

# Tratamiento de las dislipemias

Tipo de dislipemia	Fármaco de elección		
	1ª opción	2ª opción	3ª opción
<b>Hipercolesterolemia no severa</b> · Aumento de LDL · TG < 200mg/dL	<b>Simvastatina</b>  <b>Pravastatina</b> Si hay riesgo de interacciones con otros medicamentos del paciente	<b>Atorvastatina</b> Si no se alcanza el objetivo terapéutico con la primera opción de tratamiento	<b>Ezetimiba</b> Asociada o no con estatinas en caso de no alcanzar el objetivo terapéutico con éstas o <b>Colestiramina + Estatina</b>
<b>Hipercolesterolemia severa</b> · Aumento de LDL superior en un 40% al LDL objetivo, tras 6 meses de medidas higiénico-dietéticas · TG < 200mg/dL	<b>Atorvastatina</b>	<b>Ezetimiba</b> Asociada o no con estatinas en caso de no alcanzar el objetivo terapéutico con éstas o <b>Colestiramina + Estatina</b>	
<b>Hipercolesterolemia en niños o embarazadas</b> · Aumento de LDL · TG < 200mg/dL	<b>Colestiramina</b>		
<b>Dislipemia mixta con predominio de hipercolesterolemia</b> · Aumento de LDL · Aumento de TG (200-400 mg/dL) y/o disminución de HDL	<b>Simvastatina</b>	<b>Gemfibrozilo</b>	<b>Fenofibrato + Estatina</b>  o <b>Gemfibrozilo + Colestiramina</b>
	<b>Pravastatina</b> Si hay riesgo de interacciones con otros medicamentos del paciente		
	<b>Atorvastatina</b> Si hay hipercolesterolemia severa		
<b>Dislipemia mixta con predominio de hipertrigliceridemia</b> · Aumento de LDL · Aumento de TG (> 400 mg/dL) y/o disminución de HDL	<b>Gemfibrozilo</b>	<b>Simvastatina</b>	<b>Fenofibrato + Estatina</b>
		<b>Pravastatina</b> Si hay riesgo de interacciones con otros medicamentos del paciente	
		<b>Atorvastatina</b> Si hay hipercolesterolemia severa	
<b>Hipertrigliceridemia</b> · TG > 500mg/dL	<b>Gemfibrozilo</b>		

En **prevención secundaria**, el tratamiento farmacológico de los pacientes hipercolesterolémicos es obligado.

En **prevención primaria**, por el contrario, es imprescindible calcular el riesgo cardiovascular, ya que únicamente obtienen beneficio de la terapia farmacológica aquellos pacientes hipercolesterolémicos con riesgo moderado o alto.



---

---

Este documento es un resumen de otro más completo, que se encuentra disponible en el portal farmacoterapéutico del Servicio de Salud de las Islas Baleares [www.elcomprimido.com](http://www.elcomprimido.com).

---

---

**Coordinación:**

Cecilia Calvo Pita. Servicio de Salud de las Islas Baleares.

Montserrat Vilanova Boltó. Servicio de Farmacia del Hospital Son Llàtzer.

---

**Revisores:**

Antoni Ballester Camps. Centro de Salud Arquitecte Bennàssar.

Francisco Campoamor Landín. Servicio de Farmacia del Hospital Son Dureta.

Josep Estelrich Bennàssar. Gerencia de Atención Primaria de Mallorca.

Francisca Fiol Gelabert. Centro de Salud Son Serra.

Jordi Guerrero González. Servicio de Medicina Interna del Hospital Mateu Orfila.

Nora Izko Gartzía. Farmacéutica de Atención Primaria de Mallorca.

Joan Martínez Tur. Servicio de Cardiología del Hospital Can Misses.

Lluís Masmiquel Comas. Servicio de Endocrinología del Hospital Son Llàtzer.

Santiago Mairata Bosch. Centro de Salud Martí Serra.

Carmen Parga Menéndez-Manjón. Servicio de Medicina Interna del Hospital de Manacor.

Carmen Pata Iglesias. Farmacéutica de Atención Primaria de Ibiza-Formentera.

Vicente Pereg Macazaga. Servicio de Endocrinología del Hospital Son Dureta.

Fernando Rigo Carratalà. Centro de Salud Sant Agustí.

Tomás Ripoll Vera. Servicio de Cardiología del Hospital Son Llàtzer.

Tomás Rodríguez Ruiz. Centro de Salud Son Ferriol.

Carmen Santos Bernabeu. Centro de Salud Sant Antoni.

Rafael Torres García. Farmacéutico de Atención Primaria de Ibiza-Formentera.

---

**Apoyo administrativo:**

Cristina Hernanz Urraca. Servicio de Salud de las Islas Baleares.

**Coordinación de la Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares:**

Dirección Asistencial. Servicio de Salud de las Islas Baleares.

---

Fecha de la última revisión: Noviembre de 2007.

Servicio de Salud de las Islas Baleares.

