



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Asociación de pravastatina y fenofibrato (Pravafenix®). Estudios de seguridad

Antonio Hernández Mijares

Departamento de Medicina, Universitat de Valencia. Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

PALABRAS CLAVE

Fenofibrato;
Hiperlipemia mixta;
Pravafenix®;
Pravastatina

Resumen

Aunque el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es el objetivo primario de tratamiento para reducir el riesgo cardiovascular, el incremento de triglicéridos y el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) constituyen el denominado riesgo cardiovascular residual. El tratamiento con estatinas asociado a fibratos es una posibilidad real de tratamiento del riesgo cardiovascular total. Sin embargo, esta asociación puede con frecuencia asociarse a efectos adversos, especialmente musculares y hepáticos.

Por sus características farmacológicas, la asociación de pravastatina con fenofibrato puede ser eficaz y segura, con escasos efectos secundarios. Analizamos en esta revisión los estudios de seguridad disponibles, obteniendo como conclusión que Pravafenix®, combinación de pravastatina 40 mg con fenofibrato 160 mg, consigue beneficios complementarios sobre el perfil lipídico aterogénico global, es bien tolerado y presenta escasos efectos secundarios, similares a la monoterapia de cada uno de sus componentes. Todavía queda por dilucidar si esta asociación confiere beneficios adicionales a largo plazo en pacientes tratados con estatinas.

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

KEYWORDS

Fenofibrate;
Pravastatin;
Pravafenix®;
Mixed hyperlipidemia

Combination of pravastatin and fenofibrate (Pravafenix®). Safety studies

Abstract

Although LDL cholesterol is the primary treatment objective for reducing cardiovascular risk, the increase in triglyceride levels and the reduction of HDL cholesterol levels constitute the so-called residual cardiovascular risk. Treatment with statins combined with fibrates is an actual possibility for the treatment of overall cardiovascular risk. However, this combination is often associated with adverse effects, especially muscular and hepatic.

Due to its pharmacological characteristics, the combination of pravastatin and fenofibrate can be effective and safe, with few adverse effects. In this review, we analyze the

available safety studies and conclude that Pravafenix® (the combination of 40-mg pravastatin and 160-mg fenofibrate) achieves complementary benefits on the overall atherogenic lipid profile, is well tolerated and has few adverse effects, which is similar to the monotherapy of each of its components. It remains to be seen whether this combination confers additional long-term benefits for patients treated with statins. © 2014 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de mortalidad. Los niveles elevados de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) son el mayor predictor de enfermedad cardiovascular y constituyen el objetivo primario en el tratamiento de las dislipemias^{1,2}. El descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y el aumento de los triglicéridos también se asocian con un incremento de riesgo cardiovascular. Estas alteraciones se relacionan frecuentemente con situaciones de resistencia a la insulina, como diabetes mellitus tipo 2 y obesidad, constituyendo la denominada dislipemia aterogénica. Esta dislipemia se caracteriza por la elevación de los triglicéridos, el descenso del cHDL, hiperlipemia posprandial y cambios cualitativos de las partículas de cLDL, con aumento de las partículas LDL pequeñas y densas.

En el tratamiento de las dislipemias, las estatinas siguen siendo la primera elección para disminuir el cLDL, sin embargo, sabemos que el tratamiento con estatinas no elimina totalmente el riesgo cardiovascular residual asociado a dislipemia aterogénica³. En pacientes con triglicéridos superiores a 200 mg/dl, el colesterol no-HDL (colesterol total menos colesterol HDL), que engloba tanto el cLDL como las lipoproteínas ricas en triglicéridos, es un objetivo secundario del tratamiento^{1,2}. En este sentido, los fibratos han mostrado su eficacia, especialmente para reducir las cifras de triglicéridos, además de para modificar los diferentes parámetros de la dislipemia aterogénica. El tratamiento combinado estatina-fibratos es más eficaz que la monoterapia para la reducción del riesgo cardiovascular y se asocia con un menor riesgo de eventos cardiovasculares⁴. En este trabajo revisaremos los aspectos farmacológicos de la pravastatina y el fenofibrato asociados, además de valorar aspectos de seguridad con esta combinación.

