

# Actualización en Hiperlipemias

UGC MI – HURS

Abril 2016

Dr. Fuentes Jiménez

# De que vamos a hablar.....

- Guía de dislipemias de la EAS/ESC 2011
- Proceso riesgo vascular
- Consideraciones prácticas sobre seguridad e interacciones de hipolipemiantes
- Manejo práctico de hipolipemiantes

## IDENTIFICACIÓN DE ANTECEDENTES PERSONALES DE ENFERMEDAD VASCULAR Y CATEGORIZACIÓN DE LA PREVENCIÓN

Anamnesis y registro en la Historia Clínica de Antecedentes Personales y Familiares de enfermedad vascular.

Registro en la Historia Clínica del nivel de prevención del paciente:

- Primaria
- Secundaria

**PREVENCIÓN PRIMARIA:** Si no existe enfermedad vascular conocida.

**PREVENCIÓN SECUNDARIA:** Si existe enfermedad vascular conocida.

## IDENTIFICACIÓN Y CONFIRMACIÓN DE FACTORES DE RIESGO

Registro en la Historia Clínica de antecedentes de Cardiopatía Isquémica precoz personales y también en familiares de primer grado (padres o hermanos):

Hombres: < 45 años

Mujeres: < 65 años

Registro en la Historia Clínica de antecedentes de Hiperlipemias en familiares de primer grado (padres o hermanos).

Hábito tabáquico.

Hipertensión arterial.

Diabetes mellitus.

Hiperlipemias.\*

# HIPERLIPEMIAS

## **Identificación:**

Registro en la Historia Clínica de Antecedentes personales de HIPERLIPEMIA.

## **Detección:**

1.- Realizar un perfil lipídico completo que incluya:

- Colesterol total
- Triglicéridos
- HDL
- LDL

2.- En el caso de cifras de triglicéridos >200 mg/dl, es recomendable calcular el Colesterol No HDL: CT – HDL.

3.- Cribado:

- Hombres: al menos una vez < 35 años (luego cada 5 años hasta los 75 años).
- Mujeres: al menos una vez < 45 años (luego cada 5 años hasta los 75 años).

## **Confirmación y Diagnóstico:**

1.- Registro en la Historia Clínica de las cifras de CT, TG, HDL y LDL.

2.- Si las cifras de CT  $\geq$  240 mg/dl o HDL < 40 mg/dl o TG  $\geq$  200 mg/dl: repetir determinación entre 1 semana y 2 meses de la primera.

3.- Se considerará la dislipemia como FFRR aislado ante cualquiera de las siguientes situaciones:

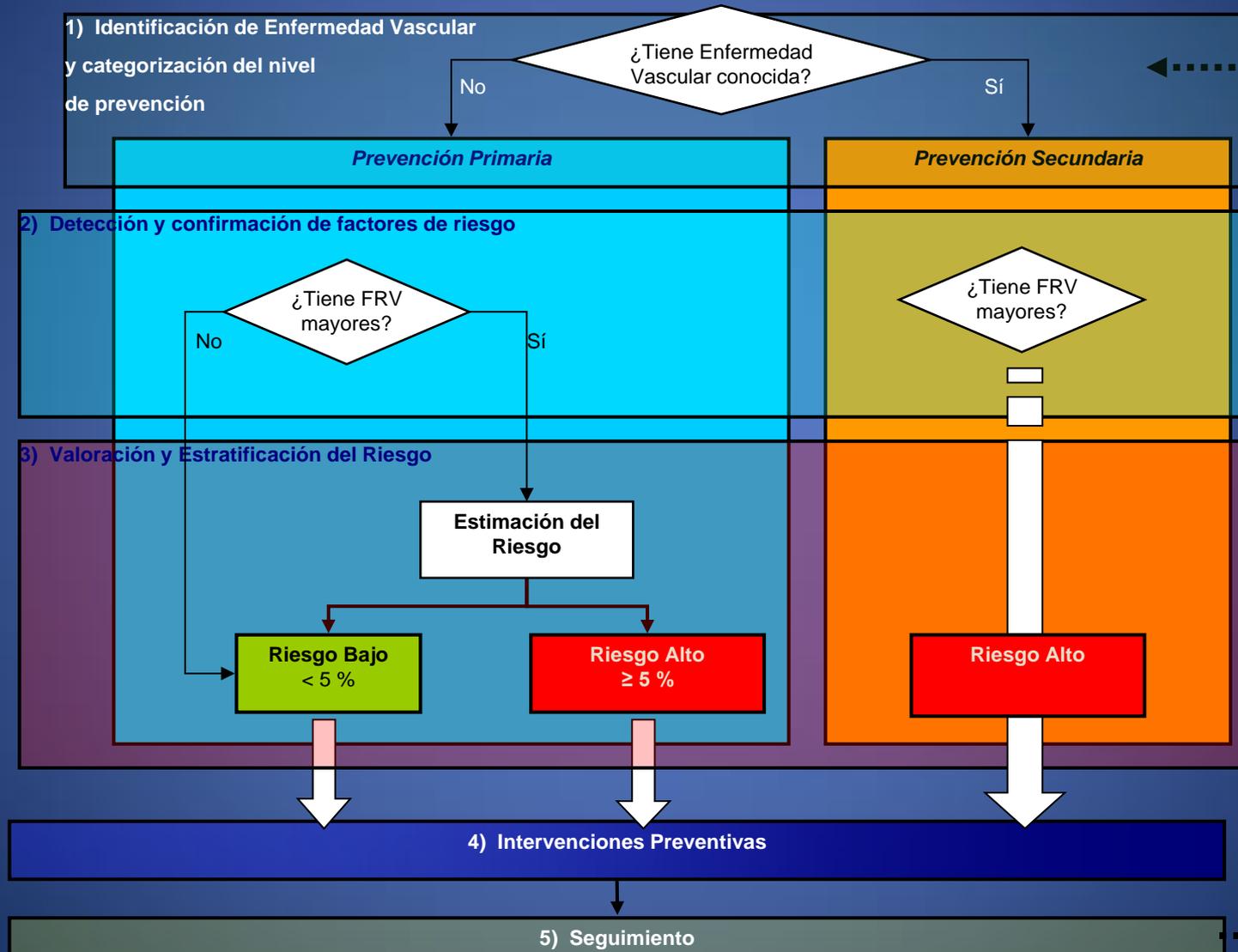
- CT  $\geq$  240 mg/dl
- HDL < 40 mg/dl
- LDL  $\geq$  160 mg/dl
- Colesterol no HDL  $\geq$  190 mg/dl

## **Estudio y clasificación:**

El estudio básico de un paciente con dislipemia debe incluir:

- Anamnesis de antecedentes personales y familiares.
- Detección de otros FFRR (Tabaquismo, HTA, DM, Obesidad, Sedentarismo).
- Consumo de alcohol y fármacos.
- Exploración física dirigida: xantomas tendinosos, xantelasmas, arco corneal, general.
- Exploraciones complementarias básicas.
- Tras el estudio inicial, registrar la clasificación clínica de la dislipemia (ver tablas en Anexos) y el carácter primario o secundario de la misma.

