



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Estudios de eficacia

Juan Pedro-Botet* y Juana A. Flores-Le Roux

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Colesterol no HDL;
Dislipemia aterogénica;
Eficacia clínica;
Pravafenix®;
Riesgo cardiovascular residual

Resumen

Pravafenix® es una combinación a dosis fija de 40 mg de pravastatina y 160 mg de fenofibrato. La justificación para el uso de Pravafenix® se basa en el aumento del riesgo cardiovascular residual observado en los pacientes de alto riesgo con hipertrigliceridemia y/o concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad a pesar del tratamiento con estatinas en monoterapia. A continuación, se revisa la evidencia disponible de la eficacia clínica de Pravafenix®, que muestra beneficios complementarios en el perfil lipídico global de los pacientes de alto riesgo con dislipemia mixta no controlada con pravastatina 40 mg o simvastatina 20 mg.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Non-HDL cholesterol;
Atherogenic dyslipidemia;
Clinical efficacy;
Pravafenix®;
Residual cardiovascular risk

Efficacy studies

Abstract

Pravafenix® is a fixed-dose combination of 40 mg of pravastatin and 160 mg of fenofibrate. The rationale behind the use of Pravafenix® is based on the increased residual cardiovascular risk observed in high risk patients with hypertriglyceridemia and/or low HDL cholesterol levels despite treatment with statins in monotherapy. In this article, we review the available evidence on the clinical efficacy of Pravafenix®, which shows complementary benefits in the overall lipid profile of high risk patients with mixed dyslipidemia not controlled with 40-mg pravastatin or 20-mg simvastatin.

© 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86620@parcdesalutmar.cat (J. Pedro-Botet).

Introducción

Diferentes guías de práctica clínica recomiendan la terapia combinada de estatinas y fibratos en pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular con una dislipemia mixta o una dislipemia aterogénica, tal y como acontece en la hiperlipemia familiar combinada, la diabetes mellitus o el síndrome metabólico^{1,2}. En estas situaciones, al elegir un fibrato en el momento de la prescripción, es importante tener en cuenta que el gemfibrozilo, mediante la inhibición del citocromo P450 2C8 (CYP2C8), impide la glucuronidación de las estatinas y además puede inhibir la captación de estatinas mediada por el transportador polipeptídico de aniones orgánicos OATP1B1, con el consiguiente aumento de sus concentraciones plasmáticas y una mayor probabilidad de aparición de efectos adversos, muy especialmente de rabdomiólisis. Sin embargo, el fenofibrato no presenta ninguna interacción significativa con las estatinas y no incrementa el riesgo de hepatotoxicidad ni de miotoxicidad³, por lo que será el fibrato de elección en la práctica clínica cuando esté indicado instaurar la terapia combinada con estatinas.

Pravafenix® es una combinación a dosis fija de 40 mg de pravastatina y 160 mg de fenofibrato, cuya justificación se basa en el aumento del riesgo residual observado en los pacientes de alto riesgo vascular con hipertrigliceridemia y/o niveles bajos de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) a pesar del tratamiento farmacológico con estatinas en monoterapia. A continuación, se presentan los resultados de los principales estudios de eficacia clínica de Pravafenix®.

Estudios de eficacia clínica

La eficacia clínica de Pravafenix® 40/160 mg se ha evaluado en cuatro estudios doble ciego y en un estudio abierto en pacientes con dislipemia mixta no controlada con estatinas en monoterapia, que incluyeron un total de 1.637 pacientes^{4,8}. La mayoría de estos estudios tenían objetivos prefijados de superioridad, es decir, demostrar que Pravafenix® se asociaba con un mejor control lipídico comparado con una estatina en monoterapia, ya sea pravastatina 40 mg o simvastatina 20 mg. Los estudios realizados en Europa^{4,7} reclutaron solo a pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular según las directrices del *National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III)⁹. Dos estudios incluyeron exclusivamente pacientes con diabetes tipo 2, ya sea en prevención primaria⁵ o secundaria de la enfermedad cardiovascular⁷.