Pravastatina

La fórmula empírica de la pravastatina sódica es $C_{23}H_{35}NaO_7$; es un compuesto hidrófilo relativamente polar, soluble en metanol y agua. Se trata de un inhibidor competitivo de la hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa, la enzima que activa el paso inicial limitante de la biosíntesis del colesterol. Produce una inhibición selectiva de la síntesis de colesterol en hepatocitos superior al 90%⁵. Se ha demostrado que la pravastatina incrementa el cHDL y la apoproteína AI; este efecto sobre el metabolismo de las HDL se puede vincular a una estrecha relación entre estatinas y el

receptor alfa activado de la proliferación de los peroxisomas (PPAR α)⁶. La pravastatina no se metaboliza de manera significativa por la vía del citocromo P450, ni parece ser un sustrato o un inhibidor de la P-glicoproteína. El compuesto isómero 3- α -hidroxi-iso-pravastatina es el metabolito principal de la pravastatina⁷.

Eficacia terapéutica

La pravastatina a dosis entre 40 y 80 mg al día reduce el cLDL entre el 30 y el 50%, mientras que a dosis entre 10 y 20 mg al día la reducción del cLDL es menor del 30%⁸.

Los efectos adversos digestivos son dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, dispepsia y flatulencias, y son generalmente leves y transitorios. A nivel muscular se producen mialgias y calambres, con aumento de la creatinina; estos efectos se producen en el 1% de los pacientes y pueden evolucionar en casos aislados a rabdomiólisis (1 caso de cada 100.000 pacientes/año). El riesgo es mayor en pacientes con insuficiencia renal o hepática, hipotiroidismo y alcoholismo. Se recomienda la determinación de creatinina cuando se presenten síntomas musculares de origen incierto, suspendiendo la administración si superan 5 veces el valor considerado como normal. Puede producirse incremento de las transaminasas en el 1-2% de los casos, sobre todo durante el primer año de tratamiento, que revierte al reducir la dosis. Se recomienda efectuar controles periódicos de las transaminasas y suspender el tratamiento si se superan 3 veces los valores máximos normales. Hasta en un 5% de los casos puede aparecer exantema y prurito.

Fenofibrato

Es un derivado del ácido fibríco con larga experiencia de uso, su efecto sobre los lípidos se realiza mediante la activación del receptor de la actividad proliferativa de los PPAR α .

Sus indicaciones actuales son el tratamiento de la hipertrigliceridemia grave con o sin cHDL bajo, el tratamiento de la dislipemia aterogénica cuando la estatina no se tolera o está contraindicada, o en asociación con esta en pacientes de riesgo cardiovascular elevado cuando la cifra de cHDL y triglicéridos no se controla adecuadamente.

Tras la administración oral de fenofibrato, este es hidrolizado rápidamente en su metabolito activo, el ácido fenofibríco, cuyos efectos hipolipemiantes están mediados por la activación del factor nuclear de transcripción PPAR α ^{9,10}, ya que por esta vía se estimula la producción de lipoproteína lipasa y apolipoproteína AV y se reduce la producción hepática

ca de la apoproteína CIII (inhibidora de la lipoproteinlipasa). De esta manera, el fenofibrato aumenta la lipólisis y el aclaramiento plasmático de las partículas aterogénicas ricas en triglicéridos (lipoproteínas de muy baja densidad y lipoproteínas de densidad intermedia).

Por otra parte, el fenofibrato promueve la betaoxidación de ácidos grasos e inhibe su síntesis *de novo* mediante la reducción de la actividad de la ácido graso sintasa y la acetil-CoA carboxilasa. De esta forma, se reduce la disponibilidad de ácidos grasos libres para la síntesis de triglicéridos. Además, mediante el descenso de apolipoproteína B con la modulación de la síntesis y catabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad, el fenofibrato aumenta el aclaramiento de las LDL, reduciendo los niveles de partículas pequeñas y densas¹¹. Asimismo, el fenofibrato ha demostrado reducir la actividad oxidativa sobre las partículas LDL y sobre los ácidos grasos de la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas (Lp-PLA2).

La activación del PPAR α favorece, además, el aumento de la síntesis de las apoproteínas A-I y A-II, las principales apoproteínas de las partículas HDL, conllevando un incremento del HDL plasmático^{12,13}. El tratamiento con fenofibrato incrementa significativamente los niveles de pre- β 1-HDL en pacientes con síndrome metabólico¹⁴. Estas pre- β 1-HDL son producidas por los hepatocitos y la mucosa intestinal y se consideran el primer aceptor del colesterol celular y, por tanto, elementos clave en el transporte reverso del colesterol.

