximas al mundo real. En una de ellas, con el análisis del registro nacional israelí ACSIS, sobre síndrome coronario agudo¹⁸, se recogieron 8.545 pacientes tratados con estatinas únicamente y 437 con la combinación de estatinas más fibratos, observándose a los 30 días un 6% de episodios en el grupo de estatinas y un 3,2% en el grupo de terapia combinada, datos que resultaron significativos. Al realizar un estudio multivariable, se identificó a la combinación farmacológica como predictora independiente, con una reducción del 46% de episodios en el grupo completo.

En otro estudio, especialmente interesante y más reciente, realizado en una cohorte de pacientes con síndrome metabólico, se identificaron 2.156 paciente en tratamiento combinado de fenofibrato con estatinas y 8.546 con monoterapia de estatinas. Tras un seguimiento medio de 5 años se observó un concluyente descenso del objetivo compuesto (enfermedad isquémica coronaria, enfermedad isquémica cerebral y muerte cardiovascular) del 36% en el grupo del trata-

miento combinado frente a la monoterapia. Por tanto, con la información disponible y de acuerdo con el comité de expertos español antes comentado⁸, se deben utilizar fibratos para la prevención primaria en pacientes de alto RCV, así como en la prevención secundaria de la ECV, en pacientes con dislipemia aterogénica con niveles inapropiados de c-LDL y c-no-HDL, siendo especialmente importante esta decisión en diabéticos con TG de más de 200 mg/dL, aunque su c-HDL sea normal. Asimismo, el mismo comité destaca que la combinación que se considera más segura es el empleo de fenofibrato a la hora de decidir el tratamiento combinado. Desde un punto de vista práctico, una buena combinación sería la asociación de fenofibrato con pravastatina o con rosuvastatina, si se pretende un mayor efecto hipolipemiante. Finalmente señalar que existen evidencias que sugieren que el fenofibrato aporta cambios en el tamaño de las partículas LDL y HDL, mejora la disfunción endotelial, tiene efectos antiinflamatorios, disminuye la trombogénesis y desempeña un papel protector de la retinopatía diabética¹⁹.

Hipertrigliceridemia

Los objetivos lipídicos forman parte de una estrategia exhaustiva de reducción del riesgo CV en los pacientes con HTG. El objetivo de las intervenciones es normalizar el c-LDL y de forma secundaria controlar la HTG, lo que conllevará reducir el número de LRP y el c-no-HDL, incrementando el c-HDL. Pero sobre todo, especialmente en pacientes de alto riesgo, se trata de reducir la ApoB plasmática a los objetivos indicados, ya que este es el marcador principal relacionado con la aterogénesis de las partículas ricas en TG. En la **Tabla 2** se recogen los criterios recomendados en Europa por los paneles de expertos de la EAS y la ESC en su último documento de 2019 en los que se incluye el tratamiento combinado de estatinas y fibratos⁴.

Otros contextos clínicos: dislipemias familiares

La **hiperlipemia familiar combinada (HFC)** es un trastorno hereditario muy frecuente (1/100-200) que se caracteriza por altas concentraciones de c-LDL, TG o ambos. La mitad de los miembros de una familia de un paciente con HFC presentan este trastorno. Su fenotipo está determinado por la interacción de múltiples genes y comparte varias características del fenotipo de la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico. Incluso dentro de una misma familia, el fenotipo muestra una gran variabilidad individual e interindividual en cuanto a las concentraciones de lípidos, aunque la combinación de unas concentraciones de ApoB > 120 mg/dL

TABLA 2. Recomendaciones en pacientes con hipertrigliceridemia según las guías 2019 de la Sociedad Europea de Arteriosclerosis y la Sociedad Europea de Cardiología⁴