# ALGORITMO DE EVALUACIÓN CLÍNICA



Proceso Riesgo Vascolar



## ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

**Table 1** Classes of recommendations

Classes of recommendations	Definition	Suggested wording to use
<b>Class I</b>	Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective.	Is recommended/is indicated
<b>Class II</b>	Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure.	
<i>Class IIa</i>	<i>Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy.</i>	Should be considered
<i>Class IIb</i>	<i>Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion.</i>	May be considered
<b>Class III</b>	Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful.	Is not recommended

102 recomendaciones:

Nivel I 51, grado A 28

Nivel IIa 34, grado B 19

>50% grado C



## ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Aspectos relevantes  
y/o novedosos

El tratamiento de la dislipemia no debe considerarse como algo aislado sino que debe ser abordado dentro de una **prevención integral** de la enfermedad CV

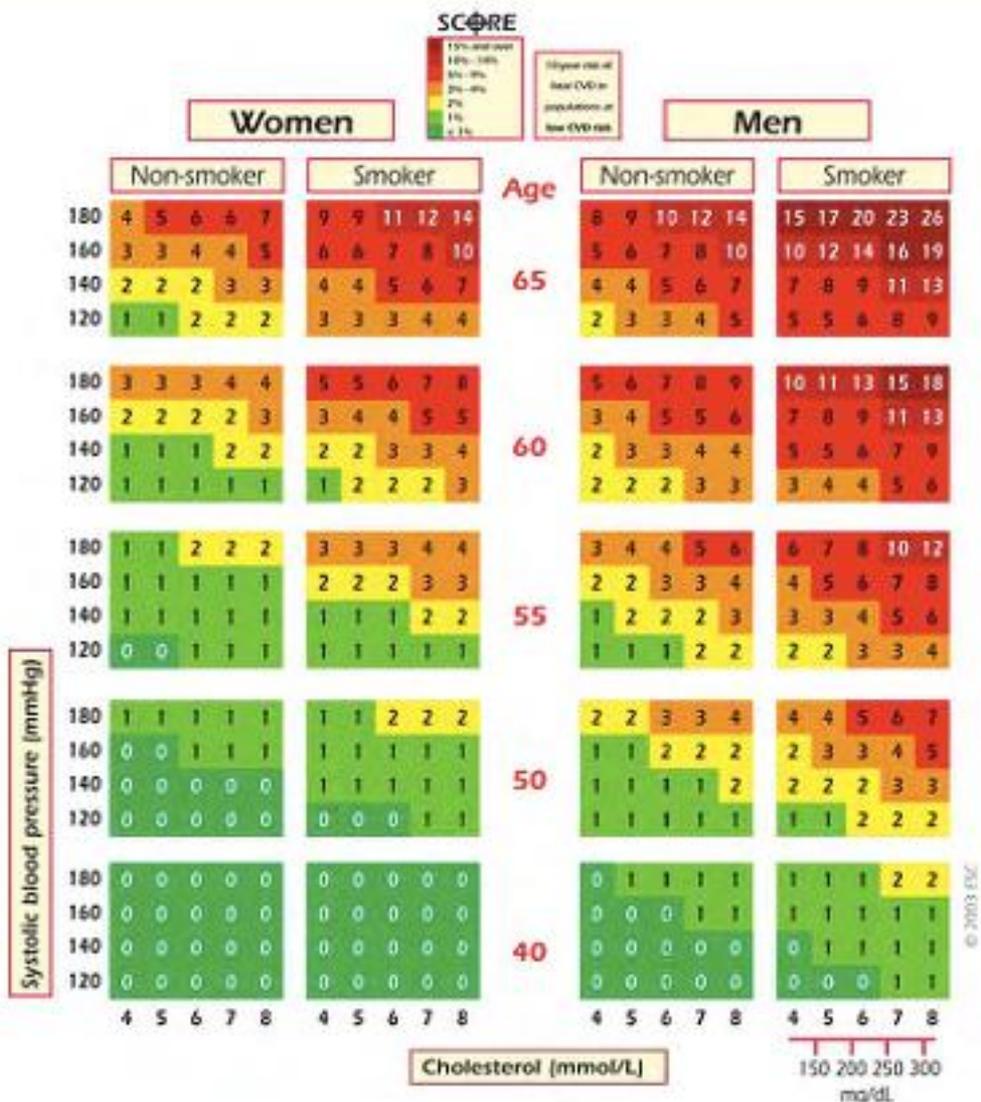
Para el cálculo del riesgo CV se recomienda la **escala de SCORE** como herramienta básica

Afianzamiento de **objetivos terapéuticos estrictos** (ya no opcionales) para colesterol LDL para pacientes de riesgo muy alto, alto e intermedio

Terapias no farmacológicas: relevancia de la **alimentación y el ejercicio** no sólo en la reducción del riesgo total sino en el tratamiento específico de las dislipemias

**Fármacos hipolipemiantes:** énfasis en las estatinas como esenciales en la prevención CV y poco o escaso énfasis en otros hipolipemiantes: fibratos, nicotínico o ezetimibe

Tratamiento de las dislipemias en **situaciones clínicas especiales**



**Figure 2** SCORE chart: 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD) in populations at **low CVD risk** based on the following risk factors: age, gender, smoking, systolic blood pressure, and total cholesterol. To convert the risk of fatal CVD to risk of total (fatal + non-fatal) hard CVD, multiply by 3 in men and 4 in women, and slightly less in old people. Note: the SCORE chart is for use in people without overt CVD, diabetes, chronic kidney disease, or very high levels of individual risk factors because such people are already at high risk and need intensive risk factor advice.

## ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

### Relative Risk Chart

This chart may be used to show younger people at low absolute risk that, relative to others in their age group, their risk may be many times higher than necessary. This may help to motivate decisions about avoidance of smoking, healthy nutrition and exercise, as well as flagging those who may become candidates for medication

Systolic Blood Pressure (mmHg)	Non-Smoker					Smoker				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

© 2007 ESC

Please note that this chart shows RELATIVE not absolute risk. The risks are RELATIVE to 1 in the bottom left. Thus a person in the top right hand box has a risk that is 12 times higher than a person in the bottom left

Figure 3 Relative risk chart.

## ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

**Table 3** Intervention strategies as a function of total CV risk and LDL-C level

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention			
Class <sup>a</sup> /Level <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

**Table 4** Recommendations for lipid profiling in order to assess total CV risk

Condition	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
Lipid profiling is indicated in subjects with: Type 2 diabetes mellitus	I	C
Established CVD	I	C
Hypertension	I	C
Smoking	I	C
BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> or waist circumference >94 cm (90 cm <sup>2</sup> ) for men, >80 cm for women	I	C
Family history of premature CVD	I	C
Chronic inflammatory disease	I	C
Chronic kidney disease	I	C
Family history of familial dyslipidaemia	I	C
Lipid profiling may be considered in men >40 and women >50 years of age	IIb	C

**Table 5** Recommendations for lipid analyses for screening for CVD risk

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
TC is recommended to be used for the estimation of total CV risk by means of the SCORE system.	I	C
LDL-C is recommended to be used as the primary lipid analysis for screening and risk estimation.	I	C
TG adds information on risk and is indicated for risk estimation.	I	C
HDL-C is a strong risk factor and is recommended to be used for risk estimation.	I	C
Non-HDL-C should be considered as an alternative risk marker, especially in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	IIa	C
Lp(a) should be recommended in selected cases at high risk and in subjects with a family history of premature CVD.	IIa	C
Apo B should be considered as an alternative risk marker, especially in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	IIa	C
The ratio apo B/apo A1 combines the risk information of apo B and apo A1 and may be recommended as an alternative analysis for risk screening.	IIb	C
The ratio non-HDL-C/HDL-C may be recommended as an alternative analysis for risk screening.	IIb	C

# Objetivos de LDL según riesgo CV

ESC/EAS GUIDELINES

**Table 7** Recommendations for lipid analyses as treatment target in the prevention of CVD

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
LDL-C is recommended as target for treatment.	<b>I</b>	<b>A</b>	15, 16, 17
TC should be considered as treatment target if other analyses are not available.	<b>IIa</b>	<b>A</b>	5, 15
TG should be analysed during the treatment of dyslipidaemias with high TG levels.	<b>IIa</b>	<b>B</b>	52
Non-HDL-C should be considered as a secondary target in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	<b>IIa</b>	<b>B</b>	48
Apo B should be considered as a secondary treatment target.	<b>IIa</b>	<b>B</b>	48, 53
HDL-C is not recommended as a target for treatment.	<b>III</b>	<b>C</b>	-
The ratios apo B/apo AI and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment.	<b>III</b>	<b>C</b>	-

**Table 14** Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Prescribe statin up to the highest recommended dose, or highest tolerable dose to reach the target level.	<b>I</b>	<b>A</b>	15, 16, 17
In the case of statin intolerance, bile acid sequestrants or nicotinic acid should be considered.	<b>IIa</b>	<b>B</b>	108, 120
A cholesterol absorption inhibitor, alone or in combination with bile acid sequestrants or nicotinic acid, may also be considered in the case of statin intolerance.	<b>IIb</b>	<b>C</b>	-
If target level is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor or bile acid sequestrant or nicotinic acid may be considered.	<b>IIb</b>	<b>C</b>	-