---

En este capítulo de la **Guía Farmacoterapéutica interniveles de las Islas Baleares** se pretende realizar una selección de medicamentos hipolipemiantes y definir su lugar en la terapéutica de las dislipemias, siguiendo criterios de evidencia científica y de eficiencia.

---

Los criterios de selección que se han adoptado son: **eficacia** y **seguridad** (criterios primarios), y **adecuación** y **coste** (criterios secundarios).

Los criterios primarios, deben valorarse en su conjunto, analizando el balance beneficio/riesgo del medicamento. Si en una indicación clínica este balance es más favorable para un determinado medicamento, éste es el de elección, independientemente de los criterios secundarios.

Si la superioridad en el balance beneficio/riesgo no está clara, se pasa a valorar los criterios secundarios, teniendo presente que las mejoras en adecuación deben tener relevancia clínica para ser consideradas como un valor añadido del medicamento. Si la adecuación de ambas alternativas es similar, se elige el medicamento de menor coste para el sistema sanitario, teniendo en cuenta que, a igualdad en los demás criterios, en la sanidad pública deben priorizarse las opciones más eficientes.

Una vez seleccionados los medicamentos, se posicionan en terapéutica, mediante algoritmos de decisión que determinen el medicamento de

elección en cada situación particular: en caso de contraindicación, en determinados subgrupos de pacientes, en caso de intolerancia al tratamiento, en segundas líneas de tratamiento...

**Las recomendaciones encaminadas a determinar el riesgo cardiovascular (o, en su caso, riesgo coronario) de los pacientes, los criterios diagnósticos para decidir cuándo nos encontramos ante una alteración patológica de las concentraciones de lípidos plasmáticos, y los criterios para iniciar tratamiento hipolipemiante se asumen de la Guía Clínica número 3 de Atención Primaria de Mallorca: ‘riesgo cardiovascular’.**

## Introducción

Dislipemia es cualquier alteración de la concentración de los lípidos plasmáticos (colesterol y triglicéridos). La importancia de su abordaje terapéutico radica en que las dislipemias son uno de los factores que favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular constituye en la actualidad la principal causa de muerte en nuestro país. Comprende la enfermedad coronaria, la enfermedad cerebrovascular y la enfermedad arterial periférica. Las principales situaciones que contribuyen a su desarrollo son la hipertensión, el hábito tabáquico, la diabetes mellitus, la edad avanzada y las alteraciones de los lípidos plasmáticos (LDL y colesterol total elevados y HDL bajo).

Es, por tanto, fundamental un buen control del paciente dislipémico, en particular del paciente hipercolesterolémico, puesto que se ha establecido que las alteraciones de las concentraciones de colesterol plasmático son un factor de riesgo cardiovascular más determinante que las alteraciones de las concentraciones de triglicéridos. La hipertrigliceridemia severa presenta, no obstante, el riesgo de desarrollo de pancreatitis aguda.

### ¿Cuándo debemos hablar de dislipemia?

Para el manejo diagnóstico del paciente dislipémico se deben emplear básicamente cuatro parámetros clínicos: la concentración plasmática de colesterol total (CT), la concentración plasmática de LDL colesterol (LDL), la concentración plasmática de HDL colesterol (HDL) y la concentración plasmática de triglicéridos (TG).

Los valores de concentración plasmática de colesterol y triglicéridos para los que se considera que el paciente presenta hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia dependerán de si el paciente tiene o no antecedentes de eventos cardiovasculares previos, es decir, de si nos encontramos ante una situación de **prevención primaria** (pacientes que no han sufrido ningún tipo de evento cardiovascular) o de **prevención**

**secundaria** de la enfermedad cardiovascular (pacientes que sí han sufrido un accidente cardiovascular o con enfermedad establecida).

#### Diagnóstico de hipercolesterolemia (Guía de riesgo cardiovascular de GAP Mallorca)

Prevención primaria	CT $\geq$ 250 ó LDL $\geq$ 130
Prevención secundaria	CT $\geq$ 200 ó LDL $\geq$ 100

#### Diagnóstico de hipertrigliceridemia (Guía de riesgo cardiovascular de GAP Mallorca)

Prevención primaria	TG $\geq$ 200
Prevención secundaria	TG $\geq$ 150

## Determinación del riesgo cardiovascular

La finalidad última del tratamiento hipolipemiente no es la disminución de los niveles elevados de lípidos, sino la reducción de la mortalidad y morbilidad cardiovascular, por lo que en el plan terapéutico del paciente se debe contemplar también la reducción de los otros factores de riesgo que presente, tanto a través de medidas modificadoras del estilo de vida como empleando tratamiento farmacológico (antihipertensivos, antidiabéticos,...).

