

ACTUALIZACIÓN TRATAMIENTO DISLIPEMIA

Carlos Galera Román
CS Cartagena Este

INDICE

- LÍPIDOS Y RIESGO CV
- EPIDEMIOLOGÍA
- CLASIFICACIÓN
- OBJETIVOS TERAPÉUTICOS
- MEDIDAS TERAPÉUTICAS

LIPIDOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

- La **dislipidemia** es uno de los más importantes FRCV en la aparición de **ECV**, **primera causa de muerte a nivel mundial**, produciendo más de 100 millones de muertes.
- En España, la ECV también constituye la primera causa de mortalidad.
- Entre los **principales factores de riesgo** asociados a la hiperlipemia se encuentran **factores modificables** como una dieta alta en grasa saturada o grasas trans, la obesidad, la actividad física reducida y el hábito tabáquico.
- La prevalencia de dislipidemia aumenta con la edad hasta alcanzar un máximo en la sexta década de los varones y la séptima de las mujeres.

EPIDEMIOLOGÍA

La Asociación Americana de la Salud estima que 100 millones de norteamericanos, un tercio de todos los norteamericanos, tienen los niveles de colesterol plasmático por encima de 200 mg/dl.

En el estudio ***HISPALIPID*** encontramos una alta prevalencia de dislipidemia **(24,4%)** en la población española.

Las regiones con mayor prevalencia son Canarias (33,9%), **Murcia (30,7%)** y Cataluña (28,1%) tienen prevalencias de **dislipidemia superior a la global**, mientras que Cantabria (18,6%) y Asturias (21,4%) son las comunidades autónomas con menor prevalencia.

CLASIFICACION FENOTIPO LIPÍDICO

Hipercolesterolemia. Es el exceso del colesterol plasmático en ayunas, niveles normales de triglicéridos y elevación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Las tres entidades primarias relacionadas con este grupo:

- **Hipercolesterolemia familiar (HF)** Es un trastorno genético codominante. Se da 1/500, individuos debido a mutaciones en el receptor de LDL.
 - Los niveles de LDL colesterol están elevados al nacer y permanecen así durante toda la vida. Niveles de LDL > 275-500 mg/dl.
 - Se observan xantomas tendinosos.
- **Hipercolesterolemia poligénica.** Niveles de colesterol plasmático 240-350 mg/dl. No existen xantomas.
- **Déficit familiar de apolipoproteína B-10.** Este trastorno autosómico dominante.

CLASIFICACIÓN FENOTIPO LIPÍDICO

Hipertrigliceridemia. Existe una menor certidumbre respecto a la relación existente entre los triglicéridos y la cardiopatía coronaria que con los niveles de LDL colesterol.

Se emplean como referencia concentraciones superiores al percentil 90 o 95 para la edad y el sexo.

Podemos encontrar también una forma familiar transmitida de forma autosómica dominante. Y otras formas generadas como consecuencia de un déficit enzimático.

HIPERLIPIDEMIAS SECUNDARIAS

Las dislipidemias secundarias son aquellos trastornos del metabolismo lipoproteico producidos por enfermedades, o tratamientos con distintos fármacos, algunas de ellas son:

- **Dislipidemia diabética**
- **Etanol (alcohol)**
- **Hipotiroidismo**
- **Obesidad**
- **Medicamentos**

CUÁNDO SOLICITAR PERFIL LIPÍDICO

1. Personas con **cualquier factor de riesgo vascular mayor** (por ejemplo, antecedentes familiares de ECV prematura, factores de riesgo de ECV como tabaquismo, hipertensión arterial, DM, hiperlipemia, enfermedad renal crónica, obesidad o comorbilidades que aumenten el riesgo de ECV)
2. Evaluación **sistemática** u oportunista del RCV en **varones > 40 años y mujeres > 50 años** o posmenopaúsicas de la población general sin factores de RCV conocidos.
3. Reevaluación tras cinco años (o antes si el riesgo se acerca a los umbrales de tratamiento) para todas las personas que hayan pasado un cribado de riesgo de ECV durante un cribado oportunista.
4. **No** se recomienda la **evaluación sistemática del RCV en varones < 40 años y mujeres < 50 años** sin factores de RCV conocidos.

