

Tractament de les dislipèmies

Tipus de dislipèmia	Fàrmac d'elecció		
	1a opció	2a opció	3a opció
Hipercolesterolèmia no severa · Augment d'LDL · TG < 200mg/dL	Simvastatina Pravastatina Si hi ha risc d'interaccions amb altres medicaments del pacient	Atorvastatina Si no s'assoleix l'objectiu terapèutic amb la primera opció de tractament	Ezetimiba Associada o no amb estatines si no s'assoleix l'objectiu terapèutic amb aquestes o Colestiramina + Estatina
Hipercolesterolèmia severa · Augment d'LDL superior en un 40% al LDL objectiu, després de 6 mesos de mesures higienicodietètiques · TG < 200mg/dL	Atorvastatina.	Ezetimiba Associada o no amb estatines si no s'assoleix l'objectiu terapèutic amb aquestes o Colestiramina + Estatina	
Hipercolesterolèmia en infants o embarassades · Augment d'LDL · TG < 200mg/dL	Colestiramina		
Dislipèmia mixta amb predomini d'hipercolesterolèmia · Augment d'LDL · Augment de TG (200-400 mg/dL) i/o disminució d'HDL	Simvastatina	Gemfibrozil	Fenofibrat + Estatina o Gemfibrozil + Colestiramina
	Pravastatina Si hi ha risc d'interaccions amb altres medicaments del pacient		
	Atorvastatina Si hi ha hipercolesterolèmia severa		
Dislipèmia mixta amb predomini d'hipertrigliceridèmia · Augment d'LDL · Augment de TG (>400 mg/dL) i/o disminució d'HDL	Gemfibrozil	Simvastatina	Fenofibrat + Estatina
		Pravastatina Si hi ha risc d'interaccions amb altres medicaments del pacient	
		Atorvastatina Si hi ha hipercolesterolèmia severa	
Hipertrigliceridèmia · TG > 500mg/dL	Gemfibrozil		

En la **prevenció secundària**, el tractament farmacològic dels pacients hipercolesterolèmics és obligat.

En la **prevenció primària**, al contrari, és imprescindible calcular el risc cardiovascular, ja que obtenen únicament benefici de la teràpia farmacològica els pacients hipercolesterolèmics amb risc moderat o alt.



Aquest document és un resum d'un altre de més complet, que es troba disponible al portal farmacoterapèutic del Servei de Salut www.elcomprimido.com.

Coordinació:

Cecilia Calvo Pita. Servei de Salut de les Illes Balears.
Montserrat Vilanova Boltó. Servei de Farmàcia de l'Hospital Son Llàtzer.

Revisors:

Antoni Ballester Camps. Centre de Salut Arquitecte Bennàssar.
Francisco Campoamor Landín. Servei de Farmàcia de l'Hospital Son Dureta.
Josep Estelrich Bennàssar. Gerència d'Atenció Primària de Mallorca.
Francisca Fiol Gelabert. Centre de Salut Son Serra.
Jordi Guerrero González. Servei de Medicina Interna de l'Hospital Mateu Orfila.
Nora Izko Gartzía. Farmacèutica d'Atenció Primària de Mallorca.
Joan Martínez Tur. Servei de Cardiologia de l'Hospital Can Misses.
Lluís Masmiquel Comas. Servei d'Endocrinologia de l'Hospital Son Llàtzer.
Santiago Mairata Bosch. Centre de Salut Martí Serra.
Carmen Parga Menéndez-Manjón. Servei de Medicina Interna de l'Hospital de Manacor.
Carmen Pata Iglesias. Farmacèutica d'Atenció Primària d'Eivissa-Formentera.
Vicente Pereg Macazaga. Servei d'Endocrinologia del Hospital Son Dureta.
Fernando Rigo Carratalà. Centre de Salut Sant Agustí.
Tomás Ripoll Vera. Servei de Cardiologia de l'Hospital Son Llàtzer.
Tomás Rodríguez Ruiz. Centre de Salut Son Ferriol.
Carmen Santos Bernabeu. Centre de Salut Sant Antoni.
Rafael Torres García. Farmacèutic d'Atenció Primària d'Eivissa-Formentera.

