



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



Indicaciones de la combinación de pravastatina más fenofibrato según el tipo de dislipemia

Jesús Millán Núñez-Cortés

Unidad de Lípidos, Servicio de Medicina Interna, Cátedra de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Facultad de Medicina de la Universidad Complutense, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Pravastatina;
Fenofibrato;
Dislipemia

Resumen

La combinación con dosis fijas de pravastatina (40 mg) y fenofibrato (160 mg) ofrece una alternativa terapéutica que se debe considerar, especialmente en el abordaje integral de la hiperlipemia mixta en los pacientes con un elevado riesgo cardiovascular de origen metabólico. Además, garantiza la eficacia y la seguridad como consecuencia de las evidencias que apoyan el beneficio clínico tanto de la pravastatina en prevención primaria y secundaria, como del fenofibrato en los pacientes con dislipemia aterogénica; asimismo, se trata de una combinación con escasos efectos adversos, similares en todo caso a los que se pueden producir con la monoterapia aislada de cada uno de los fármacos.

En consecuencia, las posibles indicaciones pueden ser: pacientes con hiperlipemia mixta, enfermos con dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos, descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] y aumento moderado del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad [cLDL]), pacientes con hipertrigliceridemia que requieren disminución del cLDL, pacientes con síndrome de HDL bajo que precisan asimismo disminución del cLDL, pacientes con hipercolesterolemia moderada que requieren un descenso adicional de triglicéridos, y, en definitiva, pacientes con riesgo aterometabólico elevado en los que es necesaria una intervención global sobre todas y cada una de las fracciones lipídicas.

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

KEYWORDS

Pravastatin;
Fenofibrate;
Dyslipidemia

Indications for the combination of pravastatin and fenofibrate according to the type of dyslipidemia

Abstract

The combination with fixed doses of pravastatin (40 mg) and fenofibrate (160 mg) offers a therapeutic alternative, especially in the comprehensive approach to mixed hyperlipidemia in patients with high cardiovascular risk of metabolic origin. It also ensures the efficacy and safety as a result of the evidence that supports the clinical benefit of both pravastatin in primary and secondary prevention and fenofibrate in patients with atherogenic dyslipidemia. This combination also has few adverse effects,

Correo electrónico: jesus.millan@salud.madrid.org

which are similar in all cases to those produced by the isolated monotherapy of each of the drugs.

Consequently, the possible indications for this combination include patients with mixed hyperlipidemia, patients with atherogenic dyslipidemia (increased triglyceride levels, reduced HDL-c levels and moderately increased LDL-c levels), patients with hypertriglyceridemia who need to reduce their LDL-c levels, patients with low HDL syndrome who also require a reduction in LDL-c levels, patients with moderate hypercholesterolemia who require an additional reduction of triglyceride levels and especially patients with high atherogenic metabolic risk who require an overall intervention for each of the lipid fractions.

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

All rights reserved.

Introducción

La combinación de fenofibrato con una estatina se ha empleado bastante, principalmente en casos de dislipemia mixta o diabetes mellitus¹. En la práctica, es posible conseguir buenos resultados empleando combinaciones de fenofibrato con diferentes estatinas: atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina o rosuvastatina¹. En términos generales, la adición de fenofibrato a la estatina, al margen de sus efectos sobre los triglicéridos y el cHDL, aporta un efecto hipocolesterolemiante adicional (tabla 1). Además, la adición de fenofibrato a la estatina disminuye el número de partículas de LDL pequeñas y densas que caracteriza a la dislipemia aterogénica.