La herramienta que permite el abordaje integral de la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular es la estratificación del riesgo vascular del paciente, mediante las tablas de riesgo. Lo ideal sería poder cuantificar el riesgo cardiovascular global, que predice el desarrollo tanto de eventos coronarios como de eventos cerebrovasculares y arteriales periféricos. Las tablas adoptadas por la Guía de Riesgo Vascular de GAP Mallorca (REGICOR) no lo determinan y solamente predicen el riesgo de muerte de origen coronario, aunque se debe tener presente que el riesgo cardiovascular global se correlaciona bien con el riesgo coronario (se asume que un riesgo coronario a los 10 años de un 15% es equivalente a un 20% de riesgo cardiovascular).

Las **tablas REGICOR** miden el **riesgo coronario global** del paciente a los 10 años y establecen las siguientes categorías de riesgo: **riesgo bajo** < 10%; **riesgo moderado** entre el 10 y el 19%; **riesgo alto**  $\geq$  20%. Contemplan unas tablas independientes para pacientes diabéticos, quienes presentan un riesgo mayor que los no diabéticos

en iguales condiciones, de modo que evitan catalogar a todos los pacientes diabéticos como de alto riesgo cardiovascular.

Existen pacientes con dislipemias en los que no es necesario calcular el riesgo cardiovascular, ya que por la patología que presentan pueden considerarse “per se” de alto riesgo: pacientes con una hiperlipidemia familiar altamente aterogénica (hipercolesterolemia familiar monogénica, hiperlipidemia familiar combinada y disbetalipoproteinemia) y pacientes con colesterol total > 320 mg/dL o LDL > 240 mg/dL.

---

## 1. Abordaje terapéutico de las diferentes dislipemias

---

### Hipercolesterolemia

Como ya se ha comentado, la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular, aunque debe considerarse siempre dentro del cómputo global del riesgo del paciente.

Los pacientes que hayan sufrido un accidente cardiovascular previo y que presenten cifras de LDL  $\geq$  130 mg/dL deben recibir tratamiento farmacológico. También aquellos con valores inferiores a estos pero superiores a los 100 mg/dL y que no consigan una reducción de la concentración de LDL tras tres meses de medidas higiénico-dietéticas.

En pacientes hipercolesterolémicos sin historia de enfermedad cardiovascular, la Guía de riesgo vascular de GAP Mallorca establece como punto de corte a partir del cual estaría indicada la intervención farmacológica un **riesgo coronario a diez años superior al 10%**, siempre y cuando las medidas de modificación de estilo de vida instauradas durante seis meses no resulten efectivas.

*• Es imprescindible calcular el riesgo cardiovascular de los pacientes hipercolesterolémicos en prevención primaria, ya que únicamente obtienen beneficio de la terapia farmacológica aquellos pacientes con riesgo moderado o alto.*

### Hipertrigliceridemia

Las hipertrigliceridemias suelen asociarse a obesidad, sedentarismo o abuso de alcohol, por lo que el tratamiento etiológico, junto con una

modificación de los hábitos dietéticos, hace que la terapia farmacológica sea necesaria en pocas ocasiones. De este modo, deben emplearse fármacos sólo cuando las concentraciones plasmáticas de triglicéridos alcancen los 500 mg/dL, cifra que no se debe superar pues comporta un riesgo elevado de desarrollo de pancreatitis.

## Dislipemias mixtas

Las dislipemias mixtas se tratarán en función del lípido elevado que predomine, aunque si existe un incremento moderado tanto de colesterol como de triglicéridos (TG < 400 mg/dL), se tratará en función de la elevación del colesterol (fundamentalmente de la elevación los valores de LDL colesterol). Si no se alcanzaran los objetivos con un solo medicamento, se pueden asociar varios, con distintos mecanismos de acción.

---

## 2. Tratamiento farmacológico: fármacos hipolipemiantes

---

Los fármacos hipolipemiantes disponibles en la actualidad se clasifican en función de su capacidad de reducir preferentemente las concentraciones plasmáticas de colesterol o triglicéridos:

- **Fármacos reductores del colesterol:** estatinas, resinas, ezetimiba.
- **Fármacos reductores de los triglicéridos:** fibratos, ácidos grasos omega 3.

---

### 2.1 Fármacos reductores del colesterol

---

#### Selección del grupo farmacológico

De los fármacos reductores de colesterol, las **estatinas** son las que presentan evidencias más sólidas de eficacia, ya que con ellas se han realizado ensayos clínicos con una duración de entre tres y cinco años y de gran tamaño muestral, en los que demuestran reducir la mortalidad cardiovascular o total en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Su perfil de efectos adversos también es el más favorable, siendo éstos en general leves y con una baja incidencia, salvo en lo que respecta a las toxicidades hepática y muscular. La posología de las estatinas, de una administra

ción diaria, favorece la adherencia al tratamiento, aunque a pesar de esta característica se sabe que el incumplimiento es elevado. Están contraindicadas en el embarazo y la lactancia.

Ninguna **resina** ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular o total. Únicamente colestiramina ha demostrado reducir la morbimortalidad coronaria. Son, además, fármacos en general mal tolerados, debido a sus frecuentes efectos adversos gastrointestinales, y presentan el inconveniente de la necesidad de varias administraciones al día. Estas características dificultan enormemente la adherencia al tratamiento.