Las reacciones adversas más frecuentes (< 10%) son síntomas gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, meteorismo) y aumento de las transaminasas. Otros efectos secundarios mucho menos frecuentes (< 1%) son cefalea, tromboembolia, colelitiasis, pancreatitis, mialgias y miositis¹⁵⁻¹⁷.

Eficacia terapéutica

Durante los ensayos clínicos llevados a cabo con el fenofibrato, el nivel de colesterol total disminuyó entre el 20 y el 25%, y el de los triglicéridos entre un 40 y un 55%. El nivel de cHDL suele aumentar entre un 10 y un 50%, dependiendo del fenotipo lipídico y su concentración basal; el mayor incremento de estas partículas se observa cuando inicialmente son inferiores a 40 mg/dl¹⁸.

Uso racional de la asociación de pravastatina y fenofibrato (Pravafenix®)

Como ya hemos comentado, la primera línea de la terapia farmacológica hipolipemiente es el uso de una estatina, afirmación refrendada por una gran evidencia de los beneficios sobre la morbimortalidad cardiovascular. En un metaanálisis de más de 90.000 pacientes basado en 14 ensayos clínicos con estatinas, se comprobó que una reducción del cLDL de aproximadamente 40 mg/dl significaba una reducción del 12% en la mortalidad global, un 19% de descenso de la mortalidad coronaria y una caída del 21% de cualquier evento vascular¹⁹. Varios de los ensayos con estatinas incluidos en este metaanálisis se realizaron con pravastatina 40 mg, comprobándose un descenso del cLDL de 53,2 mg/dl²⁰.

Los pacientes que presentan dislipemia mixta, es decir, cifras moderadamente elevadas de colesterol total y cLDL con hipertrigliceridemia, generalmente se asocian a cifras de cHDL bajo y, por tanto, con incrementos de colesterol no-HDL y de apolipoproteína B, lo que condiciona un incremento del riesgo cardiovascular. En estos pacientes las estatinas no consiguen un efecto sobre el riesgo cardiovascular, similar a lo que ocurre con la hipercolesterolemia aislada, permaneciendo el denominado riesgo cardiovascular residual; en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, se plantearía la asociación de estatina con fenofibrato como la más adecuada.

La situación de riesgo cardiovascular residual es particularmente interesante en pacientes diabéticos que suelen cursar con dislipemia aterogénica. En diferentes estudios realizados en este tipo de pacientes con la asociación de estatina y fenofibrato, se comprueba, además de la normalización de las cifras de cLDL, un descenso notable de los niveles de triglicéridos y un incremento de las cifras de cHDL. La combinación de simvastatina y fenofibrato en el estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) fue la primera descripción de la eficacia de esta asociación; si bien no redujo significativamente los eventos cardiovasculares no fatales y la muerte cardiovascular en pacientes diabéticos frente a la simvastatina en monoterapia, un análisis específico demostró que en pacientes con triglicéridos elevados (> 200 mg/dl) y cHDL disminuido (< 34 mg/dl) el riesgo relativo cardiovascular se redujo en un 31% en el grupo de terapia combinada frente a la monoterapia con simvastatina²¹. Posteriormente, en el estudio ACCORD Eye se comprobó que la asociación de simvastatina y fenofibrato redujo significativamente la progresión de la retinopatía diabética.

Seguridad y tolerancia de la asociación de pravastatina y fenofibrato (Pravafenix®)

El uso tanto en monoterapia como en combinación de estatinas y fibratos se ha asociado con aumento del riesgo de miopatía y hepatotoxicidad, incluso en ausencia de insuficiencia renal^{22,23}. Sin embargo, debido a su distinta farmacocinética, los fibratos se comportan de modo diferente en cuanto a su interacción con las estatinas; se ha demostrado que el riesgo de rabdomiólisis es hasta 15 veces mayor con gemfibrozilo asociado a estatinas que cuando la asociación es con fenofibrato y estatina²⁴. A pesar de esto, la utilización de Pravafenix® debe ir asociada a una evaluación cuidadosa del paciente por el riesgo potencial de toxicidad muscular.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos, que incluyó un total de 248 pacientes de riesgo cardiovascular elevado (27% diabéticos y 78% procesos arterioscleróticos conocidos) y que no habían conseguido sus objetivos de cLDL con 40 mg/día de pravastatina, los participantes fueron distribuidos aleatoriamente a recibir tratamiento con la asociación de pravastatina 40 mg con fenofibrato 160 mg, o a recibir pravastatina en monoterapia durante 12 semanas²⁵. Tras finalizar el estudio, se consiguió un descenso del cLDL significativamente superior con la asociación, al igual que con el colesterol no-HDL y el cHDL. Prácticamente