En el estudio multicéntrico europeo de 64 semanas, que abarcó un período de 12 semanas, doble ciego, un total de 248 pacientes de alto riesgo con dislipemia mixta fueron distribuidos aleatoriamente a recibir tratamiento con Pravafenix® 40/160 mg o pravastatina 40 mg. Solo los pacientes con colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) > 100 mg/dl y triglicéridos > 150 mg/dl después de 8 semanas de tratamiento con pravastatina 40 mg fueron distribuidos aleatoriamente. En comparación con pravastatina 40 mg, los pacientes tratados con Pravafenix® mostraron un descenso significativo en la concentración de coles-

terol no HDL, colesterol LDL, apolipoproteína B y triglicéridos, y un incremento significativo de la concentración de c-HDL⁴ (tabla 1).

Tabla 1 Principales resultados de eficacia clínica del Pravafenix® 40/160 mg a las 12 semanas de tratamiento, según los ensayos clínicos doble ciego realizados^{4,5,7,8}

Parámetro	Pravafenix® 40/160 mg n = 120	Pravastatina 40 mg n = 119	p	Pravafenix® 40/160 mg n = 144	Simvastatina 20 mg n = 145	p	Pravafenix® + Eze 10 mg n = 144	Simvastatina 20 mg + Eze 10 mg n = 145	p
	Media ± EE	Media ± EE		Media ± EE	Media ± EE		Media ± EE	Media ± EE	
Colesterol total	-9,9 ± 1,37	-4,5 ± 1,38	0,006	-8,7 ± 1,3	-5,2 ± 1,3	0,035	-15,4 ± 1,4	-19,2 ± 1,4	0,032
Colesterol no HDL	-14,1 ± 1,78	-6,1 ± 1,79	0,0018	-12,9 ± 1,8	-6,8 ± 1,8	0,008	-21,2 ± 1,9	-24,7 ± 1,9	0,089
cLDL	-11,7 ± 1,75	-5,9 ± 1,76	0,019	-5,3 ± 1,9	-6,8 ± 1,9	0,29	-19,8 ± 2,3	-25,1 ± 2,3	0,05
cHDL	6,5 ± 1,12	2,3 ± 1,13	0,0089	6,3 ± 1,3	1,8 ± 1,3	0,008	3,5 ± 1,4	0,5 ± 1,4	0,066
Triglicéridos	-22,6 ± 4,37	-2 ± 4,39	0,0010	-28,6 ± 3,7	5 ± 3,6	< 0,0001	-22,8 ± 4,7	-8,2 ± 4,7	0,007
Apolipoproteína AI	5,5 ± 0,99	2,8 ± 0,97	0,058	3,6 ± 0,9	3,2 ± 0,9	0,37	3,0 ± 1	0,8 ± 1	0,063
Apolipoproteína B	-12,6 ± 1,57	-3,9 ± 1,53	< 0,0001	-8,9 ± 1,7	-5,8 ± 1,7	< 0,098	-15,7 ± 1,7	-18,1 ± 1,7	0,149
Fibrinógeno	-8,8 ± 1,80	1,4 ± 1,75	< 0,0001	-11,5 ± 1,6	0,3 ± 1,6	< 0,0001	-11,8 ± 1,4	0,7 ± 1,4	< 0,0001

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; EE: error estándar; Eze: ezetimiba.

Estos efectos beneficiosos de Pravafenix® en el perfil lipídico fueron confirmados en un estudio multicéntrico similar, de 64 semanas, realizado en Estados Unidos, que incluyó una fase de tres brazos (Pravafenix®, fenofibrato 160 mg y pravastatina 40 mg) aleatorizados durante 12 semanas⁸. Después de 12 semanas, la concentración de colesterol no-HDL fue significativamente más baja en el grupo tratado con Pravafenix® en comparación con los brazos de pravastatina (-9,8%; $p < 0,001$) y de fenofibrato (-17,4%; $p < 0,001$).

El estudio en 291 pacientes con diabetes tipo 2 en prevención primaria⁵ también demostró la superioridad de Pravafenix® frente a la simvastatina 20 mg, con una mayor reducción en la concentración del colesterol no-HDL. Además, el tratamiento con Pravafenix® se asoció con un mejoría significativa de las concentraciones de triglicéridos y cHDL (tabla 1).