Se debería realizar una determinación de lipoproteína A una vez en la vida. Los pacientes con Lp(a) muy elevada (> 180 mg/dL) tienen mayor un riesgo cardiovascular.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

RIESGO MUY ALTO

1. Enfermedad cardiovascular objetivada mediante la clínica o a través de una prueba de imagen.
2. Diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) + lesión de órgano diana (como microalbuminuria, retinopatía diabética o polineuropatía) / o con tres o más **FRCV mayores** (tabaquismo, hipertensión grave o hipercolesterolemia grave)
3. Insuficiencia renal crónica grave (filtrado glomerular estimado < 30)
4. Riesgo estimado de muerte de causa CV a los 10 años $\geq 10\%$.
5. Hipercolesterolemia familiar con algún factor de riesgo adicional.
6. En pacientes en prevención secundaria que presentan otros episodios cardiovasculares en < 2 años a pesar de estar con dosis máximas toleradas de estatinas, se puede considerar un objetivo c-LDL < 40 mg/dl

Objetivo terapéutico
c-LDL < 55 mg/dl y una reducción de al menos un 50% colesterol total.
Objetivo de colesterol no
HDL < 85 mg/dl y apo B < 65 mg/dl.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

RIESGO ALTO

1. Personas con un factor de riesgo marcadamente elevado, como un colesterol total > 310 mg/dl, c-LDL > 190 mg/dl o hipertensión arterial grave (considerando cifras de presión arterial sistólica y diastólica $\geq 180/110$ mmHg).

2. Pacientes con hipercolesterolemia familiar sin otro factor de riesgo.

3. Diabetes mellitus sin lesión de órgano diana, duración de ≥ 10 años sin otro factor de riesgo adicional (excepto los pacientes jóvenes con diabetes tipo 1 sin factores de riesgo, que se podrían clasificar de riesgo moderado).

4. Insuficiencia renal crónica moderada (filtrado glomerular estimado entre 30 y 59 ml/min/1,73 m²).

5. Un riesgo estimado mediante SCORE $\geq 5\%$, pero $< 10\%$.

Objetivo terapéutico en este grupo es un c-LDL < 70 mg/dl y una reducción de al menos un 50%. Objetivo de colesterol no HDL < 100 mg/dl y apo B < 80 mg/dl.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

RIESGO MODERADO:

Este grupo incluye a aquellos sujetos con un riesgo SCORE $\geq 1\%$, pero $< 5\%$, y sin ninguna de las condiciones de los supuestos de riesgo alto o muy alto.
Personas con diabetes de menos de 10 años sin otros factores de riesgo.

El objetivo terapéutico en este grupo es un c-**LDL < 100 mg/dl.**
Objetivo de colesterol no HDL < 130 mg/dl y apo B < 100 mg/dl.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

RIESGO BAJO

Este grupo incluye a aquellos sujetos con un riesgo SCORE < 1% y sin ninguna de las condiciones de los supuestos de riesgo alto o muy alto.

El objetivo terapéutico en este grupo es similar al de riesgo moderado:
c-LDL < 116 mg/dl.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS

- **Ejercicio físico** Existen claras evidencias de que el ejercicio físico moderado e intenso eleva el c-HDL entre 2 y 8 mg/dl y reduciendo los triglicéridos entre 5 y 38 mg/d.
 - En la Region de Murcia existen programas enfocados en este ámbito como es el **Programa Activa**, destinado a personas sedentarias con determinados problemas de salud que podrían verse beneficiados con la realización de ejercicio físico, que persiguen el cambio a modelos de vida más saludable en los pacientes crónicos.
- **Abandono del tabaco**
- **Control glucémico**
- **Dieta y pérdida de peso** algunos de los componentes de la dieta mediterránea han demostrado un efecto directo sobre el perfil lipídico y sobre la incidencia de enfermedad CV.
- La pérdida de 1kg de peso se asocia a una reducción de 4,0 mg/dl en los niveles de triglicéridos plasmáticos, un aumento de 0,37 mg/dl en los niveles de c-HDL y una disminución de 0,33 mg/dl en c-LDL