ticamente el doble de pacientes consiguieron el objetivo de $\text{cLDL} < 100 \text{ mg/dl}$ con la asociación (23,3%) que con la pravastatina en monoterapia (12,6%); además, el objetivo de colesterol no-HDL ($< 130 \text{ mg/dl}$) se logró en el 26,7% de los pacientes con la asociación, frente al 10,9% con monoterapia. Los efectos adversos relacionados con la medicación fueron similares en ambos grupos de tratamiento (entre el 0,8 y el 4,1%). En ningún caso de ambos grupos se presentó una cifra de transaminasas superior a 3 veces el valor normal, ni incrementos de creatinina superiores a 5 veces lo normal. Igualmente, en ningún grupo se comprobaron descensos del aclaramiento de creatinina inferiores a 50 ml/min .

Otro estudio multicéntrico²⁶ diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de la asociación de pravastatina y fenofibrato en 224 pacientes, durante un período abierto de 52 semanas tras 12 semanas de estudio doble ciego aleatorizado de la asociación pravastatina y fenofibrato frente a pravastatina en monoterapia, comprobó que la incidencia de efectos adversos relacionados con la medicación fue del 10,7%, ninguno de ellos grave. No se presentó ningún caso de rabdomiólisis o de miopatía durante el estudio. El incremento de transaminasas superior o igual a 3 veces el valor normal se detectó solo en un caso (1,3%), también solo en un caso se demostró incremento de creatinina entre 5 y 10 veces el valor normal. No se evidenciaron descensos del aclaramiento de creatinina inferiores a 50 ml/min .

En otro ensayo diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la asociación de fenofibrato tanto a simvastatina como a pravastatina, durante 2 años de seguimiento en pacientes con enfermedad coronaria o con elevado riesgo cardiovascular, no se demostraron cambios significativos de las enzimas hepáticas o musculares a lo largo de todo el seguimiento²⁷.

Un reciente metaanálisis de seguridad abarcó a casi 3.000 pacientes procedentes de 5 ensayos clínicos de fase III (4 en doble ciego y 1 abierto), en los que se utilizó la monoterapia con pravastatina y simvastatina o fenofibrato, además de Pravafenix®, siendo la media de exposición a la asociación de 33 semanas²⁸. En este estudio se comprobó que la incidencia de efectos adversos producidos en los pacientes con Pravafenix® no presentó diferencias con respecto a los grupos de monoterapia. En la totalidad de los estudios la incidencia de efectos adversos fue generalmente baja ($< 3\%$), incluso en las fases de extensión de algunos estudios. La mayoría de los efectos adversos con Pravafenix® fueron gastrointestinales, hepáticos, musculares y renales. En los estudios doble ciego, las transaminasas se movilizaron en 4 pacientes con Pravafenix® de un total de 645, en 3 pacientes con estatinas (40 mg de pravastatina o 20 mg de simvastatina) de un total de 519 y en 4 pacientes con fenofibrato de un total de 122 sujetos. El incremento de creatinina se produjo en 10 pacientes con Pravafenix®, en 8 con estatinas y en 3 con fenofibrato. No se presentaron casos de miopatía o rabdomiólisis. La incidencia de pacientes en Pravafenix® con un aclaramiento de creatinina $< 60 \text{ ml/min}$ se incrementó del 4,5% inicial hasta el 10,7% en la cohorte de doble ciego.

En general, el riesgo de acontecimientos adversos graves con la combinación de pravastatina y fenofibrato parece ser mínimo. Aunque los datos de este estudio no revelan ningún problema importante con Pravafenix®, pueden existir pro-

blemas de seguridad en particular para algunas categorías de pacientes no incluidos en los ensayos clínicos, especialmente sujetos de edad avanzada.