Suport administratiu:

Cristina Hernanz Urraca. Servei de Salut de les Illes Balears.

Coordinació de la Guia Farmacoterapèutica internivells de les Illes Balears:

Direcció Assistencial. Servei de Salut de les Illes Balears.

Data de l'última revisió: novembre de 2007.

Servei de Salut de les Illes Balears.

En aquest capítol de la **Guia Farmacoterapèutica internivells de les Illes Balears** es pretén fer una selecció de medicaments hipolipemians, i definir-ne el lloc en la terapèutica de les dislipèmies, seguint criteris d'evidència científica i d'eficiència.

Els criteris de selecció que s'han adoptat són **eficàcia** i **seguretat** (criteris primaris) i **adequació** i **cost** (criteris secundaris).

Els criteris primaris s'han de valorar en el seu conjunt i analitzant el balanç entre el benefici i el risc del medicament. Si en una indicació clínica aquest balanç és més favorable per a un medicament determinat, aquest és el d'elecció, independentment dels criteris secundaris.

Si la superioritat en el balanç entre el benefici i el risc no és clara, cal avaluar els criteris secundaris, tenint present que les millores en l'adequació han de tenir rellevància clínica per ser considerades com un valor afegit del medicament. Si l'adequació d'ambdues alternatives és similar, cal triar el medicament de menor cost per al sistema sanitari, tenint en compte que, en igualtat en els altres criteris, en la sanitat pública s'han de prioritzar les opcions més eficients.

Una vegada seleccionats els medicaments, s'han de posicionar en terapèutica mitjançant algo-

ritmes de decisió que determinin el medicament d'elecció en cada situació particular: en cas de contraindicació, en determinats subgrups de pacients, en cas d'intolerància al tractament, en segones línies de tractament...

Les recomanacions encaminades a determinar el risc cardiovascular (o, si de cas, risc coronari) dels pacients, els criteris diagnòstics per decidir quan ens trobem davant d'una alteració patològica de les concentracions de lípids plasmàtics, i els criteris per iniciar el tractament hipolipemiant s'assumeixen de la Guia clínica número 3 d'Atenció Primària de Mallorca: 'risc cardiovascular'.

Introducció

Una dislipèmia és qualsevol alteració de la concentració dels lípids plasmàtics (colesterol i triglicèrids). La importància de l'abordatge terapèutic rau en el fet que la dislipèmia és un dels factors que afavoreixen el desenvolupament de malalties cardiovasculars.

Les malalties cardiovasculars són en l'actualitat la causa principal de mort al nostre país. Comprenen la malaltia coronària, la malaltia cerebrovascular i la malaltia arterial perifèrica. Les situacions principals que contribueixen a desenvolupar-les són la hipertensió, l'hàbit tabaquic, la diabetis mellitus, l'edat avançada i les alteracions dels lípids plasmàtics (LDL i colesterol total elevats i HDL sota).

Per tant, és fonamental un bon control del pacient dislipèmic, en particular del pacient hipercolesterolèmic, ja que s'ha establert que les alteracions de les concentracions de colesterol plasmàtic són un factor de risc cardiovascular més determinant que les alteracions de les concentracions de triglicèrids. Això no obstant, la hipertrigliceridèmia severa presenta el risc de desenvolupar pancreatitis aguda.

Quan s'ha de parlar de dislipèmia?

Per al maneig diagnòstic del pacient dislipèmic cal emprar bàsicament quatre paràmetres clínics: la concentració plasmàtica de colesterol total (CT), la concentració plasmàtica d'LDL colesterol (LDL), la concentració plasmàtica d'HDL colesterol (HDL) i la concentració plasmàtica de triglicèrids (TG).