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

MEDIDAS NO FARMACOLOGICAS

SUPLEMENTOS DIETÉTICOS Y ALIMENTOS FUNCIONALES

Hay suplementos o alimentos funcionales que se promulgan como beneficios. Pero hasta la fecha **no hay ensayos clínicos** específicamente diseñados **para evaluar su beneficio CV.**

Fitoesteroles Diversos estudios han mostrado que el consumo de 1,5-3 g de fitoesteroles puede reducir el c-LDL entre un 8% y un 13%, sin modificación de los triglicéridos y el c-HDL. Podrían emplearse para potenciar la acción de los fibratos.

Fibra dietética 5-15 g por día para obtener beneficios en la reducción del c-LDL, con alrededor de un 5% de reducción del mismo.

Levadura roja de arroz: Disminución LDL en un 21% y los triglicéridos en un 7%.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Fármaco	Tipo y dosis	Efectos sobre los lípidos	Efectos adversos	Contraindicaciones
ESTATINAS	Lovastatina: 20-80 mg/día Pravastatina: 20-40 mg/día Simvastatina: 10-80 mg/día Fluvastatina: 40-80 mg/día Atorvastatina: 10-80 mg/día Rosuvastatina: 5-40 mg/día Pitavastatina: 1-4 mg/día	c-LDL: ⚭ 18-55% c-HDL: ⚭ 5-15% TG: ⚭ 7-30%	Miopatía, ⚭ enzimas hepáticos Aumento de riesgo de diabetes	Enfermedad hepática activa o crónica Uso concomitante de fármacos ¹ (relativa)
EZETIMIBA	Ezetimiba: 10 mg/día	c-LDL: ⚭ 18-20% c-HDL: ⚭ 1-5% TG: ⚭ 0-10%	Escasos	No descritas
FIBRATOS	Gemfibrozilo: 900-1.200 mg/día Fenofibrato: 160-200 mg/día Bezafibrato: 400-600 mg/día	c-LDL: ⚭ 5-20% ² c-HDL: ⚭ 5-35% TG: ⚭ 20-50%	Erupción cutánea Dispepsia Litiasis biliar Miopatía	Enfermedad renal y hepática graves
RESINAS	Colestiramina: 4-16 g/día Colestipol: 5-30 g/día Colestevlam: 2,5-3,75 g/día	c-LDL: ⚭ 15-25% c-HDL: ⚭ 3-5% TG: =⚭	Gastrointestinales Estreñimiento ⚭ absorción de otros fármacos	Disbetalipoproteinemia TG > 400 mg/dl TG > 200 mg/dl (relativa)
ÁCIDO BEMPEDOICO	Ácido bempedoico: 180 mg (No financiado)	c-LDL: ⚭ 23% Sin datos en c-HDL, TG	Incremento de ácido úrico Crisis de gota	Tratamiento con simvastatina 40 mg/día
ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3	2 a 4 g/día	LDL: =⚭ c-HDL: =⚭ TG: ⚭ 20-45%	Dispepsia Disgeusia	Alergia al pescado
ESTATINAS Y EZETIMIBA	Estatinas a diferentes dosis Ezetimiba 10 mg/día	c-LDL: ⚭ 34-65% c-HDL: ⚭ 7-11% TG: ⚭ 20-40%	Las de las estatinas	Las de las estatinas
ESTATINAS Y FIBRATOS	Diferentes combinaciones y dosis	c-LDL: ⚭⚭ c-HDL: ⚭ TG: ⚭⚭	Mayor riesgo que la monoterapia, especialmente la miopatía	Las de cada fármaco Gemfibrozilo con estatinas
INHIBIDORES DE PCSK9	Evolocumab: 140 mg/2 semanas o 420 mg/mes Alirocumab: 75-150 mg/2 semanas o 300 mg/mes Diferentes combinaciones y dosis	c-LDL: ⚭ 54-74% c-HDL: ⚭ 5-10% TG: ⚭ 6-22% Lp(a): ⚭ 20-35%	Reacciones locales Nasofaringitis Síndrome pseudogripal	Escasas Hipersensibilidad al compuesto
INHIBIDORES DE PCSK9 Y ESTATINAS	Diferentes combinaciones y dosis	c-LDL: ⚭ 70-85% TG: ⚭ 10-22% c-HDL: ⚭ 5-10%	Las de ambos fármacos	Las de cada fármaco