La ventaja de las resinas es su nula absorción en el tubo digestivo y por ello se pueden emplear con seguridad en niños, mujeres embarazadas y en el período de lactancia.

**Ezetimiba** es un fármaco reciente del que no existe por el momento ningún ensayo clínico que demuestre eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular y que únicamente ha demostrado eficacia en la reducción de las concentraciones plasmáticas de colesterol. Dado que lleva poco tiempo en el mercado, se desconoce su perfil de seguridad a largo plazo.

*• Las estatinas son los fármacos de elección en la hipercolesterolemia, tanto en prevención primaria como secundaria, ya que han demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular y total en*

*pacientes que ya han sufrido un evento coronario (prevención secundaria), y la disminución de los accidentes coronarios en pacientes de alto riesgo sin historia de coronariopatía (prevención primaria).*

*• Las resinas, debido a su peor balance beneficio/riesgo, quedan relegadas a la asociación con estatinas, cuando se considere oportuno, o bien en monoterapia cuando éstas no se toleren o estén contraindicadas, como en el caso de embarazadas o en niños menores de diez años con hipercolesterolemia familiar.*

*• Ezetimiba no ha demostrado por el momento reducir la morbimortalidad cardiovascular, al contrario que estatinas y resinas. Por este motivo sólo debe utilizarse como tercera línea en el tratamiento de la hipercolesterolemia, sola o asociada a estatinas.*

## Selección dentro del grupo de las Estatinas

En nuestro país se encuentran disponibles en este momento cinco estatinas: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina y atorvastatina.

Se asume que todas las estatinas presentan la misma capacidad de reducir el LDL plasmático cuando se emplean a dosis equipotentes. Los porcentajes de reducción de LDL se muestran en la siguiente tabla:

Porcentaje de reducción del LDL plasmático con las diferentes estatinas y dosis diarias.

	Dosis diaria				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
<b>Lovastatina</b>		21	29	37	45
<b>Simvastatina</b>	23	27	32	37	42
<b>Pravastatina</b>	15	20	24	29	33
<b>Fluvastatina</b>	10	15	21	27	33
<b>Atorvastatina</b>	31	37	43	49	55

Las casillas con un círculo muestran las dosis de estatina que consiguen una reducción de LDL superior al 40%.

Como se puede observar, atorvastatina es la estatina capaz de reducir en mayor medida las concentraciones de LDL (reducción de LDL en más de un 40% a partir de una dosis de 20 mg diarios) a dosis terapéuticas. Se dice entonces que es la estatina más “potente”. Es importante señalar, no obstante, que para las estatinas **no se ha demostrado que una mayor “potencia” implique mayor eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular.**

Para evaluar la eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular se han realizado grandes ensayos clínicos (de varios años de seguimiento y con un elevado número de sujetos) con las diferentes estatinas **frente a placebo**, en prevención primaria y prevención secundaria. No se han realizado ensayos comparativos entre diferentes estatinas.

En prevención primaria, únicamente pravastatina ha demostrado reducir la mortalidad cardiovascular: en el ensayo WOSCOPS, que incluía varones con una edad inferior a los 65 años tratados durante cinco años con 40 mg diarios del fármaco. Los beneficios de pravastatina se mantuvieron diez años más en una extensión del estudio.

En prevención secundaria se ha visto que las estatinas reducen el riesgo de IAM, ictus y muerte, independientemente de la edad de los pacientes, de su sexo y de la presencia o no de diabetes. Sólo pravastatina (ensayo LIPID) y simvastatina (ensayos HPS y 4S) han demostrado reducir la mortalidad total.

En el ensayo LIPID, pravastatina a dosis de 40 mg diarios, consiguió reducir tanto la mortalidad coronaria como la mortalidad total a los seis años, en pacientes con edad inferior a los 75 años, con enfermedad coronaria y un amplio rango de niveles de colesterol.

En el ensayo 4S, simvastatina a dosis de 20-40 mg diarios durante 5,4 años redujo el riesgo de mortalidad por todas las causas, la mortalidad coronaria y la mortalidad cardiovascular en pacientes con cardiopatía (IAM o angina estable previos) y con niveles plasmáticos elevados de colesterol total. El seguimiento de los sujetos del estudio se mantuvo durante 10 años, observándose la continuidad en el tiempo del efecto beneficioso del tratamiento.

Por otra parte, en el ensayo HPS, el más grande realizado hasta la fecha con estatinas, se evaluó el tratamiento con 40 mg diarios de simvastatina en pacientes de alto riesgo: con enfermedad cardiovascular previa (el 86% en prevención secundaria), diabéticos o con otro tipo de enfermedad arterial oclusiva. Los sujetos presentaban edades comprendidas entre los 40-80 años (incluidas mujeres) y valores de colesterol total superior a 135 mg/dL. Simvastatina redujo los eventos cardiovasculares, la mortalidad coronaria y la mortalidad total a los cinco años de tratamiento.