Els valors de concentració plasmàtica de colesterol i triglicèrids per als quals es considera que el pacient presenta hipercolesterolèmia o hipertrigliceridèmia depenen de si el pacient té antecedents d'esdeveniments cardiovasculars previs o no en té, és a dir, de si ens trobam davant d'una situació de **prevenció primària** (pacients que no han patit cap tipus d'esdeveniment cardiovascular) o de **prevenció secundària** de la malaltia cardiovascular (pacients que sí han patit un accident cardiovascular o amb malaltia establerta).

Diagnòstic d'hipercolesterolèmia (Guia de risc cardiovascular de GAP Mallorca)

Prevenció primària	CT \geq 250 o LDL \geq 130
Prevenció secundària	CT \geq 200 o LDL \geq 100

Diagnòstic d'hipertrigliceridèmia (Guia de risc cardiovascular de GAP Mallorca)

Prevenció primària	TG \geq 200
Prevenció secundària	TG \geq 150

Determinació del risc cardiovascular

La finalitat última del tractament hipolipèmiat no és reduir els nivells alts de lípids, sinó reduir la mortalitat i la morbiditat cardiovascular, per la qual cosa en el pla terapèutic del pacient s'ha de preveure també la reducció dels altres factors de risc que presenti, mitjançant mesures modificadores de l'estil de vida i tractament farmacològic (antihipertensius, antidiabètics...).

L'eina que permet abordar integralment la prevenció i el tractament de la malaltia cardiovascular és l'estratificació del risc vascular del pacient mitjançant les taules de risc. L'ideal seria poder quantificar el risc cardiovascular global, que preveu el desenvolupament tant d'esdeveniments coronaris com d'esdeveniments cerebrovasculars i arterials perifèrics. Les taules adoptades per la Guia de risc vascular de GAP Mallorca (REGICOR) no ho determinen i només prediuen el risc de mort d'origen coronari, encara que cal tenir present que el risc cardiovascular global es correlaciona bé amb el risc coronari (s'assumeix que un risc coronari del 15% als 10 anys és equivalent al 20% de risc cardiovascular).

Les **taules REGICOR** mesuren el **risc coronari** global del pacient als 10 anys i estableixen les categories de risc següents: **risc baix** < 10%; **risc moderat**, entre el 10% i el 19%; **risc alt**, \geq 20%. Estableixen unes taules independents per a pacients diabètics, els quals presenten un risc major que els no diabètics en condicions iguals, de manera que eviten catalogar tots els pacients diabètics com si fossin de risc cardiovascular alt.

Hi ha pacients amb dislipèmies per als quals no és necessari calcular el risc cardiovascular,

ja que per la patologia que presenten es poden considerar *per se* de risc alt: pacients amb una hiperlipidèmia familiar altament aterogènica (hipercolesterolèmia familiar monogènica, hiperlipidèmia familiar combinada i disbetaliipoproteïnèmia) i pacients amb colesterol total > 320 mg/dL o LDL > 240 mg/dL.

1. Abordatge terapèutic de les diferents dislipèmies

Hipercolesterolèmia

Com ja hem comentat, la hipercolesterolèmia és un dels principals factors de risc cardiovascular, encara que s'ha de considerar sempre dins del còmput global del risc del pacient.

Els pacients que hagin patit un accident cardiovascular previ i que presentin xifres d'LDL \geq 130 mg/dL han de rebre tractament farmacològic, així com els que presentin valors inferiors a aquests però superiors als 100 mg/dL i que no assoleixin reduir la concentració d'LDL després de tres mesos de mesures higienicodietètiques.

Per als pacients hipercolesterolèmics sense història de malaltia cardiovascular, la Guia de risc vascular de GAP Mallorca estableix com punt de tall a partir del qual estaria indicada la intervenció farmacològica un **risc coronari a deu anys superior al 10 %**, sempre que les mesures de modificació de l'estil de vida instaurades durant sis mesos no resultin efectives.

• És imprescindible calcular el risc cardiovascular dels pacients hipercolesterolèmics en la prevenció primària, ja que obtenen només benefici de la teràpia farmacològica els pacients amb risc moderat o alt.