Recomendaciones en ancianos

Recomendaciones en Diabetes

**Table 23** Recommendations for treatment of dyslipidaemia in the elderly

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Treatment with statins is recommended for elderly patients with established CVD in the same way as for younger patients.	I	B	15, 16
Since elderly people often have comorbidities and have altered pharmacokinetics, it is recommended to start lipid-lowering medication at a low dose and then titrate with caution to achieve target lipid levels which are the same as in the younger subjects.	I	C	-
Statin therapy may be considered in elderly subjects free of CVD, particularly in the presence of at least one other CV risk factor besides age.	IIb	B	20, 167

**Table 25** Recommendations for treatment of dyslipidaemia in diabetes

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
In all patients with type 1 diabetes and in the presence of microalbuminuria and renal disease, LDL-C lowering (at least 30%) with statins as the first choice (eventually drug combination) is recommended irrespective of the basal LDL-C concentration.	I	C	
In patients with type 2 diabetes and CVD or CKD, and in those without CVD who are over the age of 40 years with one or more other CVD risk factors or markers of target organ damage, the recommended goal for LDL-C is <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) and the secondary goal for non-HDL-C is <2.6 mmol/L (100 mg/dL) and for apo B is <80 mg/dL.	I	B	15, 16
In all people with type 2 diabetes LDL-C <2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) is the primary target. Non-HDL-C <3.3 mmol/L (130 mg/dL) and apo B <100 mg/dL are the secondary targets.	I	B	15, 16

**Table 20** Recommendations for detection and treatment of patients with HeFH

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
FH is suspected in patients with CVD aged <50 years among men or <60 years among women, in subjects with relatives with premature CVD or in subjects with known FH in the family.	I	C
It is recommended to confirm the diagnosis with clinical criteria or whenever the resources are available with DNA analysis.	I	C
Family screening is indicated when a patient with HeFH is diagnosed; if resources are available it is recommended to perform this as cascade screening.	I	C
In HeFH high dose statin is recommended and whenever needed in combination with cholesterol absorption inhibitors and/or a bile acid sequestrant.	I	C
Children of parents with FH are recommended: <ul style="list-style-type: none"> <li>• to be diagnosed as early as possible</li> <li>• to be educated to adopt a proper diet</li> <li>• to receive pharmacological treatment in late childhood or in adolescence.</li> </ul>	I	C
Children with HoFH need special attention already from the first year of life.	I	C
Treatment is aimed at reaching the LDL-C goals for high risk subjects (<2.5 mmol/L, less than ~100 mg/dL) or in the presence of CVD of very high risk subjects (<1.8 mmol/L, less than ~70 mg/dL). If targets cannot be reached, maximal reduction of LDL-C should be considered using appropriate drug combinations in tolerated doses.	IIa	C

**Table 26** Recommendations for treatment of dyslipidaemia in HF or valvular disease

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
n-3 PUFAs 1 g/day may be considered to be added to optimal treatment in patients with HF (NYHA classification II-IV).	IIb	B	184
Cholesterol-lowering therapy with statins is not indicated in patients with moderate to severe HF (NYHA classification III-IV).	III	A	36,39
Lipid-lowering treatment is not indicated in patients with valvular disease without CAD.	III	B	38

**Table 27** Recommendations for treatment of dyslipidaemia in autoimmune diseases

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
As yet there is no indication for the preventive use of lipid-lowering drugs only on the basis of the presence of autoimmune diseases.	III	C

**Table 28** Recommendations for lipid lowering drugs in patients with moderate to severe CKD (stages 2–4, GFR 15–89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
CKD is acknowledged as a CAD risk equivalent; in these patients LDL-C reduction is recommended as the primary target of therapy.	I	A	189, 190
LDL-C lowering reduces CVD risk in CKD subjects and should be considered.	Ia	B	111, 193
Statins should be considered to slow the rate of kidney function loss modestly and thus protect against the development of ESRD requiring dialysis.	Ia	C	-
Since statins have a beneficial effect on pathological proteinuria (>300 mg/day) they should be considered in patients with stage 2–4 CKD.	Ia	B	194
In moderate to severe CKD statins as monotherapy or in combination with other drugs should be considered to achieve LDL-C <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL).	Ia	C	-

**Table 30** Recommendations for lipid-lowering drugs in patients with PAD

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
PAD is a high risk condition, and lipid-lowering therapy (mostly statins) is recommended in these patients.	I	A	202
Statin therapy is recommended to reduce the progression of carotid atherosclerosis.	I	A	203, 204
Statin therapy is recommended to prevent the progression of aortic aneurysm.	I	C	-

**Table 31** Recommendations for lipid-lowering drugs for primary and secondary prevention of stroke

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Statin therapy to reach established treatment goals is recommended in patients at high global risk.	I	A	210, 211
Statin therapy is recommended in patients with other manifestations of CVD.	I	A	210
Statin therapy is recommended in patients with a history of non-cardioembolic ischaemic stroke or TIA.	I	A	34, 210

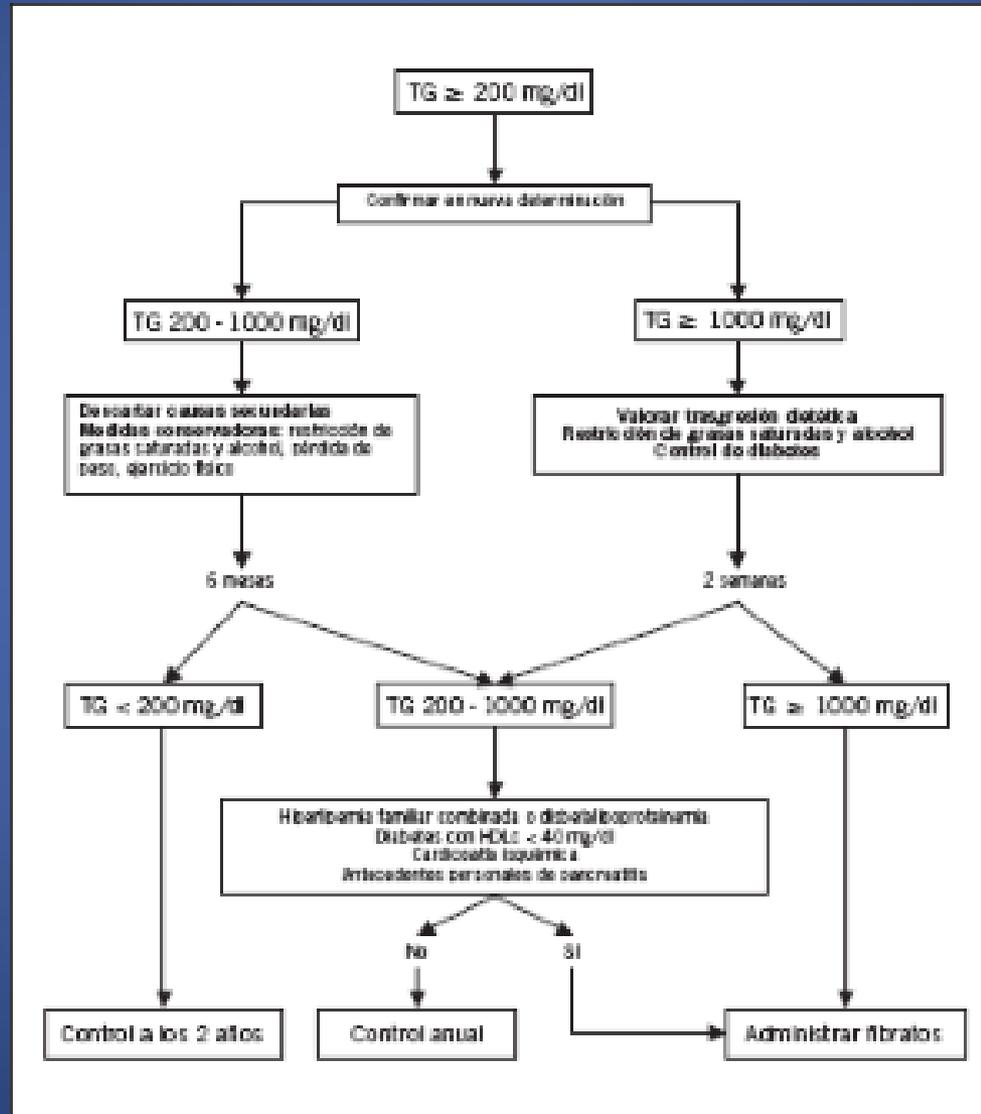
## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS DISLIPEMIAS PRIMARIAS ATEROGÉNICAS