Aunque atorvastatina es la estatina que presenta una mayor “potencia” en la reducción del LDL plasmático, no ha demostrado reducir ni la mortalidad cardiovascular ni la mortalidad total en ningún ensayo clínico en prevención primaria o secundaria.

En lo que respecta a la seguridad, las estatinas son, en general, fármacos bien tolerados y con una incidencia de efectos adversos baja cuando se emplean a las dosis recomendadas. Los más frecuentes son moderados y transitorios: molestias gastrointestinales, dolor de cabeza, insomnio y erupciones cutáneas. Los efectos adversos que, por su gravedad, requieren mayor vigilancia son la miotoxicidad y la toxicidad hepática.

Con los datos actuales, no se puede afirmar que ninguna de las estatinas comercializadas actualmente en nuestro país presente un perfil de efectos adversos más favorable que las otras. Para simvastatina y pravastatina se han publicado resultados de seguridad a los 10 años (4S y WOSCOPS).

Las cinco estatinas se administran en una sola toma al día, en la cena o a la hora de acostarse, ya que el colesterol endógeno se produce mayoritariamente por la noche y es por ello cuando estos fármacos producen un mayor efecto farmacológico; sin embargo se pueden administrar a otra hora del día si ello favorece el cumplimiento terapéutico. Por tanto, ninguna de ellas presenta ventajas en cuanto a la posología.

Pravastatina es la única estatina que no se metaboliza a través del CYP450, lo que la convierte en la opción de uso preferente en pacientes tratados con medicamentos que puedan ocasionar interacciones de relevancia clínica a este nivel.

En cuanto a los aspectos económicos, simvastatina es la estatina de menor coste entre las que aportan mayores evidencias de eficacia, situación favorecida por la existencia de especialidades farmacéuticas genéricas.

• *Por todo lo expuesto, **simvastatina y pravastatina** se consideran de elección en el tratamiento de la hipercolesterolemia, dado que son las dos estatinas que aportan evidencias más robustas en la prevención de la morbimortalidad cardiovascular y porque ninguna otra estatina presenta ventajas relevantes sobre ellas en lo que a seguridad, adecuación y coste se refiere.*

• ***Atorvastatina** tiene un hueco en el tratamiento de las hipercolesterolemias severas o en pacientes seleccionados en los que no podemos conseguir una reducción adecuada de lípidos con las otras estatinas, debido a su mayor capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de LDL, aún teniendo presente que no ha demostrado reducción de la mortalidad total y que su coste de tratamiento es el más elevado del grupo.*

## Selección dentro del grupo de Resinas

Las resinas de intercambio iónico son fármacos que no se absorben a nivel sistémico y actúan impidiendo la reabsorción intestinal de los ácidos biliares, aumentando así la eliminación de colesterol. Se pueden emplear en niños con hipercolesterolemia familiar y en el embarazo, ya que, aunque son categoría C de la FDA, se consideran más seguras que las estatinas. En nuestro país están comercializadas: colestiramina y colestipol.

No se han realizado ensayos clínicos enfrentando una resina a una estatina o a diferentes resinas entre sí. Colestiramina es la única resina que aporta evidencia de eficacia frente a placebo en la reducción de los acontecimientos coronarios en el ensayo LRC-CPPT que incluyó varones de 35-59 años con hipercolesterolemia, tratados con dosis de 24 g diarios durante 7,4 años.

Los principales efectos adversos de las resinas son de tipo gastrointestinal: dispepsia, flatulencia y estreñimiento. Son leves pero bastante frecuentes y pueden dificultar el cumplimiento, por lo que se recomienda la administración del

fármaco en varias tomas al día y con abundante líquido, con el fin de atenuarlos. Dado que interfieren el proceso de absorción intestinal, pueden provocar esteatorrea y déficit de determinados nutrientes: vitamina A, D, E o K, y ácido fólico.

También pueden interactuar con numerosos fármacos a nivel de la absorción intestinal (digoxina, anticoagulantes orales, hormonas tiroideas,...), por lo que se recomienda administrarlas una hora antes o cuatro horas después de cualquier otro medicamento.

Su posología es incómoda, ya que deben administrarse varias veces al día y en tomas separadas de las comidas para evitar la interferencia con la absorción de nutrientes.

No parece haber diferencias entre las diferentes resinas en el perfil de efectos adversos, características de adecuación y coste.

• ***Colestiramina** es la resina seleccionada para la Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares porque es la única que dispone de evidencia de eficacia en la reducción de la morbilidad coronaria y ninguna otra presenta un mejor perfil de seguridad.*

## ¿Selección de ezetimiba?

Ezetimiba fue autorizado en el año 2004 y es el primer fármaco de un nuevo grupo que actúa inhibiendo la absorción intestinal de colesterol mediante un mecanismo aún no bien conocido.

Los datos de eficacia de ezetimiba en el tratamiento de la hipercolesterolemia, tanto en monoterapia como en combinación con estatinas, son insuficientes, ya que sólo hacen referencia a la modificación del perfil lipídico de los pacientes durante un período de tiempo reducido, de seis meses como máximo, muy alejado de la duración media de los grandes ensayos con estatinas, que es de cinco años. En ningún estudio se ha evaluado la reducción de la morbimortalidad por causa cardiovascular.

Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la adición de ezetimiba a una estatina incrementa la capacidad de reducir las concentraciones plasmáticas de LDL, sin que de ello pueda inferirse un mayor beneficio de la asociación en términos de

reducción de eventos cardiovasculares.

En lo referente a los datos de seguridad, ezetimiba fue bien tolerada en los ensayos clínicos, aunque debido a su corta duración se desconocen los efectos a largo plazo del tratamiento con el fármaco. Los efectos adversos más comunes en monoterapia fueron: cefaleas, dolor abdominal y diarrea. Cuando ezetimiba se asoció a una estatina, los efectos adversos aumentaron, además, en los ensayos clínicos se produjo un mayor porcentaje de abandonos, debido a efectos adversos, en los grupos de terapia combinada respecto a los grupos de pacientes tratados sólo con estatinas.

Tras la comercialización, se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y erupción cutánea. También elevaciones de la CPK, mialgias, hepatitis, pancreatitis aguda y trombocitopenia.

Ezetimiba no induce al citocromo P450, por lo que su potencial de interactuar con otros fármacos que se metabolizan por esta vía es bajo.

• *Por lo expuesto, **ezetimiba** deberá emplearse en monoterapia en aquellos pacientes intolerantes a las estatinas o en los que su uso esté contraindicado, o bien asociada a estatinas en aquellos que no alcanzan los niveles adecuados de LDL, tras descartar el incumplimiento terapéutico y de los hábitos higiénico-dietéticos.*

• *Al contrario que ezetimiba, las resinas sí aportan datos de reducción de la morbilidad coronaria, aunque, como contrapartida, presentan una mala tolerancia que puede comprometer el cumplimiento terapéutico. Por este motivo, la priorización de la selección de las resinas sobre ezetimiba debe valorarse para cada paciente individual.*

## 2.2 Fármacos reductores de los triglicéridos

### Selección del grupo farmacológico

Un fibrato, gemfibrozilo, ha demostrado reducir la morbilidad coronaria en dos ensayos clínicos de cinco años de duración. El resto de fibratos

también disponen de ensayos clínicos en los que se miden variables de morbilidad coronaria, aunque su beneficio no se ha demostrado claramente. En general son fármacos bien tolerados y con un perfil de efectos adversos conocido, gracias al tiempo que llevan en el mercado.

Por su parte, los ácidos grasos omega 3 únicamente disponen de ensayos clínicos en hipercolesterolemia en los que se mide la reducción de los valores de triglicéridos plasmáticos: en un ensayo frente a gemfibrozilo resultan menos eficaces en la disminución de la hipertrigliceridemia.

• *En la hipertrigliceridemia el tratamiento inicial debe ser de tipo dietético y, en caso de resultar necesario, la terapia farmacológica debe realizarse con un fibrato.*

### Selección dentro del grupo de Fibratos

En nuestro país están comercializados los siguientes fármacos: gemfibrozilo, fenofibrato y bezafibrato.

Ningún fibrato ha demostrado disminución de la mortalidad coronaria, cardiovascular o total, ni en prevención primaria ni secundaria, y sólo gemfibrozilo ha demostrado reducir la morbilidad coronaria. Así, gemfibrozilo a dosis de 600 mg cada 12 horas durante cinco años redujo los eventos coronarios frente a placebo en el ensayo HHS, realizado en varones menores de 55 años hipercolesterolémicos y sin enfermedad cardiovascular, y en el ensayo VA-HIT, en varones de más de 75 años con historia de enfermedad coronaria.

Fenofibrato y bezafibrato no han logrado demostrar un beneficio claro frente a placebo en la reducción de la morbimortalidad coronaria en los ensayos FIELD y BIP, respectivamente.

Los fibratos son fármacos bien tolerados en general. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo digestivo: dolor abdominal, dispepsia, náuseas. Sin embargo, pueden aumentar las enzimas hepáticas y provocar toxicidad muscular, al igual que las estatinas. Resulta

particularmente importante la interacción de gemfibrozilo con estatinas, que implica un elevado riesgo de rabiomíolisis, lo que le convierte en el fibrato menos seguro del grupo empleado en asociación.

En función de la dosis del fármaco, pueden ser necesarias más de una administración al día, salvo en el caso de fenofibrato.

- **Gemfibrozilo** es el fibrato seleccionado para la *Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares*, principalmente en el tratamiento en monoterapia de la hipertrigliceridemia, ya que es el que posee mayor evidencia de eficacia en la reducción de accidentes coronarios.

- Sin embargo, gemfibrozilo presenta el inconveniente del elevado riesgo de desarrollar rabiomíolisis cuando se emplea asociado a estatinas, motivo por el que no se recomienda su empleo rutinario en terapia combinada. Con el fin de disponer de otro fármaco del grupo que minimice este efecto adverso, se selecciona también **fenofibrato**, ya que, a igualdad de evidencia en eficacia y seguridad de las dos moléculas restantes, es la que presenta la posología más conveniente.