Hipertrigliceridèmia

Les hipertrigliceridèmies se solen associar a l'obesitat, al sedentarisme o a l'abús de l'alcohol, per la qual cosa el tractament etiològic en combinació amb la modificació dels hàbits dietètics fa que la teràpia farmacològica sigui necessària en poques ocasions. D'aquesta manera, s'han d'emprar fàrmacs només quan les concentra-

cions plasmàtiques de triglicèrids assoleixin 500 mg/dL; no s'ha de superar aquesta xifra, ja que comporta un risc alt de desenvolupar pancreatitis

Dislipèmies mixtes

Les dislipèmies mixtes s'han de tractar segons el lípid elevat que hi predomini, encara que si es dóna un increment moderat tant del colesterol com dels triglicèrids (TG < 400 mg/dL), cal tractar-les segons l'elevació del colesterol (fonamentalment l'elevació dels valors d'LDL colesterol). Si no s'assoleixen els objectius amb un sol medicament, se n'hi poden associar diversos, amb diferents mecanismes d'acció.

2. Tractament farmacològic: fàrmacs hipolipemians

Els fàrmacs hipolipemians disponibles en l'actualitat es classifiquen segons la capacitat de reduir preferentment les concentracions plasmàtiques de colesterol o triglicèrids:

- **Fàrmacs reductors del colesterol:** estatines, resines, ezetimiba.
- **Fàrmacs reductors dels triglicèrids:** fibrats, àcids grassos omega-3.

2.1 Fàrmacs reductors del colesterol

Selecció del grup farmacològic

Dels fàrmacs reductors del colesterol, les **estatines** són les que presenten evidències més sòlides d'eficàcia, ja que amb aquestes s'han fet assaigs clínics amb una durada d'entre tres i cinc anys i de gran mesura mostral, en els quals s'ha demostrat que redueixen la mortalitat cardiovascular o total en la prevenció primària i secundària de la malaltia cardiovascular. El seu perfil d'efectes adversos també és el més favorable: en general són lleus i amb una incidència baixa, excepte respecte a les toxicitats hepàtica i muscular.

La posologia de les estatines —administració diària— afavoreix l'adherència al tractament, encara que se sap que l'incompliment és alt malgrat aquesta característica. Estan contraindi-

caedes durant l'embaràs i la lactància.

Cap **resina** no ha demostrat reduir la mortalitat cardiovascular o total. Només la colestiramina ha demostrat reduir la morbimortalitat coronària. A més, són fàrmacs mal tolerats en general a causa dels freqüents efectes adversos gastrointestinals; a més a més, presenten l'inconvenient que són necessàries diverses administracions al dia. Aquestes característiques dificulten enormement l'adherència al tractament.

L'avantatge de les resines és la nul·la absorció al tub digestiu; per això es poden emprar amb seguretat en infants, dones embarassades i en el període de lactància.

L'**ezetimiba** és un fàrmac recent del qual no hi ha, de moment, cap assaig clínic que demostrï eficàcia en la reducció de la morbimortalitat cardiovascular i que només ha demostrat eficàcia en la reducció de les concentracions plasmàtiques de colesterol. Com que duu poc temps al mercat, se'n desconeix el perfil de seguretat a llarg termini.

• Les estatines són els fàrmacs d'elecció en la hipercolesterolèmia, tant en la prevenció primària com en la secundària, ja que han demostrat que disminueixen la morbimortalitat cardiovascular i

total en pacients que ja han patit un esdeveniment coronari (prevenció secundària), i la disminució dels accidents coronaris en pacients d'alt risc sense història de coronariopatia (prevenció primària).

• Les resines, a causa del seu pitjor balanç entre beneficis i riscos, queden relegades a l'associació amb estatines quan es consideri oportú o bé en monoteràpia quan aquestes no es tolerin o estiguin contraindicades, com en el cas d'embarassades o infants menors de deu anys amb hipercolesterolèmia familiar.

• L'ezetimiba no ha demostrat, de moment, reduir la morbimortalitat cardiovascular, al contrari que les estatines i les resines. Per aquest motiu només s'ha d'utilitzar com a tercera línia en el tractament de la hipercolesterolèmia, sola o associada a estatines.