	<b>Hipercolesterolemia Familiar (HF)</b>	<b>Hiperlipemia Familiar Combinada</b>	<b>Disbetalipoproteinemia</b>
Patogenia	Defecto receptor LDL	Desconocido	Defecto apoE (E2/E2)
Edad de comienzo	Nacimiento	>20 años	>20 años
Lipoproteínas	Aumento LDL	Aumento LDL y/o VLDL Descenso HDL	Aumento IDL y quilomicrones residuales
CT (mg/dl)	Hetero: 300-550 Homo: >600	250-400	300-400
TG (mg/dl)	Normales	300-500	300-1000 VLDL/TG >0.28
Xantomas	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes (palmares estriados, tuberoeruptivos)
Cardiopatía isquémica	Hetero: 30-55 años Homo: <20 años	40-55 años	Hombres 40 años Mujeres postmenopaúsicas
Prevalencia familiares de 1º grado	50%	50%	
Asociación con HTA, obesidad y/o diabetes	No	Sí	Sí

# HIPERLIPEMIAS SECUNDARIAS

Causas	Lípidos elevados
<b>Endocrino-metabólicas</b>	
Obesidad	TG, TG + CT
Diabetes	TG, TG + CT
Hiperuricemia	TG
Hipotiroidismo	CT, CT + TG
Síndrome de Cushing	CT
Ovario poliquístico	TG
<b>Fármacos y tóxicos</b>	
Consumo excesivo de alcohol	TG
Anticonceptivos orales	TG
Estrógenos	TG
Progestágenos	CT
Tamoxifeno	TG
Diuréticos tiazídicos o de asa	TG y/o CT
Bloqueadores beta-adrenérgicos	TG
Glucocorticoides	CT, CT + TG
Anabolizantes	CT
Retinoides	TG y/o CT
Ciclosporina, azatioprina	CT
Inhibidores de las proteasas	CT y/o TG
Anticongestivos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína)	CT
<b>Nefropatías</b>	
Insuficiencia renal crónica	TG
Síndrome nefrótico	CT, CT + TG
Transplante renal	CT + TG
<b>Enfermedades hepatobiliares</b>	
Insuficiencia hepática	TG
Colestasis	CT
Hepatocarcinoma	CT
<b>Otras</b>	
Embarazo y lactancia	CT y/o TG
Anorexia nerviosa	CT
Porfiria	CT
Gammopatías monoclonales	TG, CT + TG
Lupus eritematoso sistémico	TG
SIDA	TG
Estrés, sepsis, quemaduras	TG

# ALGORITMO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO PARA LAS HIPERTRIGLICERIDEMIAS



## ESC/EAS GUIDELINES

**Table 16** Recommendations for drug treatment of HTG

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
In particular high risk patients (see above), lowering of HTG by using the following drugs:			
is recommended: fibrates	<b>I</b>	<b>B</b>	127
should be considered: nicotinic acid	<b>IIa</b>	<b>B</b>	131
nicotinic acid + laropiprant	<b>IIa</b>	<b>C</b>	-
<i>n</i> -3 fatty acids	<b>IIa</b>	<b>B</b>	135, 136
statin + nicotinic acid <sup>d</sup>	<b>IIa</b>	<b>A</b>	142, 145
statin + fibrate <sup>d</sup>	<b>IIa</b>	<b>C</b>	-
may be considered: combinations with <i>n</i> -3 fatty acids <sup>e</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>	146

## FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

ESTATINAS	DOSIS Mg/día	FIBRATOS	DOSIS Mg/día	RESINAS	DOSIS S	OTROS	DOSIS Mg/día
Lovastatina	20-80	Gemfibrozilo	900-1200	Colestiramina	4g/8-12 h	Ezetimiba	10
Pravastatina	10-40	Bezafibrato	200-600	Colestipol	5g/12-24 h	<del>Ác. Nicotínico</del>	1-2 g/d
Fluvastatina	20-80	Fenofibrato	250-300	Colesevelam	625 mg/8 h	Omega-3	1 a 4 g/d
Simvastatina	10-80						
Atorvastatina	10-80						
Rosuvastatina	5-40						
Pitavastatina	2-4						

Anti-PCSK9: Evolocumab y Alirocumab

## FÁRMACOS QUE AUMENTAN EL RIESGO DE MIOPATÍA Y RABDOMIOLISIS COMBINADOS CON ESTATINAS

CYP3A4 Inhibidores/sustratos	Otros
Macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina)	Digoxina
Antifúngicos azoles (itraconazol, ketoconazol)	Fibratos (gemfibrozilo)
Antagonistas del calcio (diltiazem, verapamil)	Niacina
Nefazodona	
Inhibidores de la proteasa	
Sildenafil	
Dicumarol/Warfarina	

# **Efectos adversos graves relacionados con las estatinas**

- Efectos sobre el hígado
- Efectos sobre el músculo

# Estatinas e hígado

- Las elevaciones ligeras, y a menudo transitorias, de las **transaminasas** son poco predictoras de hepatotoxicidad
- Las tasas corregidas de **hepatitis** (1/100.000) son inferiores a las vistas con otros fármacos de uso común
- La incidencia de **fracaso hepático** agudo (1/130.000) sería equivalente a la observada en la población general

# Terminología para describir la afectación muscular

Condición	Definición
<b>Mialgia</b>	Debilidad o dolor muscular <u>sin</u> elevación de creatina kinasa (CK) <sup>1</sup>
<b>Miopatía</b>	Síntomas musculares <u>con</u> niveles de CK >10 x ULN <sup>2</sup>
<b>Rabdomiolisis</b>	Síntomas musculares <u>con</u> marcada elevación de CK (generalmente >10 x ULN) <u>y con</u> elevación de creatinina (normalmente con orinas oscuras y mioglobinuria) <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pasternak RC et al. *Circulation*. 2002;106:1024-1028

<sup>2</sup>Evans M, Rees A. *Drug Saf*. 2002;25:649-663

# Incidencia de efectos adversos musculares con estatinas en ensayos clínicos

Efectos adversos	Incidencia más que placebo (por 100.000)
Mialgias	1500 to 3000
Miopatía (Síntomas + ↑CK)	5
Rabdomiolisis	1,6