En consecuencia, es un hecho claro que la terapia combinada de una estatina con fenofibrato mejora el perfil lipídico global en una proporción significativamente mayor que la monoterapia con estatina, sobre todo en los pacientes con diabetes mellitus, síndrome metabólico o dislipemia mixta. Asimismo, y de manera muy llamativa, cuando se estudian los distintos subgrupos de los ensayos *Event Lowering in Diabetes* (FIELD) y *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) en población diabética con disli-

pemia aterogénica, la adición de fenofibrato ha mostrado un beneficio clínico significativo en términos de morbimortalidad cardiovascular. Una revisión reciente sobre los efectos de una combinación fija de simvastatina y fenofibrato puso de manifiesto la mejoría adicional con la combinación, así como la seguridad de la misma, y todo ello con una reducción del riesgo residual de origen lipídico en los pacientes con dislipemia aterogénica². En consecuencia, la dislipemia aterogénica se ha considerado desde el inicio una situación predilecta para el empleo de la combinación de estatina con fenofibrato. Y, en este sentido, la dislipemia diabética, cuando coexisten una hipertrigliceridemia y un HDL bajo, ha sido el paradigma de tal situación³.

Sin embargo, y de forma muy lógica, la dislipemia mixta (aumento del colesterol, incremento de los triglicéridos, con o sin descenso de las HDL) también ha sido objeto de una aproximación terapéutica. En este sentido, la combinación de una estatina y ácido fenofibrato (metabolito activo del fenofibrato) se ha demostrado particularmente eficaz, además de ofrecer un perfil de seguridad comparable al de los distintos fármacos en monoterapia. En pacientes con cLDL superior a 130 mg/dl, cifra de triglicéridos por encima de 150 mg/dl y de cHDL inferior a 50 mg/dl, la diferencia en los efectos puede estribar en la dosis (baja, moderada o alta) de la estatina empleada, pero se mantiene constante el beneficio de la adición del fibrato⁴. El impacto en el descenso del cLDL puede alcanzar el 35-45%, mientras que la adición paralela del fibrato condiciona el descenso de los triglicéridos, que puede llegar al 45%, y el aumento de los HDL, que puede alcanzar el 20%, al margen del efecto hipocolesterolemiante de la estatina empleada⁴.

De esta forma, los grupos de pacientes con factores de riesgo relacionados con dislipemias que contribuyen a mantener un elevado riesgo cardiometabólico, esto es, pacientes con hiperglucemia o franca diabetes, síndrome metabólico, obesidad visceral, insulinoresistencia, dislipemia aterogénica, dislipemia mixta, etc., son las poblaciones que, al menos inicialmente, se pueden beneficiar más de dicha asociación⁵. Estos son los tipos de dislipemias en los que, independientemente de que el cLDL se mantenga como primer objetivo terapéutico y de que la modificación del estilo de vida sea el abordaje preliminar, se contemplan en las guías clínicas como posibles indicaciones de la combinación de estatina con fenofibrato.

Tabla 1 Beneficios adicionales sobre el perfil lipídico global por la adición de fenofibrato a una estatina

Parámetro lipídico	Efecto adicional
Colesterol total	-10%
cLDL	-10%
cHDL	+6-7%
Triglicéridos	-20-30%
c-no-HDL	-12-15%
Apo B	-9-13%
Apo A1	+4-6%
Apo B/Apo A1	-10-15%

Apo: apolipoproteína; c-no-HDL: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Como ya se ha señalado, el efecto de las distintas estatinas depende de cuál se trate y de la dosis empleada. No existen diferencias significativas entre las estatinas a la hora de considerar su ligero efecto hipotriglicéridemiante (que depende de la cifra basal de triglicéridos) y sobre el cHDL (prácticamente nulo, a no ser por el descenso de las HDL producido con dosis altas de atorvastatina)¹. Dos hechos pueden condicionar la elección de la estatina para combinar con el fenofibrato. En primer lugar, hay que considerar que debido al efecto adicional del fenofibrato sobre el cLDL, puede no ser necesario el máximo esfuerzo terapéutico; en la práctica, para obtener los mayores efectos de la combinación no son necesarias ni las máximas dosis, ni las estatinas más potentes⁵. En segundo lugar, es preciso tener en consideración los potenciales efectos secundarios de la asociación; en tal sentido, la atorvastatina y la simvastatina, aun siendo fármacos seguros, son los que han mostrado una mayor incidencia de alteraciones en las pruebas hepáticas y de mialgias o de miopatías. Por el contrario, la fluvastatina y la pravastatina son los fármacos que muestran una menor incidencia de miopatía o de elevación de la creatinina, por lo que deberían ser consideradas como las de elección⁶. Sin duda alguna, en ello tiene que ver que la ruta metabólica de estas dos últimas no pasa por la vía del citocromo P450, como en el caso de las demás o de otros muchos fármacos.