## ¿Selección de Ácidos grasos Omega-3?

Los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 (icosapento/doconexento, EPA/DHA) fueron

autorizados en forma de cápsulas de gelatina blanda de administración oral (Omacor®) en el año 2003. Estos lípidos están presentes en diversos tipos de pescados, por lo que una dieta con un adecuado aporte de este alimento puede aportar una cantidad similar de EPA/DHA a la proporcionada por el tratamiento con Omacor®.

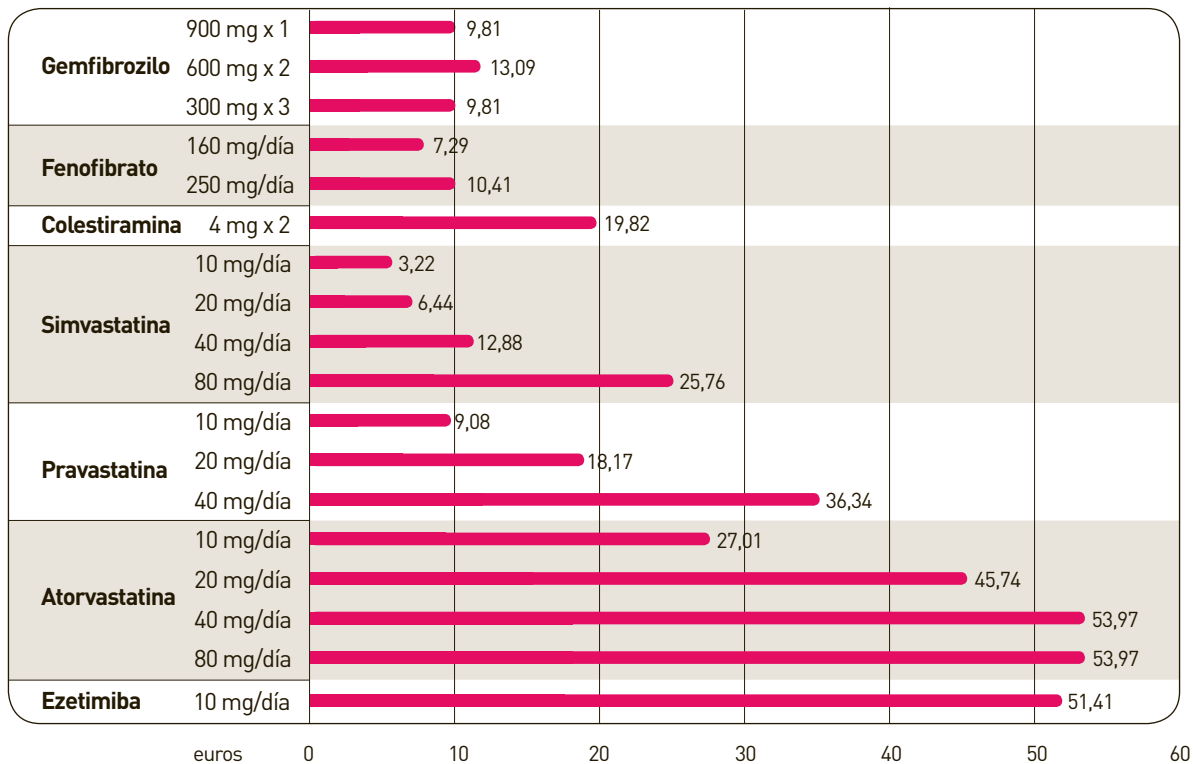
Los datos de eficacia en el tratamiento de la hipertrigliceridemia son escasos y provienen de estudios de baja calidad. En dos estudios, de 12 semanas de duración, se comparan 4 g diarios de EPA/DHA frente a 1,2 g diarios de gemfibrozilo en pacientes con hipertrigliceridemia: en uno de ellos se incluyen 28 pacientes y al final del período de estudio se alcanzó una reducción de triglicéridos similar para ambos tratamientos. En el otro ensayo, con 89 pacientes, la reducción de triglicéridos fue mucho mayor con gemfibrozilo que con EPA/DHA.

Existe incertidumbre acerca de la seguridad del fármaco, ya que prolonga el tiempo de hemorragia y puede ocasionar sangrado, y se desconocen los efectos adversos a largo plazo.

- Una vez analizada la información disponible en cuanto a eficacia y seguridad, se decide no incluir a los ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3 en la *Guía Farmacoterapéutica Interniveles de las Islas Baleares*.

### 3. Coste del tratamiento con los fármacos seleccionados

Se ha calculado el coste de 28 días de tratamiento con los fármacos seleccionados, empleando los datos del catálogo corporativo de medicamentos del ib-salut del mes de agosto de 2007.