¹Ciclosporina, macrólidos, ketoconazol, inhibidores del citocromo P450. ²Puede ⚭ en hipertrigliceridemia

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

ESTATINAS

Son los fármacos más ampliamente utilizados para el tratamiento de los pacientes con dislipidemia y de los que hay una mayor evidencia de beneficios en la morbimortalidad CV.

RAM: toxicidad muscular, toxicidad hepática e incremento del riesgo de diabetes tipo 2. Suspendir si enzimas hepáticas por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad.

BAJA INTENSIDAD	MODERADA INTENSIDAD	ALTA INTENSIDAD
Reducción < 30% c-LDL	Reducción 30-50% c-LDL	Reducción > 50% c-LDL
▪ Simvastatina 10 mg ▪ Pravastatina 10-20 mg ▪ Lovastatina 20 mg ▪ Fluvastatina 20-40 mg	▪ Simvastatina 20 – 40 mg ▪ Rosuvastatina 5 – 10 mg ▪ Atorvastatina 10-20 mg ▪ Pitavastatina 1 – 4 mg ▪ Fluvastatina 80 mg ▪ Pravastatina 40 – 80 mg ▪ Lovastatina 40 – 80 mg	▪ Atorvastatina 40 – 80 mg ▪ Rosuvastatina 20 – 40 mg
c-LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad		

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DEL COLESTEROL: EZETIMIBA

- Ezetimiba es un fármaco que actúa inhibiendo la absorción de colesterol y fitoesteroles.
- Se puede usar en monoterapia, aunque mayoritariamente se usa en combinación con estatinas cuando no se consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos.
- En monoterapia proporciona una **reducción del c-LDL del 15-22%** y una **reducción de los triglicéridos del 8%** .

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

FIBRATOS

Utilizados en el tratamiento de la **hipertrigliceridemia**.

No han demostrado grandes beneficios clínicos en la mortalidad y la disminución de eventos cardiovasculares en comparación con las estatinas.

Sí han demostrado cierta utilidad en el subgrupo de pacientes que presentan hipertrigliceridemia (>200 mg/dl) o bajo c-HDL (<40 mg/dl).

Producen:

Reducción marcada de los triglicéridos (20-50%)

Incremento moderado del c-HDL (5-35%), siendo el descenso del c-LDL variable (5-20%, más con fenofibrato que con gemfibrozilo).

RAM: miopatía (fundamentalmente cuando se combina con estatinas), toxicidad gastrointestinal y cutánea, elevación de la creatinina y de la homocisteína sérica.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

ANTI PCSK-9—Evolocumab--Alirocumab

- Son **anticuerpos monoclonales** IgG1 e IgG2 humanos, dirigidos a la proteína (PCSK9), que aumenta los receptores de LDL en la superficie celular.
- Buena tolerabilidad y sus principales efectos adversos son locales (irritación) y un síndrome pseudogripal.
- Se administran vía subcutánea ,solos o con otros fármacos hipolipemiantes, reducen la concentración de c-LDL en un promedio de un 60%.
- Se consideran coste-efectivos solo en aquellos pacientes de muy alto RCV.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

ÁCIDO BEMPEDOICO.

- Ácido bempedoico 180mg (Nilemdo®)
- Ácido bempedoico 180mg + ezetimiba 10mg (Nustendi®)
- El **ácido bempedoico reduce la morbilidad**, pero no la mortalidad.
- Una de las ventajas es la **administración oral** frente a la **parenteral** de los PCSK9.
- Menor incidencia de efectos adversos musculares.