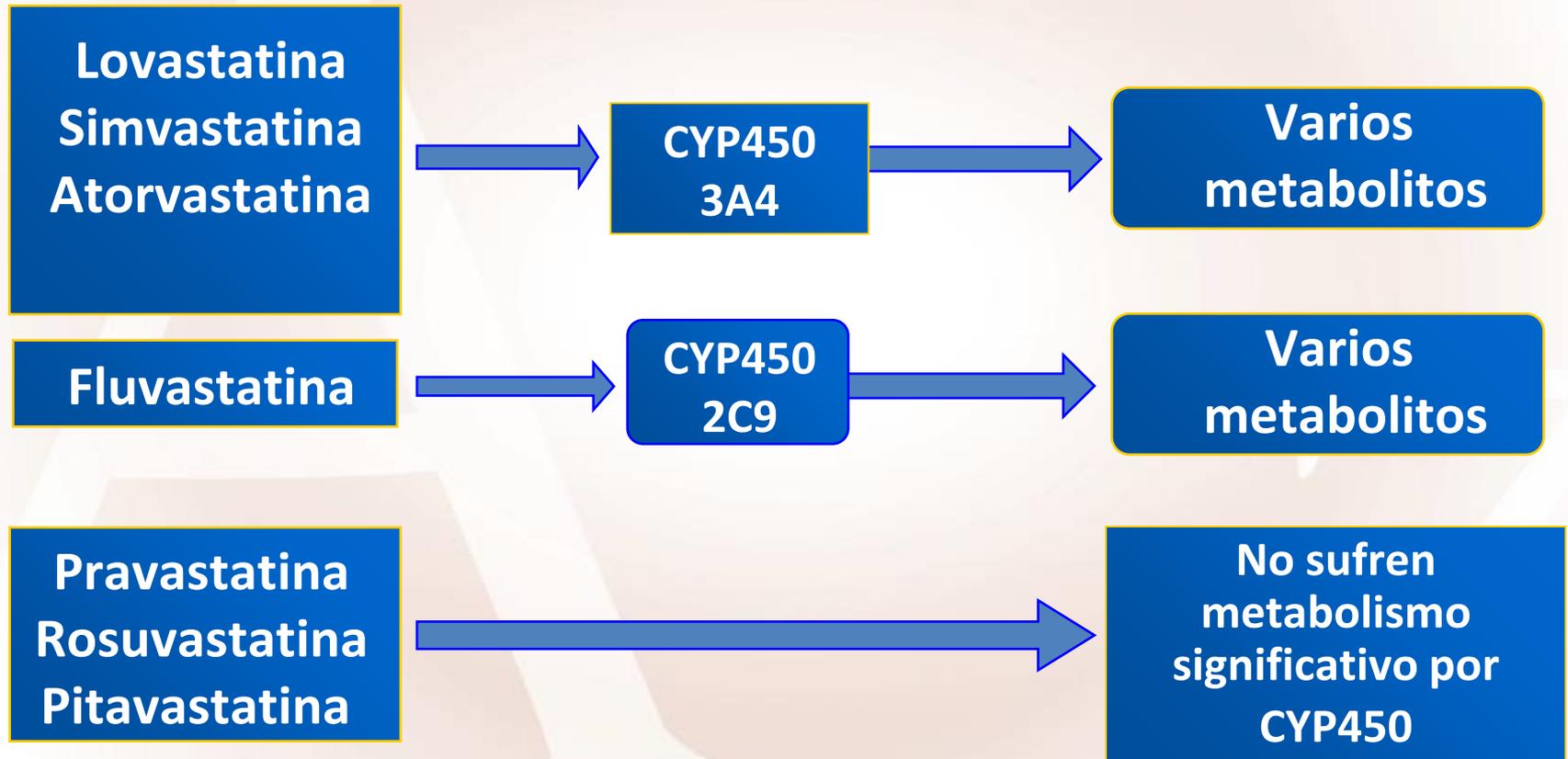
# Casos de rabdomiolisis grave por estatinas declarados al Sistema de Información de Efectos Adversos (AERS de EEUU)

Categoría	Todas estatinas	Atorva	Fluva	Lova	Prava	Rosuva	Simva	Ezet
Rabdomiolisis graves declaradas	1362	348	56	45	75	103	760	68
Total de prescripciones en millones	383.9	209.5	16.3	16.7	46.0	7.61	87.74	15.2
Tasa por millón de prescripciones	3.55	1.66	3.50	2.65	1.63	12.88	8.64	4.53
Total de eventos adversos declarados	10842	3713	517	251	965	2562	3072	920
Tasa proporcional	0.13	0.09	0.11	0.18	0.08	0.04	0.25	0.07

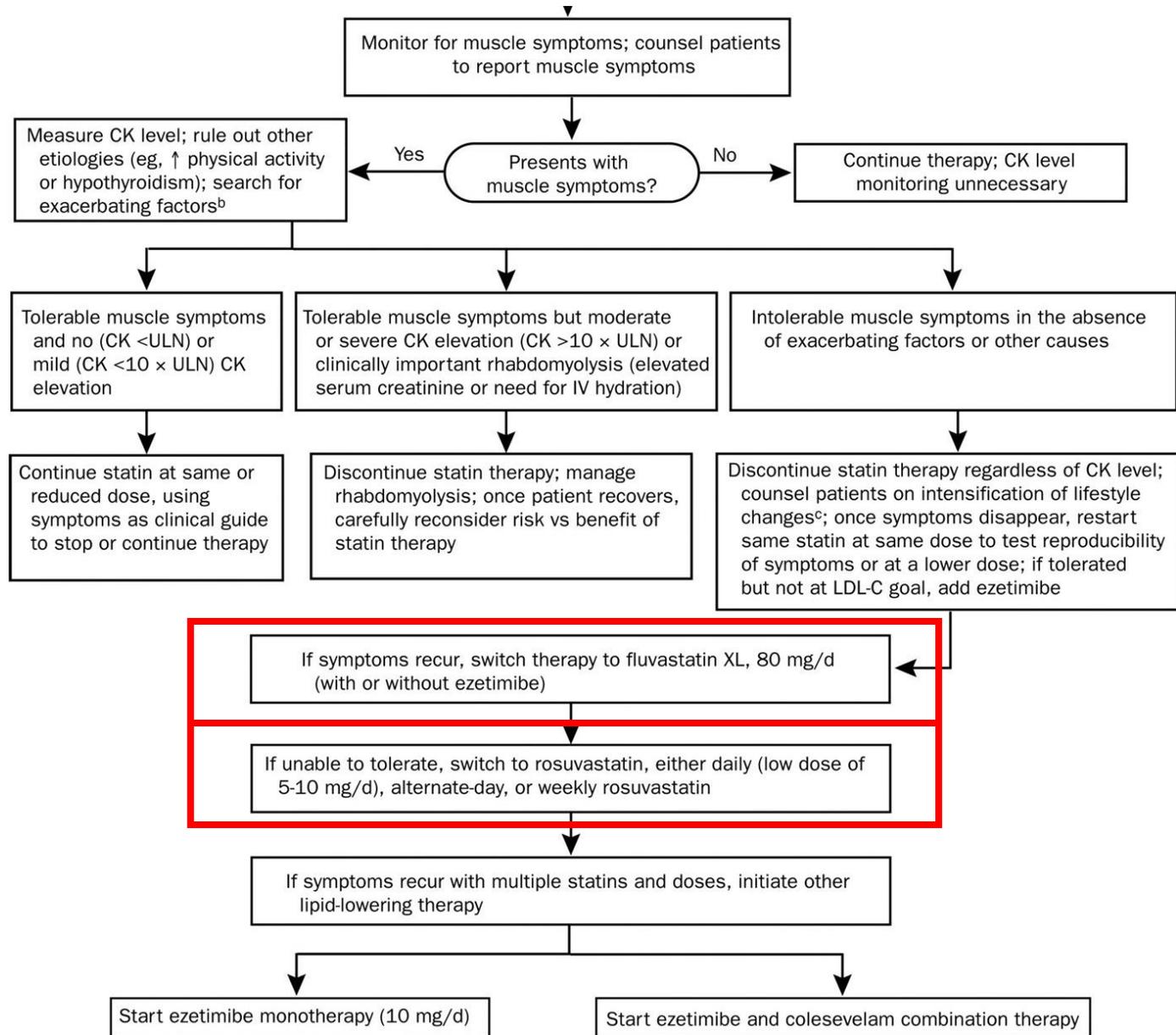
# Factores que incrementan el riesgo de miopatía inducida por estatinas

Pacientes	Propiedades estatinas
Mayor edad	Elevada exposición
Sexo femenino	Lipofilia
Insuficiencia renal	Elevada biodisponibilidad
Disfunción hepática	Baja unión a proteínas
Hipotiroidismo	Potencial interacción droga-droga, via CYP
Dieta (ej. Zumo pomelo)	(s/t CYP450 3A4)
Polimedicación	

# METABOLISMO DIFERENCIAL DE LAS ESTATINAS POR ISOENZIMAS DEL CYP450



# Algorithm for monitoring and management of suspected statin-associated myopathy



## ¿CÓMO REDUCIR EL RIESGO DE MIOPATÍA EN TERAPIAS COMBINADAS: ESTATINAS – FIBRATOS?

- Usar estatina sola para objetivos de no-HDL-C
- Mantener dosis bajas de estatinas y fibratos en combinación
- Dosis de fibrato en la mañana y de estatina en la noche
- Evitar o usar con precaución en insuficiencia renal
- Asegurar que no haya interacciones
- Enseñar al paciente a reconocer los síntomas de miopatía
- Suspender el tratamiento si hay síntomas de miopatía y/o la CPK es >10 veces el límite superior de lo normal