A pesar de la baja incidencia de efectos adversos con Pravafenix®, los pacientes deberán ser cuidadosamente evaluados antes de iniciar el tratamiento y atenderse estrictamente a las indicaciones de prescripción²⁹.

Las diversas situaciones clínicas en las que la asociación no es adecuada para el tratamiento, siguiendo la ficha técnica del producto, son las siguientes:

1. Factores predisponentes como edad superior a 70 años, insuficiencia renal o hepática, hipotiroidismo, antecedentes de toxicidad muscular con estatina o fibrato, antecedentes familiares o personales de trastornos musculares y hábito enólico pueden aumentar el riesgo de toxicidad muscular. En estos casos, es recomendable realizar una determinación previa de creatinina, y si está considerablemente aumentada (superior a 5 veces el valor normal) no debe iniciarse el tratamiento con Pravafenix®. Es recomendable la vigilancia de la creatinina cada 3 meses durante el primer año de tratamiento; además, es preciso advertir a los pacientes de que deben informar sobre la presencia de dolor muscular injustificado, sensación de debilidad o presencia de calambres; si esto ocurre debe realizarse una determinación de la creatinina, y si se obtiene un valor confirmado superior a 5 veces el valor normal, el tratamiento debe ser interrumpido.

2. Insuficiencia hepática grave como cirrosis biliar o enfermedad hepática activa, incluyendo un nivel de transaminasas superior a 3 veces su valor normal, son contraindicaciones formales para el tratamiento con la asociación. Además, se recomienda vigilar los niveles de transaminasas cada 3 meses durante el primer año de tratamiento; si los niveles son persistentemente superiores a 3 veces el valor normal, debe interrumpirse la terapia con Pravafenix®.

3. Pravafenix® está contraindicado en la insuficiencia renal moderada a grave, definida como un aclaramiento de creatinina estimado $< 60 \text{ ml/min}$. Es recomendable evaluar sistemáticamente el aclaramiento de creatinina al inicio del tratamiento y cada 3 meses durante los primeros 12 meses de la terapia de combinación; el tratamiento debe suspenderse si el aclaramiento de creatinina es $< 60 \text{ ml/min}$.

4. 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.

Se han notificado algunos casos de pancreatitis en pacientes tratados con fenofibrato o pravastatina. 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 del colédoco.

Por tanto, Pravafenix® está contraindicado en patología de vesícula biliar, pancreatitis aguda o crónica, con la excepción de la causada por hipertrigliceridemia.

5. No está indicado en niños y adolescentes, ni durante el embarazo y la lactancia materna.

6. Debe tenerse precaución con los pacientes con antecedentes de embolia pulmonar; en el estudio *Event Lowering in Diabetes* (FIELD) se comprobó un incremento significativo de embolia pulmonar en el brazo de monoterapia con fenofibrato³⁰, con un incremento no significativo de trombosis venosa profunda. Estos hechos parecen estar relacionados con el aumento de la homocisteína, incremento que también ha sido observado con la administración de Pravafenix^{®31}.

En 2011, la *European Medicines Agency* (EMA) aceptó la comercialización de Pravafenix[®] con una indicación terapéutica concreta, como consta en su ficha técnica: tratamiento de pacientes adultos con un alto riesgo de enfermedad coronaria que presentan dislipemia mixta caracterizada por unos valores elevados de triglicéridos y unos valores bajos de cHDL, y cuyos valores de cLDL se controlan suficientemente cuando reciben tratamiento con pravastatina 40 mg en monoterapia. Esta indicación es lógica, ya que el efecto complementario de Pravafenix[®] sobre el cLDL es mínimo y su efecto beneficioso se comprueba sobre los triglicéridos, el cHDL y el colesterol no-HDL.

En Estados Unidos, diferentes sociedades han recomendado un ensayo clínico bien diseñado para poner a prueba la hipótesis de que la adición de fenofibrato al tratamiento con estatinas puede reducir significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes de alto riesgo que han alcanzado su meta de cLDL con una estatina pero mantienen una dislipemia mixta residual³², posición que ha sido respaldada por la *Food and Drug Administration*³³. En el futuro, dependiendo del resultado de los ensayos clínicos propuestos, se podría ampliar la indicación a pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuyos niveles de cLDL se controlan en un régimen de monoterapia con pravastatina 40 mg u otra estatina en dosis equivalente, pero que mantienen un claro riesgo residual de origen lipídico.