Asociación de pravastatina y fenofibrato

Cuando se han comparado los efectos de la asociación de pravastatina (40 mg) combinada con fenofibrato (160 mg) con aquellos producidos por la pravastatina sola en monoterapia en pacientes con hiperlipemia mixta y riesgo cardiovascular elevado (enfermedad cardiovascular previa en cualquier localización, diabetes mellitus, riesgo cardiovascular global superior al 20% a 10 años), el tratamiento combinado ha mejorado significativamente el descenso de colesterol no-HDL, de cLDL, de apolipoproteína B y de triglicéridos, así como el incremento del cHDL⁷. Esto se acompaña de una mejoría significativa en el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos de cLDL (< 100 mg/dl) y de colesterol no-HDL (< 130 mg/dl). Además, en este grupo de pacientes se encontraron los efectos pleiotrópicos característicos de descenso del fibrinógeno de la proteína C reactiva, aunque este último efecto no siempre se ha comprobado⁸.

Estos efectos han sido aprovechados para el empleo de la misma combinación fija en pacientes de alto riesgo una vez que se ha demostrado la falta de control con la estatina sola, en los que es preciso un esfuerzo adicional para bajar el cLDL, además de unos objetivos (secundarios) más estrictos en lo relativo a triglicéridos y cHDL. Detrás de esta estrategia se encuentra, además de un tratamiento global de las distintas fracciones lipídicas, el moderado efecto hipocolesterolemizante del fenofibrato, que resultará sumatorio al de la estatina. Y se trata de un efecto que se mantiene a largo plazo⁹.

En una reciente publicación se han comparado los resultados de la combinación fija de pravastatina (40 mg) y fe-

nofibrato (160 mg) con los de la simvastatina (20 mg) en pacientes con alto riesgo cardiovascular y dislipemia mixta¹⁰. La combinación farmacológica produce beneficios complementarios en el conjunto del perfil lipídico, significativamente superiores a los que se obtienen con la estatina sola. Por tanto, se puede afirmar que la combinación está indicada cuando para alcanzar el objetivo de cLDL cabe confiar en que la dosis de pravastatina sea suficiente y, además, se requiere un tratamiento de la dislipemia aterogénica. Además, cuando la combinación se ha empleado en casos de dislipemia aterogénica, el efecto sobre las fracciones apoproteicas ha sido paralelo al producido en las fracciones lipoproteicas, con descenso significativo de la apolipoproteína B y del índice apolipoproteína B/apolipoproteína A1⁸.

En pacientes con dislipemia diabética, la combinación de pravastatina y fenofibrato a las dosis indicadas previamente se ha empleado con resultados satisfactorios. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, en pacientes diabéticos que no habían alcanzado los objetivos de cLDL (mantenían niveles de cLDL por encima de 130 mg/dl, o superiores a 100 mg/dl junto a triglicéridos por encima de 150 mg/dl) se comparó la combinación con simvastatina a dosis equipotente (20 mg), obteniendo un significativo mayor beneficio en el descenso del colesterol no-HDL (objetivo primario del estudio) y en el de triglicéridos, así como en el incremento del cHDL¹¹.

Más recientemente, y también en pacientes diabéticos con hiperlipemia mixta, se ha comparado la eficacia y seguridad de una triple terapia: fenofibrato/pravastatina más ezetimiba con simvastatina más ezetimiba¹². En los pacientes con cLDL superior a 70 mg/dl y con colesterol no-HDL por encima de 100 mg/dl, el efecto de la triple terapia fue significativamente superior en lo que respecta al descenso del cLDL y de los triglicéridos, mejorando de esta forma la dislipemia aterogénica del diabético, que alcanzó casi en un 50% los objetivos terapéuticos más estrictos, y con una buena tolerancia.