## AJUSTE DE DOSIS DE HIPOLIPEMIANTE EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Agents	Adjust for Reduced GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )		
	60-90	15-59	<15
Atorvastatin	No	No	No
Fluvastatin	?	?	?
Lovastatin	No	↓ to 50%	↓ to 50%
Pravastatin	No	No	No
Simvastatin	?	?	?
Nicotinic acid	No	No	↓ to 50%
Cholestipol*	No	No	No
Cholestyramine*	No	No	No
Colesevelam*	No	No	No
Bezafibrate <sup>†</sup>	↓ to 50%	↓ to 25%	Avoid
Clofibrate <sup>†</sup>	↓ to 50%	↓ to 25%	Avoid
Ciprofibrate <sup>†</sup>	?	?	?
Fenofibrate <sup>†</sup>	↓ to 50%	↓ to 25%	Avoid
Gemfibrozil <sup>†</sup>	No	No	No

\*Not absorbed.  
<sup>†</sup>May increase serum creatinine levels.  
 No = no dosage adjustment needed; ? = unknown/uncertain.  
 Adapted with permission from the National Kidney Foundation.<sup>3</sup>

\*\* Rosuvastatina 60-90: No. 15-59: 5 mg/d. <15: avoid      \*\* Pitavastatina: no requiere ajuste  
 Wenger NK, et al. Am J Cardiol 2004; 94

# INTERACCIÓN HIPOLIPEMIANTES CON ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES CON VIH

Tabla 1. Posibles interacciones entre las estatinas y los fármacos antirretrovirales

	Losastatina	Pravastatina	Thromastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina*
<b>IP</b>						
Atazanavir	-	-	-	+	±	±
Darunavir	-	-	-	+	±	±
Fosamprenavir	+	-	-	+	±	±
Indinavir	-	-	±	+	±	±
Lopinavir	-	-	-	±	±	±
Nelfinavir	+	±	-	-	±	±
Ritonavir	-	-	-	-	±	±
Sequinavir	-	±	-	-	±	±
Tipranavir	-	-	-	-	±	±
<b>ITINAN</b>						
Docosahexaenoico	-	-	±	+	±	-
Efavirenz	±	±	±	±	±	-
Etravirina	±	±	±	±	±	±
Nevirapina	±	-	-	±	±	-
<b>ITIAN</b>						
Abacavir	-	-	-	-	-	-
Didanosina	-	-	-	-	-	-
Emtricitabina	-	-	-	-	-	-
Estavudina	-	-	-	-	-	-
Lamivudina	-	-	-	-	-	-
Tenofovir	-	-	-	-	-	-
Zidovudina	-	-	-	-	-	-
<b>Inhibidor entrada</b>						
Martavirina	-	-	-	-	-	-
<b>Inhibidor integrasa</b>						
Raltegravir	-	-	-	-	-	-

\*La rosuvastatina no está comercializada en España.

IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa nucleosídica; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídica.

±: potencial interacción, utilizar con cautela.

-: aumento documentado de la concentración plasmática, no con bucheso.

±: no interacción esperada.

# INTERACCIÓN HIPOLIPEMIANTES CON ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES CON VIH

## Statin Dose Limitations

Statin	Interacting protease inhibitor(s)	Prescribing recommendation	
Atorvastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipranavir + ritonavir</li> <li>• Telaprevir</li> </ul>	Avoid atorvastatin	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopinavir + ritonavir</li> </ul>	Use with caution and use with the lowest atorvastatin dose necessary	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darunavir + ritonavir</li> <li>• Fosamprenavir</li> <li>• Fosamprenavir + ritonavir</li> <li>• Saquinavir + ritonavir</li> </ul>	Do not exceed 20 mg atorvastatin daily	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nelfinavir</li> </ul>	Do not exceed 40 mg atorvastatin daily	
			No data available
			Contraindicated
Fluvastatin		No data available	
Lovastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV protease inhibitors</li> <li>• Boceprevir</li> <li>• Telaprevir</li> </ul>	Contraindicated	
Pitavastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir ± ritonavir</li> <li>• Darunavir + ritonavir</li> <li>• Lopinavir + ritonavir</li> </ul>	No dose limitations	
Pravastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Darunavir + ritonavir</li> <li>• Lopinavir + ritonavir</li> </ul>	No dose limitations	
Rosuvastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atazanavir ± ritonavir</li> <li>• Lopinavir + ritonavir</li> </ul>	Limit rosuvastatin dose to 10 mg once daily	
Simvastatin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HIV protease inhibitors</li> <li>• Boceprevir</li> <li>• Telaprevir</li> </ul>	Contraindicated	

HIV=human immunodeficiency virus

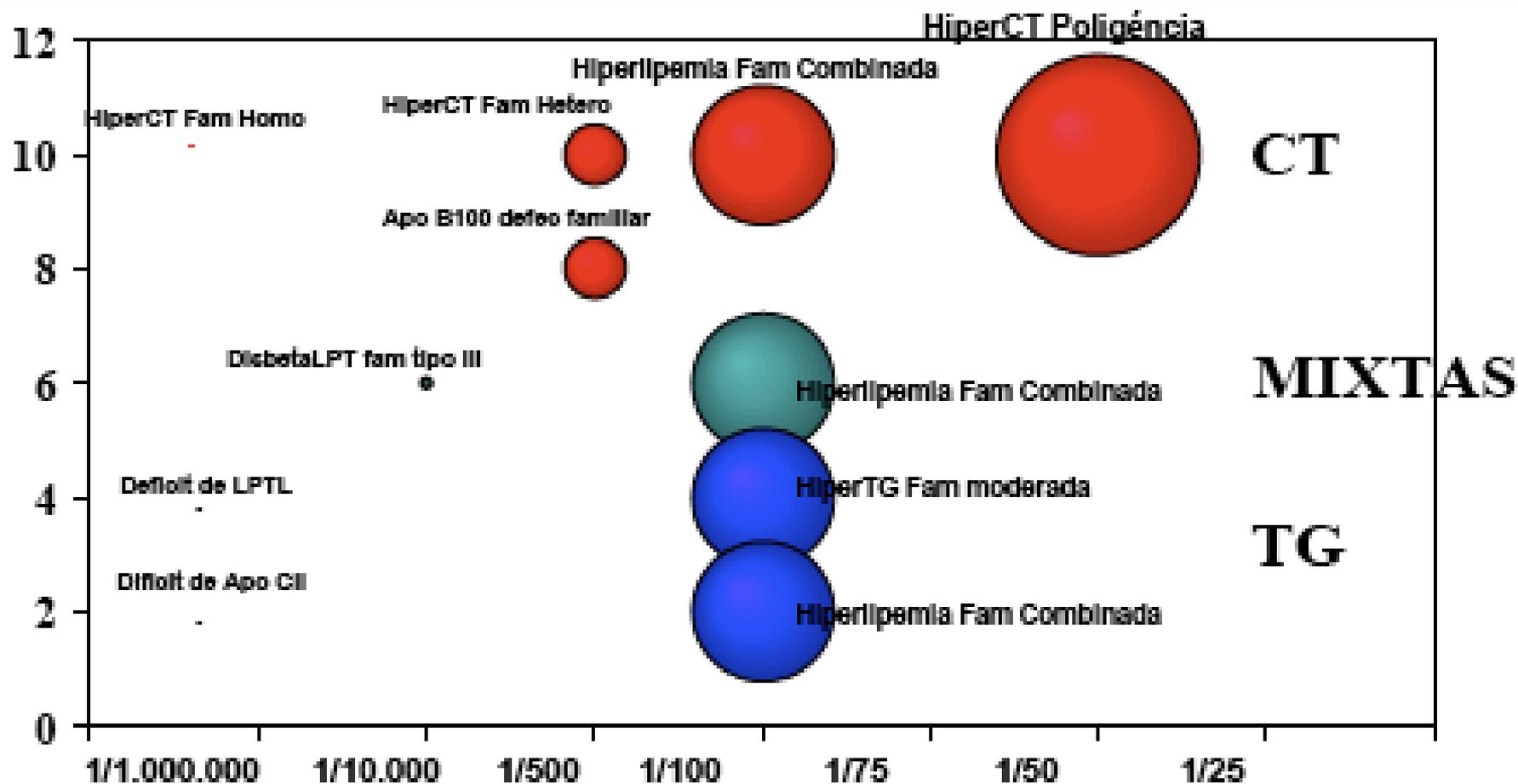


**MANEJO DE  
HIPOLIPEMIANTE**

# OBJETIVOS

- Conocer su mecanismo de acción
- Conocer sus indicaciones
- Conocer sus posibles interacciones
- Conocer su posología correcta
- Aprender a evitar riesgo de EAs

# TIPOS DE HIPERLIPEMIAS 1ª



## FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

ESTATINAS	DOSIS Mg/día	FIBRATOS	DOSIS Mg/día	RESINAS	DOSIS	OTROS	DOSIS Mg/día
Lovastatina	20-80	Gemfibrozilo	900-1200	Colestira- mina	4g/8- 12 h	Ezetimiba	10
Pravastatina	10-40	Bezafibrato	200-600	Colestipol	5g/12 -24 h	<del>Ác. Nicotínico</del>	1-2 g/d
Fluvastatina	20-80	Fenofibrato	250-300			Omega-3	1 a 4 g/d
Simvastatina	10-80						
Atorvastatina	10-80						
Rosuvastatina	5-40						
Pitavastatina	2-4						

Anti-PCSK9: Evolocumab y Alirocumab

# ESTATINAS

- **EFFECTOS:**

- □ COLESTEROL EN SANGRE.
- □ SÍNTESIS DE LDL.
- □ N° RECEPTORES PARA LDL.
- □ APO. B, □ APO. A1 Y A2.