Perfil de paciente	Pauta de tratamiento
Para reducir el riesgo de ECV de los pacientes con riesgo alto de HTG (TG > 200 mg/dL/)	Las estatinas se consideran los fármacos de primera elección
Para pacientes en prevención primaria que cumplan el objetivo de cLDL y con TG > 200 mg/dL	Considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas
Para pacientes con riesgo alto, que cumplan el objetivo de cLDL y tengan una concentración de TG > 200 mg/dL	Considerar el tratamiento con fenofibrato o bezafibrato en combinación con estatinas
Para pacientes con riesgo alto (o superior) que tengan los TG entre 135-499 mg/dL, a pesar del tratamiento con estatinas	Considerar el tratamiento con PUFA ω -3 (4 g/día de éster etílico de EPA) en combinación con estatinas

ECV: enfermedad cardiovascular; EPA: ácido eicosapentaenoico; HTG: hipertrigliceridemia; LDL: lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; PUFA: poliinsaturados.

y TG > 133 mg/dL, junto con historia familiar de ECV prematura ayuda a la identificación de personas que probablemente tengan HFC. Dado que el riesgo absoluto suele ser mayor en los pacientes con HTG, este subgrupo podría obtener mayor beneficio del tratamiento hipocolesterolemiante, siendo la combinación de estatinas y fibratos una buena estrategia terapéutica⁴.

La **disbetalipoproteinemia familiar** es una dislipemia rara (1/5.000) de herencia autosómica recesiva con pe-

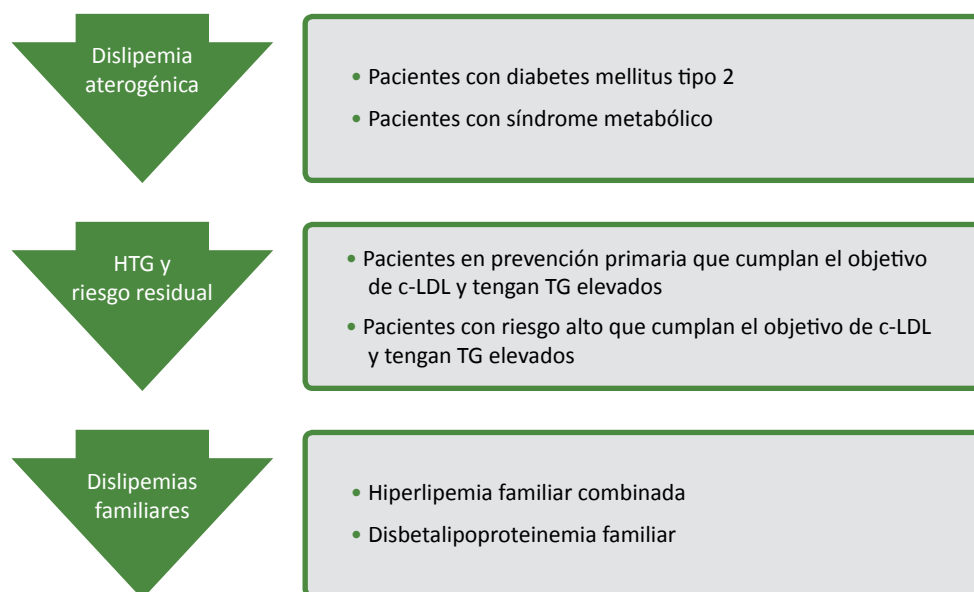
netrancia variable, en la que tanto el colesterol total (CT) como los TG están elevados. En la mayoría de los casos hay homocigosis para la isoforma E2 de la ApoE. Este síndrome suele desarrollarse en presencia de dislipemia asociada a HTG, diabetes mellitus, obesidad o hipotiroidismo. El riesgo de ECV es muy alto y la mayoría de los casos responden bien al tratamiento con una estatina o, si se caracteriza fundamentalmente por TG elevados, un fibrato; a menudo es necesario combinar una estatina con un fibrato⁴.