Selecció dins del grup de les Estatines

Al nostre país disposem en aquest moment de cinc estatines: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina i atorvastatina.

S'assumeix que totes les estatines presenten la mateixa capacitat de reduir l'LDL plasmàtic quan s'empren en dosis equipotents. Els percentatges de reducció de l'LDL es mostren en la taula següent:

Percentatge de reducció de l'LDL plasmàtic amb les diferents estatines i dosis diàries.

	Dosi diària				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Lovastatina		21	29	37	45
Simvastatina	23	27	32	37	42
Pravastatina	15	20	24	29	33
Fluvastatina	10	15	21	27	33
Atorvastatina	31	37	43	49	55

Les caselles encerclades mostren les dosis d'estatina que aconseguixen una reducció d'LDL superior al 40 %.

Com es pot observar, l'atorvastatina és l'estatina capaç de reduir en major mesura les concentracions d'LDL (reducció d'LDL en més del 40 % a partir d'una dosi de 20 mg diaris) amb dosis terapèutiques. Aleshores es diu que és l'estatina més "potent". Això no obstant, és important assenyalar que en el cas de les estatives **no s'ha demostrat que una "potència" major impliqui una eficàcia major en la reducció de la mor-bimortalitat cardiovascular.**

Per avaluar l'eficàcia en la reducció de la mor-bimortalitat cardiovascular s'han duit a terme grans assaigs clínics (de diversos anys de seguiment i amb un gran nombre de subjectes) amb les diferents estatives **enfrent de placebo**, en prevenció primària i prevenció secundària. No s'han fet assaigs comparatius entre diferents estatives.

En la prevenció primària, només la pravastatina ha demostrat reduir la mortalitat cardiovascular: es tracta de l'assaig WOSCOPS, que incloïa homes amb una edat inferior als 65 anys tractats durant cinc anys amb 40 mg diaris del fàrmac. Els beneficis de la pravastatina es varen mantenir durant deu anys més en una extensió de l'estudi.

En la prevenció secundària s'ha vist que les estatives redueixen el risc d'IAM, ictus i mort, independentment de l'edat dels pacients, del sexe i del fet que tinguin diabetis o no en tinguin. Només la pravastatina (assaig LIPID) i la simvastatina (assaigs HPS i 4 S) han demostrat reduir la mortalitat total.

En l'assaig LIPID, la pravastatina en dosis de 40 mg diaris va aconseguir reduir la mortalitat coronària i la mortalitat total als sis anys en pacients amb edat inferior a 75 anys amb malaltia coronària i un ampli rang de nivells de colesterol.

En l'assaig 4S, la simvastatina en dosis de 20-40 mg diaris durant 5,4 anys va reduir el risc de mortalitat per totes les causes, la mortalitat coronària i la mortalitat cardiovascular en pacients amb cardiopatia (IAM o angina estable previs) i amb nivells plasmàtics alts de colesterol total. El seguiment dels subjectes de l'estudi es va mantenir durant 10 anys i es va observar la continuïtat en el temps de l'efecte beneficiós del

tractament. Per una altra part, en l'assaig HPS —el més gran fins a la data amb estatives— es va avaluar el tractament amb 40 mg diaris de simvastatina en pacients de risc alt: amb malaltia cardiovascular prèvia (el 86 % en prevenció secundària), diabètics o amb un altre tipus de malaltia arterial oclusiva. Els subjectes presentaven edats compreses entre 40 i 80 anys (incloses les dones) i valors de colesterol total superior a 135 mg/dL. La simvastatina va reduir els esdeveniments cardiovasculars, la mortalitat coronària i la mortalitat total als cinc anys de tractament.

Encara que l'atorvastatina és l'estatina que presenta una major "potència" en la reducció de l'LDL plasmàtic, no ha demostrat reduir ni la mortalitat cardiovascular ni la mortalitat total en cap assaig clínic en prevenció primària o secundària.