## 4. Lugar en la terapéutica de los fármacos hipolipemiantes

El grupo farmacológico a emplear en función de la alteración lipídica predominante se recoge en la siguiente tabla:

Tipo de dislipemia	Grupo farmacoterapéutico de elección	Grupo farmacoterapéutico alternativo	Combinaciones
<b>Hipercolesterolemia</b> · Aumento de LDL · TG < 200mg/dL	Estatinas	Resinas Ezetimiba	Estatina + Resina Estatina + Ezetimiba
<b>Dislipemia mixta</b> · Aumento de LDL · Aumento de TG (200-400 mg/dL) y/o disminución de HDL	Estatinas	Fibratos	Estatina + Fibrato Fibrato + Resina
<b>Dislipemia mixta</b> · Aumento de LDL · Aumento de TG (>400 mg/dL) y/o disminución de HDL	Fibratos	Estatinas	Fibrato + Estatina
<b>Hipertrigliceridemia</b> · TG > 500mg/dL	Fibratos		

Fuente: Guía clínica Fisterra de dislipemias (modificado).

La utilización de dos fármacos en asociación (preferentemente uno de ellos una estatina) se recomienda en las dislipemias mixtas o en hipercolesterolemias severas en aquellos casos refractarios que no respondan a la monoterapia con estatinas a las dosis máximas toleradas por el paciente. Sin embargo, se debe tener presente que las combinaciones de agentes hipolipemiantes no han sido adecuadamente estudiadas y los potenciales beneficios deben valorarse frente al incremento del riesgo. Es particularmente importante el riesgo de miopatía en el caso de

la asociación de estatinas y fibratos (sobre todo con gemfibrozilo).

### Selección del fármaco

A la hora de seleccionar un determinado fármaco, se seguirán las recomendaciones recogidas en las siguientes tablas, teniendo en cuenta que el paso a una opción terapéutica superior sólo procede cuando ha habido fracaso a la anterior.

## 1. Primera opción terapéutica

Fàrmaco	Posología		Casos en que se recomienda
	Dosis inicial / dosis máxima	Posología recomendada	
<b>Simvastatina</b>	20 mg diarios / 80 mg día	20-40 mg cada 24 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercolesterolemia</li> <li>• Dislipemia mixta (si hay necesidad de estatina)</li> </ul>
<b>Pravastatina</b>	10-20 mg diarios / 40 mg día	40 mg cada 24 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercolesterolemia, en caso de riesgo de interacciones</li> <li>• Dislipemia mixta (si hay necesidad de estatina)</li> </ul>
<b>Colestiramina</b>	8-24 g diarios / 32 g día	12-24 g/día	• Hipercolesterolemia en niños y embarazo
<b>Gemfibrozil</b>	900 mg diarios / 1.500 mg día	600 mg cada 12 h 900 mg cada 24 h	• Hipertrigliceridemia en monoterapia
<b>Fenofibrat</b>	200 mg día	100 mg cada 8 h 200-250 mg cada 24 h (retard)	• Dislipemia mixta (si hay necesidad de fibrato en asociación con estatinas)

## 2. Segunda opción terapéutica

Fàrmaco	Posología		Casos en que se recomienda
	Dosis inicial / dosis máxima	Posología recomendada	
<b>Atorvastatina</b>	10 mg diarios / 80 mg día	10-40 mg cada 24 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipercolesterolemias severas o no consecución del objetivo terapéutico con las estatinas de elección</li> <li>• Dislipemia mixta (si hay necesidad de estatina)</li> </ul>

Se recomienda el empleo de atorvastatina (siempre a las mínimas dosis efectivas), en monoterapia o en asociación, en los siguientes casos:

- Como terapia de inicio cuando el paciente presente un LDL superior en un 40% al LDL que se pretende que el paciente alcance con el tratamiento, tras seis meses de medidas higiénico-dietéticas, dado que la mayor parte de las dosis terapéuticas de atorvastatina

son potencialmente capaces de alcanzar dicho objetivo en la reducción de LDL.

- En aquellos pacientes tratados con simvastatina o pravastatina que no logren los objetivos de LDL perseguidos, a pesar de haber aumentado la dosis de dichas estatinas hasta los valores máximos permitidos o hasta aquellos valores máximos que el paciente sea capaz de tolerar.

## 3. Tercera opción terapéutica

Fàrmaco	Posología		Casos en que se recomienda
	Dosis inicial / dosis máxima	Posología recomendada	
<b>Ezetimiba</b>	10 mg día	10 mg cada 24 h	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Casos refractarios a dosis máximas de estatinas</li> <li>• Pacientes que presenten mala tolerancia a estatinas y resinas, o en los que están contraindicadas</li> </ul>

Ezetimiba queda reservada a aquellos pacientes en los que no se logre alcanzar el LDL objetivo con las dosis máximas permitidas de estatinas o con aquellas dosis que pueda tolerar, incluyendo dosis elevadas de atorvastatina.

Antes de concluir que un paciente no responde a estatinas se debe indagar si existe un buen cumplimiento terapéutico y si se cumplen las medidas higiénico-dietéticas.