INDICACIONES

La AEMPS autoriza y aprueba la financiación del ácido bempedoico en las siguientes situaciones:

- Pacientes con **hipercolesterolemia familiar** heterocigota no controlados con la dosis **máxima de estatina + ezetimiba**, o ezetimiba en caso de **intolerancia** o contraindicación de **estatinas**.
- Pacientes con **enfermedad vascular aterosclerótica no controlados** con la dosis **máxima de estatina + ezetimiba** o ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación de **estatinas**.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

ACIDOS GRASOS OMEGA 3

Vazkepa--Omacor (icosapento de etilo)

Según el estudio REDUCE-IT el uso de altas dosis de Vazkepa comparado con placebo resultó en una **reducción del riesgo relativo del 25%** de un ECV mayor y una reducción media de los TG del 19,7% en comparación con placebo.

Financiado previo visado:

Reducción de eventos CV en pacientes con **enfermedad aterosclerótica** con tratamiento **optimizado**, con valores de **cLDL 40-100 mg/dl** y en los que los **triglicéridos >150 mg/dl** a pesar del tratamiento con **estatinas** y otros **hipolipemiantes** a dosis toleradas.

RAM:

Escasos y únicamente se contraindican en pacientes con alergia conocida al pescado.

Aumento del riesgo de sangrado en pacientes con tratamiento antiagregante.

Aumento del riesgo de FA

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

INCLISIRÁN

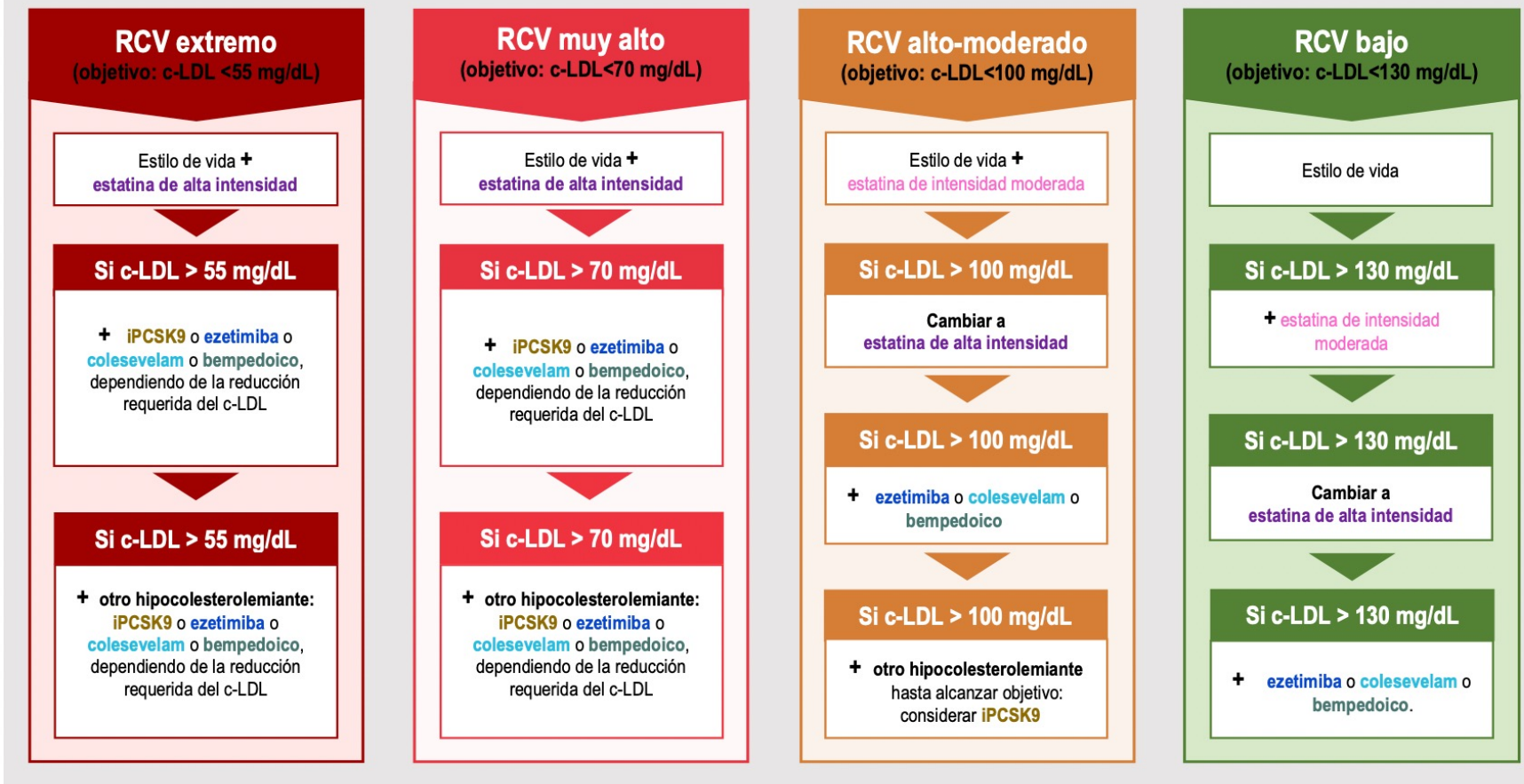
Es un ARN de interferencia pequeño, que actúa disminuyendo los niveles de PCSK9 y, por tanto, incrementado la expresión de receptores de LDL en la superficie del hepatocito y la depuración del c-LDL circulante.