Conclusiones

Pravafenix[®], combinación de pravastatina 40 mg con fenofibrato 160 mg, consigue beneficios complementarios sobre el perfil lipídico aterogénico global en pacientes con elevado riesgo cardiovascular que presentan hiperlipemia mixta no controlada con pravastatina 40 mg o simvastatina 20 mg en monoterapia, siendo esta por tanto su única indicación.

Pravafenix[®] es bien tolerado y tiene escasos efectos secundarios, similares a la monoterapia de cada uno de sus componentes. Todavía queda por dilucidar si esta asociación confiere beneficios adicionales a largo plazo en pacientes tratados con estatinas.

Conflicto de intereses

El autor forma parte de un grupo de asesores científicos de Abbott.

Bibliografía

1. National Cholesterol Education Program Expert Panel. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)

- Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
2. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
4. 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:e35298.
5. Haria M, McTavish D. Pravastatin. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical effectiveness in the management of coronary heart disease. *Drugs*. 1997;53:299-336.
6. Paumelle R, Staels B. Cross-talk between statins and PPARalpha in cardiovascular diseases: clinical evidence and basic mechanisms. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18:73-8.
7. Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:463-74.
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, David C, Goff DC, Lloyd-Jones DM, et al. 2013 ACC/AHA. Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: Synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:339-43.
9. Schoonjans K, Martin G, Staels B, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptors, orphans with ligands and functions. *Curr Opin Lipidol*. 1997;8:159-66.
10. Fruchart JC, Duriez P. Mode of action of fibrates in the regulation of triglyceride and HDL-cholesterol metabolism. *Drugs Today*. 2006;42:39-64.
11. Guérin M, Bruckert E, Dolphin PJ, Turpin G, Chapman MJ. Fenofibrate reduces plasma cholesteryl ester transfer from HDL to VLDL and normalizes the atherogenic, dense LDL profile in combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:763-72.
12. Berthou L, Duverger N, Emmanuel F, Langouët S, Auwerx J, Guillouzo A, et al. Opposite regulation of human versus mouse apolipoprotein A-I by fibrates in human apolipoprotein A-I transgenic mice. *J Clin Invest*. 1996;97:2408-16.
13. Vu-Dac N, Schoonjans K, Kosykh V, Dallongeville J, Fruchart JC, Staels B, et al. Fibrates increase human apolipoprotein A-II expression through activation of the peroxisome proliferator-activated receptor. *J Clin Invest*. 1995;96:741-50.
14. Filippatos TD, Liberopoulos EN, Kostapanos M, Gazi IF, Papavasiliou EC, Kiortsis DN, et al. The effects of orlistat and fenofibrate, alone or in combination, on high-density lipoprotein subfractions and pre-beta1-HDL levels in obese patients with metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:476-83.
15. Laboratorios Abbot. Secalip 145 mg. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=66861&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
16. Laboratorios Abbot. Secalip supra 160 mg. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63533&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>

17. Laboratorios Abbot. Secalip 200 mg. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=60176&formato=pdf&formulario=FICHAS&file=ficha.pdf>
18. Filipapatos T, Milonis HJ. Treatment of hyperlipidaemia with fenofibrate and related fibrates. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008;17:1599-614.
19. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised, trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
20. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and metaanalysis. *BMJ*. 2003;326:1423-27.
21. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
22. Jacobson TA. Myopathy with statin-fibrate combination therapy: clinical considerations. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:507-18.
23. Farnier M. Safety review of combination drugs for hyperlipidemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2011;10:363-71.
24. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol*. 2005;95:120-2.
25. 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.
26. 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.
27. Ellen RL, McPherson R. Long-term efficacy and safety of fenofibrate and a statin in the treatment of combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 1998;81:60-5B.
28. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, et al. Safety of a fixed-dose combination fenofibrate/pravastatin 160/40 mg (Pravafenix) in patients with mixed hyperlipidemia: a pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Invest*. 2012;32:281-91.
29. Pravafenix: EPAR-Product Information. Annex I-Summary of Product Characteristics. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001243/WC500106375.pdf
30. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with Type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1849-61.
31. 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.
32. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias time for a reassessment. *N Engl J Med*. 2011;365:481-4.
33. FDA drug safety communication: review update of Trilipix (fenofibric acid) and the ACCORD Lipid trial. Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm278837.htm