En conjunto, estos estudios han aportado evidencia de la superioridad de Pravafenix® sobre la pravastatina 40 mg o la simvastatina 20 mg en el colesterol no-HDL, como objetivo principal, con descensos adicionales del 6 al 10%, hecho que comporta que un mayor número de pacientes alcancen los objetivos terapéuticos, tal y como se documenta en el siguiente capítulo de esta monografía.

El estudio diseñado para comparar la eficacia de una triple terapia con Pravafenix® 40/160 mg más ezetimiba 10 mg frente a la terapia combinada de simvastatina 20 mg más ezetimiba 10 mg en pacientes con diabetes tipo 2 en prevención secundaria, para los que las directrices del NCEP-ATP III recomiendan objetivos terapéuticos más exigentes⁹, 273 pacientes con colesterol no-HDL ≥ 100 mg/dl o colesterol LDL ≥ 70 mg/dl y triglicéridos ≥ 150 mg/dl con simvastatina 20 mg fueron aleatorizados a tratamiento de combinación con dos o tres fármacos. Después de 12 semanas de tratamiento, se observaron disminuciones significativas similares en las concentraciones de colesterol no-HDL con las dos estrategias terapéuticas. Sin embargo, se obtuvo una mayor reducción de triglicéridos con el tratamiento triple (-14,6%; $p = 0,007$) y del colesterol LDL con la terapia combinada doble (5,3%; $p = 0,05$). Por último, la triple terapia mejoró el perfil lipídico global de estos pacientes de muy alto riesgo vascular⁷ (tabla 1).

La eficacia a largo plazo de Pravafenix®, evaluada en los estudios abiertos de extensión⁵⁻⁷, confirma el efecto beneficioso en el perfil lipoproteico de esta combinación a dosis fija a las 64 semanas de tratamiento.

Conclusiones

La combinación fija de fenofibrato 160 mg con pravastatina 40 mg, Pravafenix®, produce beneficios complementarios

sobre el perfil lipídico global de los pacientes de alto riesgo con dislipemia mixta no controlada con pravastatina 40 mg o simvastatina 20 mg. La indicación principal de Pravafenix® se centra en los pacientes de alto riesgo con dislipemia mixta cuyos niveles de colesterol LDL se controlan adecuadamente con pravastatina 40 mg en monoterapia.

Conflicto de intereses

Los autores forman parte de un grupo de asesores científicos de Abbott.

Bibliografía

1. Ascaso J, González-Santos P, Hernández A, Mangas A, Masana L, Millán J, et al. Management of dyslipidemia in the metabolic syndrome: recommendations of the Spanish HDL-Forum. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2007;7:39-58.
2. Millán J, Pedro-Botet J, Pintó X. Riesgo vascular residual: Recomendaciones de la Iniciativa Española para la Reducción del Riesgo Residual R3i (Residual Risk Reduction Initiative). *Med Clin (Barc)*. 2010;135:165-71.
3. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs: mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:565-81.
4. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol*. 2010;106:787-92.
5. Farnier M, Steinmetz A, Retterstøl K, Császár A. Fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg versus simvastatin 20 mg monotherapy in adults with type 2 diabetes and mixed hyperlipidemia uncontrolled with simvastatin 20 mg: a double-blind, randomized comparative study. *Clin Ther*. 2011;33:1-12.
6. Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Long-term safety and efficacy of fenofibrate/pravastatin combination therapy in high risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin monotherapy. *Curr Med Res Opin*. 2011;27:2165-73.
7. Farnier M, Retterstøl K, Steinmetz A, Császár A. Comparative efficacy and safety of fenofibrate/pravastatin plus ezetimibe triple therapy and simvastatin/ezetimibe dual therapy in type 2 diabetic patients with mixed hyperlipidaemia and cardiovascular disease. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9:205-15.
8. Farnier M. Pravastatin and fenofibrate in combination (Pravafenix®) for the treatment of high-risk patients with mixed hyperlipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012;10:565-75.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-39.