En lo que respecta a la seguridad de la combinación en dosis fijas, el análisis conjunto de todos los ensayos fase III ha demostrado que cuando se emplea en hiperlipemias mixtas, los efectos adversos de la combinación no son significativamente diferentes a los de cada uno de los fármacos por separado en monoterapia¹³.

En consecuencia, en el momento actual las indicaciones de una combinación a dosis fija de 40 mg de pravastatina con 160 mg de fenofibrato se orientan hacia los pacientes con elevado riesgo cardiovascular de origen metabólico, con hiperlipemia mixta, dislipemia aterogénica, y, en suma, se puede derivar de la necesidad de controlar no solo los niveles de cLDL, sino también los de triglicéridos y los de cHDL o, recíprocamente, los casos con aumento de triglicéridos y/o descenso del cHDL pero que, además, precisan disminuir el cLDL (tabla 2).

Los problemas en los que subyacen estas alteraciones lipídicas (tabla 3) son tan frecuentes en la actualidad, y se acompañan de un riesgo cardiovascular tan notoriamente elevado a pesar del tratamiento estándar con estatinas¹⁴, que justificarían el planteamiento de un estudio de morbi-mortalidad para conocer los resultados clínicos a largo plazo con el tratamiento combinado.

Tabla 2 Posibles indicaciones de la asociación pravastatina+fenofibrato según el tipo de dislipemia

Hiperlipemia mixta

Dislipemia aterogénica (aumento TG, descenso cHDL, aumento moderado cLDL)

Paciente con hiperTG que requiere descenso de cLDL

Paciente con HDL bajo que requiere descenso de cLDL

Paciente con hipercolesterolemia moderada que requiere descenso de TG

Paciente con alto riesgo aterometabólico

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad;
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad;
 TG: triglicéridos.

Tabla 3 Posibles indicaciones de la asociación pravastatina+fenofibrato según el grupo de población

Diabetes mellitus tipo 2

Síndrome metabólico

Obesidad visceral

Ancianos

Enfermos pluripatológicos

Polimedicados

Paciente *naïve* que requiere un control global de la dislipemia (cLDL, cHDL, TG)

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad;
 cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad;
 TG: triglicéridos.

Conflicto de intereses

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

Bibliografía

1. McKeage K, Keating GM. Fenofibrate. A review of its use in dyslipidaemia. *Drugs*. 2011;71:1917-46.

2. Filippatos T, Elisaf MS. Fenofibrate plus simvastatin (fixed-dose combination) for the treatment of dyslipidaemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12:1945-58.
3. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1563-74.
4. Goldberg AC, Bittner V, Pepine CJ, Kelly MT, Thakker K, Setze CM, et al. Efficacy of fenofibric acid plus statins on multiple lipid parameters and its safety in women with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol*. 2011;107:898-905.
5. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD, Goldberg RB, Howard BV, Stein JH, et al. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk. Consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care*. 2008;31:811-22.
6. Dujovne CA, Williams CD, Ito MK. What combination therapy with a statin, if any, would you recommend? *Curr Atheroscl Res*. 2011;13:12-22.
7. 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.
8. Fichtenbaum CJ, Tzu-Min Y, Evans SR, Aberg JA. Treatment with pravastatin and fenofibrate improves atherogenic lipid profiles but no inflammatory markers in ACTG 5087. *J Clin Lipidol*. 2010;4:279-87.
9. 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.
10. 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.
11. Farnier M, Steinmetz A, Rettersol 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 Therap*. 2011;33:1-12.
12. Farnier M, Rettersol 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.
13. Farnier M, Marcereuil D, De Niet S, Ducobu J, Steinmetz A, Rettersol K, et al. Safety of a fixed-dose combination of fenofibrate/pravastatin 160 mg/40 mg in patients with mixed hyperlipidaemia. A pooled analysis from a database of clinical trials. *Clin Drug Invest*. 2012;32:281-91.
14. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del Dyslipidemia International Study en España. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:430-6.