Puede consultar la ficha técnica de Pravafenix [aquí](#)

CONCLUSIONES

- El riesgo residual incluye ciertas alteraciones lipídicas adicionales al c-LDL, especialmente las asociadas a las formas de HTG que cursan con niveles elevados del c-no-HDL y de ApoB y de descenso de c-HDL, que constituyen un complejo metabólico aterogénico denominado dislipemia aterogénica, hecho muy relevante en la diabetes mellitus tipo 2 y en el síndrome metabólico.
- El abordaje inicial del riesgo cardiovascular incluye de forma obligada promover un estilo de vida saludable y el empleo de estatinas, como primera medida farmacológica.
- En pacientes con dislipemia aterogénica, pacientes en prevención primaria o con riesgo alto que cumplan el objetivo de c-LDL y persistan triglicéridos elevados, y en ciertas dislipemias familiares, podrían ser susceptibles de tratamiento con la asociación de fibratos al tratamiento inicial con estatinas, como pravastatina o rosuvastatina (Figura 2).

FIGURA 2. Perfil de pacientes que se benefician del tratamiento combinado de estatinas y fibratos^{4,8}



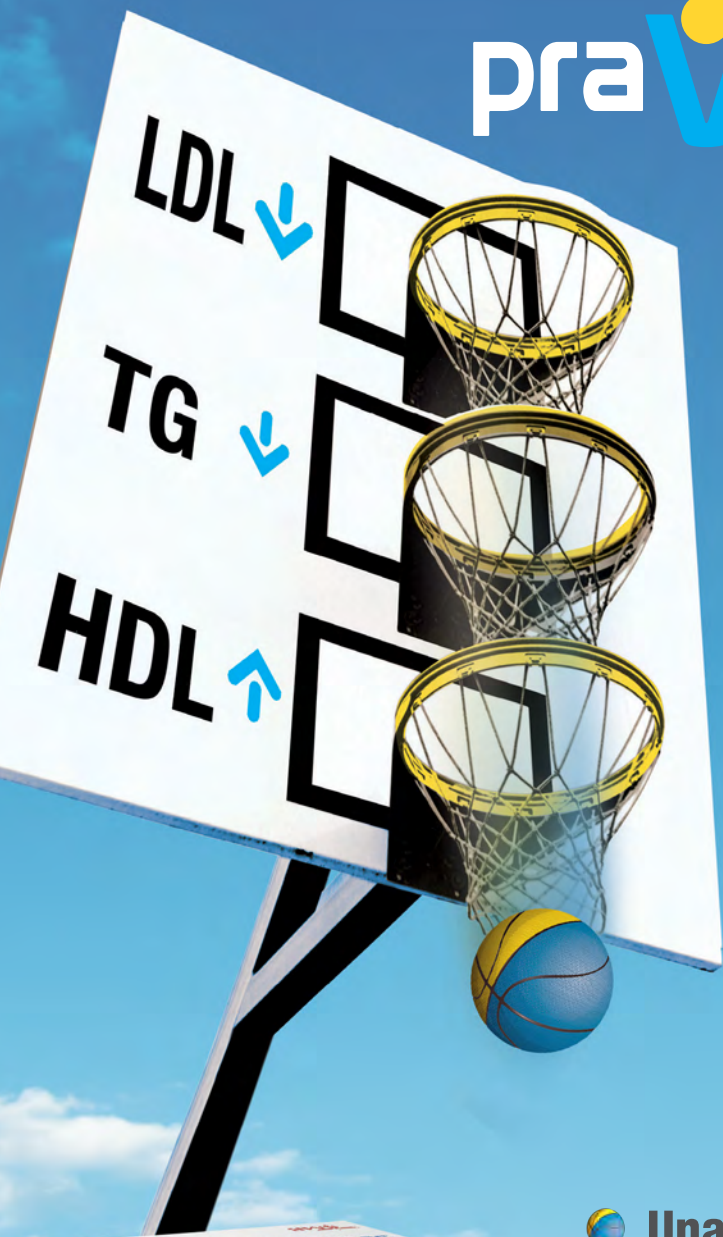
c-LDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; HTG: hipertrigliceridemia; TG: triglicéridos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020;41(24):2313-30.
2. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Luscher TF, Bonow RO, Verma S et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2020.
3. Lawler PR, Akinkuolie AO, Harada P, Glynn RJ, Chasman DI, Ridker PM et al. Residual Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Events in Relation to Reductions in Very-Low-Density Lipoproteins. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12):e007402.
4. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
5. Nordestgaard BG. Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology. *Circ Res*. 2016;118(4):547-63.
6. Millan J, Pedro-Botet J, Pinto X. Residual Risk Reduction Initiative y Grupo de Trabajo sobre Dislipemia A. Dislipidemia aterogénica y riesgo residual. Estado de la cuestión en 2014. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26(6):287-92.
7. Ascaso JF, Carmena R. Importancia de la dislipidemia en la enfermedad cardiovascular: un punto de vista. 2015;27(6):301-8.
8. Ascaso JF, Millan J, Hernandez-Mijares A, Blasco M, Brea A, Diaz A, et al. Atherogenic Dyslipidaemia 2019. Consensus document of the Atherogenic Dyslipidaemia Group of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(3):120-5.
9. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK, Ginsberg HN, Chapman MJ, Packard CJ et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*. 2019;321(4):364-73.
10. Boekholdt SM, Arsenaault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(12):1302-9.
11. Puri R, Nissen SE, Shao M, Elshazly MB, Kataoka Y, Kapadia SR et al. Non-HDL Cholesterol and Triglycerides: Implications for Coronary Atherosclerosis Progression and Clinical Events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2016;36(11):2220-8.
12. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse D et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):493-8.
13. Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(1):21-7.
14. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(12):1585-91.
15. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-74.
16. Sacks FM, Carey VJ, Fruchart JC. Combination lipid therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363(7):692-4; author reply 4-5.
17. Tenenbaum A, Fisman EZ. Fibrates are an essential part of modern anti-dyslipidemic arsenal: spotlight on atherogenic dyslipidemia and residual risk reduction. *Cardiovasc Diabetol*. 2012;11:125.
18. Tenenbaum A, Medvedofsky D, Fisman EZ, Buby L, Matetzky S, Tanne D et al. Cardiovascular events in patients received combined fibrate/statin treatment versus statin monotherapy: Acute Coronary Syndrome Israeli Surveys data. *PLoS One*. 2012;7(4):e35298.
19. Brea A, Millan J, Ascaso JF, Blasco M, Diaz A, Hernandez-Mijares A et al. Fibrates in primary prevention of cardiovascular disease. Comments on the results of a systematic review of the Cochrane Collaboration. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30(4):188-92.