- **FARMACOCINÉTICA:**

- ABSORCIÓN ORAL.
- BD. SISTÉMICA REDUCIDA POR MET. 1<sup>er</sup> PASO □ DERIV. ACTIVOS <sup>®</sup> HIDROXILADOS (CIT. P-450).

- **REACCIONES ADVERSAS:**

- **BIEN TOLERADOS.**
- TTNOS. G.I. (nausea, dolor abdominal...).
- S.N.C. (fatiga, cefalea, insomnio).
- EXANTEMA.
- □ DE LA CPK Y TRANSAMINASAS.
- MIOPATIAS □ RABDOMIOLISIS.
- HEPATITIS.
- ANGIOEDEMA.

# FIBRATOS

- **MECANISMO DE ACCIÓN:**

- □ LIPOPROTEIN LIPASA
- □ CATABOLISMO DE LAS LIPOPROTEINAS RICAS EN TG. (□ VLDL, IDL, LDL, □ HDL).
- □ ELIM. BILIAR DEL COLESTEROL.
- URICOSÚRICOS.

- **FARMACOCINÉTICA:**

- Bd. PRÓXIMA AL 100%.
- UNIÓN A P.P. ELEVADA (album.).
- ELIMINACIÓN BILIAR Y RENAL.

- **REACCIONES ADVERSAS:**

- G.I. (dolor abdominal, nausea, diarrea).
- EXANTEMA.
- ALOPECIA.
- □ PESO.
- VISIÓN BORROSA.
- IMPOTENCIA.
- LEUCOPENIA Y ANEMIA.
- POTENCIAL LITÓGENO.
- MIOSITIS □ RABDOMIOLISIS.
- MIOGLOBURIA E INSUF. RENAL.

# RESINAS

- **MECANISMO DE ACCIÓN:**

- □ Ac. BILIARES Y COLESTEROL.
- □ N° RECEPTORES A LA LDL.
- □ HMG-CoA-R.
- □ MET. DEL COLESTEROL ENDOG.
- **COLESTIRAMINA: Baja la HbA1c 0.5-1%**

- **FARMACOCINÉTICA:**

- NO SE ABSORBE POR VIA ORAL.
- NO SE AFECTAN POR LOS ENZIMAS INTESTINALES.
- SE ELIMINAN POR HECES.

- **REACCIONES ADVERSAS:**

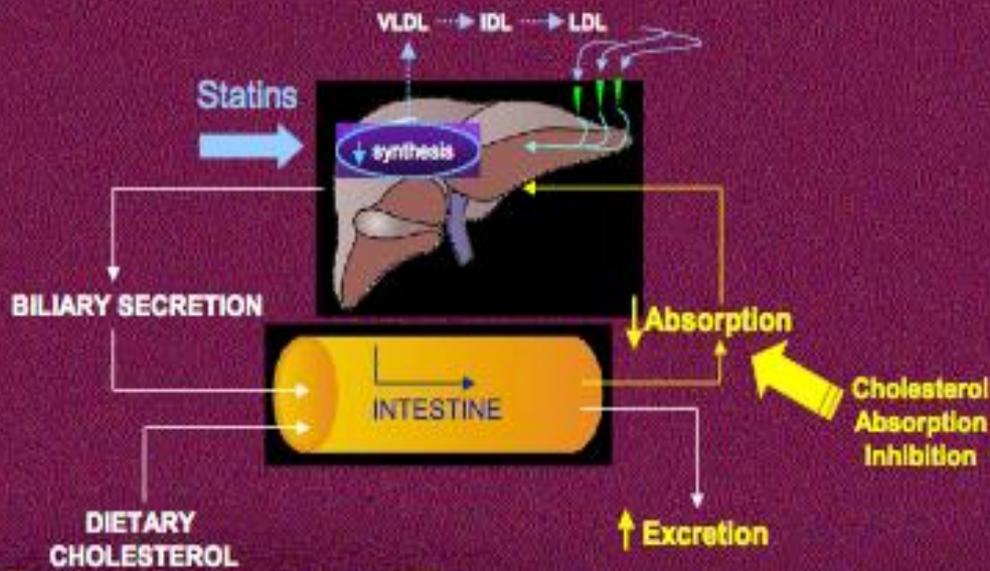
- Poco frecuentes: *G.I. (alteran el sentido del gusto, dolor abdominal, dispepsia, estreñimiento, esteatorrea, flatulencia).*
- Muy raros: □ FOSFATASAS ALCALINAS Y TRANSAMINASAS (transitorio). ACIDOSIS HIPERCLORÉMICA.
- Pueden ALTERAR LA ABSORCIÓN DE:
  - VIT. LIPOSOLUBLES.
  - SALES DE HIERRO.
  - ALGUNOS FÁRMACOS (clorotiazida, fenobarbital, fenilbutazona, anticoagulantes orales, tiroxina, digitálicos).

# NICOTÍNICO

- **MEC. ACCIÓN DESCONOCIDO.**
- **EFECTOS FARMACOLÓGICOS:**
  - □ LIPOLISIS EN EL TEJ. ADIPOSO.
  - □ ESTERIFICACIÓN DE LOS T.G. EN EL HÍGADO.
  - □ ACTIVIDAD DE LA LIPOPROTEIN-LIPASA Y EL ACLARAMIENTO DE LAS VLDL.
  - □ INCORPORACIÓN DE a.a. A LAS APO. DE LAS VLDL.
  - □ TG. Y COLESTEROL UNIDO A LAS LDL.
- **REACCIONES ADVERSAS:**
  - VASODILATACIÓN CUTÁNEA.
  - PRURITO.
  - G.I. (nauseas, vómitos, diarrea, dispepsia, úlcera).
  - HIPERPIGMENTACIÓN.
  - ACANTOSIS NIGRICANS.
  - ALTERACIONES HEPÁTICAS REVERSIBLES.
  - HIPERGLUCEMIA.
  - HIPERURICEMIA.

# EZETIMIBA

## Cholesterol Absorption Inhibition For Broader Lipid Control



- **REACCIONES ADVERSAS:**
  - G.I. (nauseas, vómitos, diarrea, dispepsia).
  - Elevación de transaminasas.
  - Elevación de CPK.
  - Miopatía.
  - Cefalea.