Inclisiran ha demostrado unas reducciones de c-LDL de hasta el 50% en un metaanálisis de los ensayos clínicos ORION.

Aún no hay datos sobre variable morbi-mortalidad cardiovascular.

Indicado en pacientes **con enfermedad cardiovascular establecida o muy alto riesgo cardiovascular** y en **pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigota en tratamiento con estatinas a las máximas dosis** toleradas no adecuadamente controlado.

Su administración es por vía subcutánea, al inicio, a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses.



← CONTROLAR LOS LÍPIDOS CADA 3 MESES O CON MÁS FRECUENCIA CUANDO SEA NECESARIO →

ESTATINAS DE ALTA INTENSIDAD	ESTATINAS DE INTENSIDAD MODERADA				EZETIMIBA	COLESEVELAM	BEMPEDOICO	iPCSK9
Atorvastatina 40-80 mg	Rosuvastatina 5-10 mg	Atorvastatina 10-20 mg	Simvastatina 20-40 mg	Pitavastatina 2-4 mg	Ezetimiba 10 mg	Colessevelam 3,75 mg	Ácido bempedoico 180 mg	Evolocumab 140 mg/2 semanas o 420 mg/4 semanas
Rosuvastatina 20-40 mg	Fluvastatina 80 mg	Fluvastatina 40 mg (cada 12 horas)	Pravastatina 40-80 mg	Lovastatina 40mg				Alirocumab 75-150 mg/2 semanas

BIBLIOGRAFÍA

- Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico del riesgo cardiovascular y enfermedades cardíacas.
- <https://farmacoskm0.wordpress.com/2023/12/18/novedades-en-hipolipemiantes>
- <https://www.carprimaria.com/leer-ci/acidobempedoico-bempedoico-miopatía-estatinas-hipolipemiante-ldl-colesterol>
- Manual de lípidos y riesgo cardiovascular de la SEEN
- Tratamiento de lípidos manual de la SEEN
- Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles
¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico?

A wooden bowl filled with a variety of fresh fruits and vegetables. The items include two large red apples, two whole orange carrots, a head of green broccoli, three red cherry tomatoes, a slice of a yellow lemon, a whole red strawberry, and a slice of a green kiwi. Fresh green parsley leaves are scattered throughout the arrangement. The bowl is set against a light-colored wooden background.

MUCHAS GRACIAS