En pacientes con Dislipemia Aterogénica

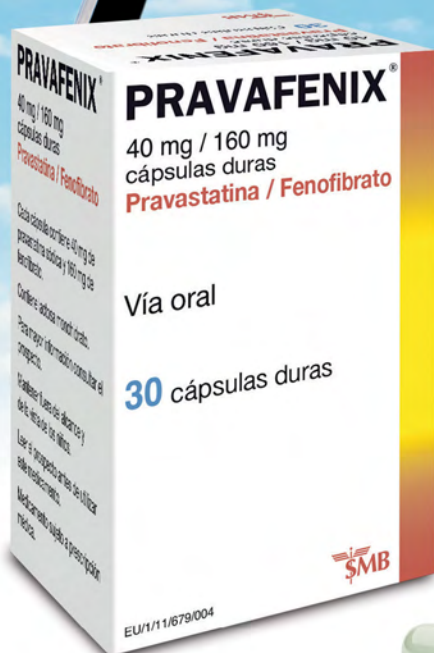
pravafenix
pravastatina + fenofibrato



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 monoterapia¹

MARCA UN TRIPLE
CON UNA SOLA CÁPSULA



- Una vez al día con la cena¹
- Bien tolerado a largo plazo²
- Mejora el cumplimiento terapéutico³

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.