# Eficacia estatinas

Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Pitavastatina	Rosuvastatina	Disminución CT (%)	Disminución c-LDL (%)
20	20	40	10	-	-	-	17-27	27-30
40	40	80	20	10	1	-	22-27	36-39
80			40	20	2	5	28-32	43-45
			80	40	4	10	33-37	50-52
				80		20	38-42	53-55
						40	40-46	63
8-9	10-12	7-8	10-12	6-8	8-12	12-14	<b>Aumento c-HDL (%)<sup>‡</sup></b>	

Adaptado de A. García-Ríos, et al. Rev Esp Cardiol 2011

# Eficacia otros hipolipemiantes

- **EZETIMIBA:**

LDL 18% ↓  
↑ HDL 3%  
TGs 5% ↓

- **NIACINA/LAROPIPRANT:**

LDL 25% ↓  
↑ HDL 35%  
TGs 50% ↓

- **FIBRATOS:**

LDL 15% ↓  
↑ HDL 20%  
TGs 50% ↓

- **RESINAS:**

LDL 30% ↓  
↑ HDL 5%  
TGs 0% ↑

- **Omega-3:**

LDL 10% ↓  
↑ HDL 8%  
TGs 45% ↓

# HIPERCOLESTEROLEMIA PURA

**ESTATINAS**

Objetivos:

COL. TOTAL

C-LDL

**EZETIMIBA**

**NIACINA/LARO**

**RESINAS**

# HIPERTRIGLICERIDEMIA PURA

**FIBRATOS**

Objetivos:

TRIGLICÉRIDOS

C-HDL

**OMEGA-3**

**NIACINA/LARO**

**ESTATINAS**

# HIPERLIPEMIA MIXTA

Objetivos:

C-LDL

TRIGLICÉRIDOS

C-HDL

**ESTATINAS**

**FIBRATOS**

**OMEGA-3**

# HIPERLIPEMIA MIXTA

## Objetivos:

C-LDL

TRIGLICÉRIDOS

C-HDL

**ESTATINAS**

**OMEGA-3**

**NIACINA/LARO**

# HIPERLIPEMIA MIXTA

Objetivos:

C-LDL

TRIGLICÉRIDOS

C-HDL

**ESTATINAS**

**NIACINA/LARO**

# HIPERLIPEMIA MIXTA

Intolerancia a  
estatinas

Objetivos:

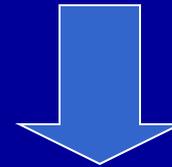
C-LDL

TRIGLICÉRIDOS

C-HDL

FIBRATOS

OMEGA-3



NIACINA/LARO

# HIPERLIPEMIA MIXTA

## Objetivos:

C-LDL

TRIGLICÉRIDOS

C-HDL

Intolerancia a  
estatinas

**FIBRATOS**

**EZETIMIBA**

**OMEGA-3**

**NIACINA/LARO**

# POSOLOGÍA

OMEGA-3

FIBR

ROS

ROS

PITA

ATO

PRA

FLU

LOV

SIM

ROS

RESI



EZE



EZE

FIBR



EZE

NIA/LP

# Anti-PCSK9: Indicaciones

- Consenso de la SEA 2016

# COSTE - EFICACIA

LDL paciente		Riesgo muy alto: c-LDL < 70 mg/dL		LDL		Riesgo alto: c-LDL < 100 mg/dL		LDL		Riesgo moderado: c-LDL < 130 mg/dL		LDL		Riesgo bajo: c-LDL < 160 mg/dL	
mmol/L	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco	mg/L	% ↓ c-LDL	Fármaco
7,8	300	77,0	Rosuvastatina 40	300	67,0	Rosuvastatina 20	300	57,0	Simvastatina 40	300	47,0	Rosuvastatina 20	300	47,0	Rosuvastatina 20
7,6	295	76,6	+ Ezetimiba	295	66,4	+ Ezetimiba	295	56,3	+ Ezetimiba	295	46,1		295	46,1	
7,5	290	76,2		290	65,9	Rosuvastatina 10	290	55,5		290	45,2	Rosuvastatina 10	290	45,2	Rosuvastatina 10
7,4	285	75,8		285	65,3	+ Ezetimiba	285	54,7	Atorvastatina 80	285	44,2		285	44,2	
7,2	280	75,4		280	64,6		280	53,9		280	43,2		280	43,2	
7,1	275	74,9	Atorvastatina 80	275	64,0		275	53,1		275	42,2		275	42,2	
7,0	270	74,4	+ Ezetimiba	270	63,3		270	52,2		270	41,1	Simvastatina 80	270	41,1	Simvastatina 80
6,9	265	74,0		265	62,6		265	51,3	Rosuvastatina 20	265	40,0		265	40,0	
6,7	260	73,5		260	61,9	Simvastatina 80	260	50,4		260	38,8		260	38,8	
6,6	255	72,9		255	61,2	+ Ezetimiba	255	49,4		255	37,6		255	37,6	
6,6	254	72,8		254	61,0		254	49,2		254	37,4		254	37,4	
6,5	250	72,4		250	60,4		250	48,4		250	36,4	Simvastatina 40	250	36,4	Simvastatina 40
6,3	245	71,8		245	59,6		245	47,3		245	35,1		245	35,1	
6,2	240	71,3		240	58,8		240	46,3		240	33,8		240	33,8	
6,2	239	71,1		239	58,6		239	46,0	Rosuvastatina 10	239	33,5		239	33,5	
6,1	235	70,6		235	57,9		235	45,1		235	32,3	Simvastatina 20	235	32,3	Simvastatina 20
5,9	230	70,0	Rosuvastatina 20	230	57,0	Simvastatina 40	230	43,9		230	30,9		230	30,9	
5,8	225	69,3	+ Ezetimiba	225	56,0	+ Ezetimiba	225	42,7		225	29,3		225	29,3	
5,7	220	68,6		220	55,0	Atorvastatina 80	220	41,4	Simvastatina 80	220	27,7		220	27,7	
5,7	219	68,5		219	54,8		219	41,1		219	27,4		219	27,4	
5,6	218	68,3		218	54,6		218	40,8		218	27,1		218	27,1	
5,6	215	67,9		215	54,0		215	40,0		215	26,0	Simvastatina 10	215	26,0	Simvastatina 10
5,5	211	67,3		211	53,1		211	38,9		211	24,6		211	24,6	
5,4	210	67,1		210	52,9		210	38,6		210	24,3		210	24,3	
5,3	205	66,3		205	51,7	Rosuvastatina 20	205	37,1		205	22,4		205	22,4	
5,2	200	65,5	Rosuvastatina 10	200	50,5		200	35,5	Simvastatina 40	200	20,5		200	20,5	
5,0	195	64,6	+ Ezetimiba	195	49,2		195	33,8		195	18,5		195	18,5	
4,9	190	63,7		190	47,9		190	32,1	Simvastatina 20	190	16,3		190	16,3	
4,8	185	62,7		185	46,5		185	30,3		185	14,1		185	14,1	
4,8	184	62,5		184	46,2		184	29,9		184	13,6		184	13,6	
4,7	183	62,3		183	45,9	Rosuvastatina 10	183	29,5		183	13,1		183	13,1	
4,7	180	61,7	Simvastatina 80	180	45,0		180	28,3		180	11,7		180	11,7	
4,6	177	61,0	+ Ezetimiba	177	44,1		177	27,1		177	10,2		177	10,2	
4,6	176	60,8		176	43,8		176	26,7	Simvastatina 10	176	9,7		176	9,7	
4,5	175	60,6		175	43,4		175	26,3		175	9,1		175	9,1	
4,4	170	59,4		170	41,8	Simvastatina 80	170	24,1		170	6,5		170	6,5	
4,3	165	58,2		165	40,0		165	21,8		165	3,6		165	3,6	
4,1	160	56,9	Simvastatina 40	160	38,1		160	19,4		160	0,6		160	0,6	
4,0	155	55,5	+ Ezetimiba	155	36,1	Simvastatina 40	155	16,8		155	16,8		155	16,8	
3,9	150	54,0	Atorvastatina 80	150	34,0		150	14,0		150	14,0		150	14,0	
3,7	145	52,4		145	31,7	Simvastatina 20	145	11,0		145	11,0		145	11,0	
3,6	140	50,7	Rosuvastatina 20	140	29,3		140	7,9		140	7,9		140	7,9	
3,5	135	48,9		135	26,7	Simvastatina 10	135	4,4		135	4,4		135	4,4	
3,4	130	46,9		130	23,8		130	0,8		130	0,8		130	0,8	
3,2	125	44,8	Rosuvastatina 10	125	20,8		125			125			125		
3,1	120	42,5		120	17,5		120			120			120		
3,0	115	40,0	Simvastatina 80	115	13,9		115			115			115		
2,8	110	37,3		110	10,0		110			110			110		
2,7	105	34,3	Simvastatina 40	105	5,7		105			105			105		
2,6	100	31,0	Simvastatina 20	100	1,0		100			100			100		
2,5	95	27,4													
2,2	85	18,8	Simvastatina 10												
2,1	80	13,8													
1,9	75	8,0													
1,8	70	1,4													



GRACIAS POR  
SU ATENCIÓN