Quant a la seguretat, les estatives són en general fàrmacs ben tolerats i amb una incidència d'efectes adversos baixa quan s'empren en les dosis recomanades. Els més freqüents són moderats i transitoris: molèsties gastrointestinals, mal de cap, insomni i erupcions cutànies. Els efectes adversos que, a causa de la gravetat, requereixen major vigilància són la miotoxicitat i la toxicitat hepàtica.

Amb les dades actuals, no es pot afirmar que cap de les estatives comercialitzades actualment al nostre país present un perfil d'efectes adversos més favorable que les altres. Per a la simvastatina i la pravastatina s'han publicat resultats de seguiment als 10 anys (4S i WOSCOPS).

Les cinc estatives s'administren en una sola presa al dia, al sopar o a l'hora d'anar a jeure, ja que el colesterol endogen es produeix majoritàriament durant la nit i per això és quan aquests fàrmacs tenen un efecte farmacològic major; tanmateix, es poden administrar a una altra hora del dia si així s'afavoreix el compliment terapèutic. Per tant, cap d'aquestes presenta avantatges quant a la posologia.

La pravastatina és l'única estatina que no es metabolitza a través del CYP450, cosa que la converteix en l'opció d'ús preferent per a pacients tractats amb medicaments que puguin ocasionar interaccions de rellevància clínica a aquest nivell. Quant als aspectes econòmics, la simvastatina és

l'estatina de menor cost d'entre les que aporten majors evidències d'eficàcia; aquesta situació surt afavorida pel fet d'haver-hi especialitats farmacèutiques genèriques.

• *Per tot el que s'ha exposat, la **simvastatina** i la **pravastatina** es consideren d'elecció en el tractament de la hipercolesterolèmia, ja que són les dues estatines que aporten evidències més robustes en la prevenció de la morbimortalitat cardiovascular i perquè cap altra estatina presenta avantatges rellevants sobre aquestes quant a seguretat, adequació i cost.*

• *L'**atorvastatina** té un lloc en el tractament de les hipercolesterolèmies severes o en pacients seleccionats en què no puguem assolir una reducció adequada dels lípids amb les altres estatines, a causa de la seva major capacitat de reduir les concentracions plasmàtiques d'LDL, fins i tot tenint present que no ha demostrat reducció de la mortalitat total i que el cost del tractament és el més alt del grup.*

Selecció dins del grup de Resines

Les resines d'intercanvi iònic són fàrmacs que no s'absorbeixen a nivell sistèmic i actuen impedit la reabsorció intestinal dels àcids biliars, amb la qual cosa augmenten l'eliminació de colesterol. Es poden emprar en infants amb hipercolesterolèmia familiar i en l'embaràs, ja que encara que són categoria C de la FDA es consideren més segures que les estatines. Al nostre país estan comercialitzades com a colestiramina i colestipol.

No s'han fet assaigs clínics enfrontant una resina a una estatina o a diferents resines entre si. La colestiramina és l'única resina que aporta evidències d'eficàcia enfront de placebo en la reducció dels esdeveniments coronaris en l'assaig LRC-CPPT, que incloïa homes de 35-59 anys amb hipercolesterolèmia tractats amb dosis de 24 g diaris durant 7,4 anys.

Els principals efectes adversos de les resines són de tipus gastrointestinal: dispèpsia, flatulència i restrenyiment. Són lleus però bastant freqüents i poden dificultar el compliment, per la qual cosa es recomana administrar el fàrmac en diverses preses al dia i amb molt líquid per tal d'atenuar aquests efectes. Com que interfereixen

en el procés d'absorció intestinal, poden provocar esteatorrea i dèficit de determinats nutrients: vitamines A, D, E o K i àcid fòlic.

També poden interaccionar amb nombrosos fàrmacs amb relació a l'absorció intestinal (digoxina, anticoagulants orals, hormones tiroides...), per la qual cosa es recomana administrar-les una hora abans o quatre hores després de qualsevol altre medicament.

La posologia és incòmoda, ja que s'han d'administrar diverses vegades al dia i en preses separades de les menjades per evitar la interferència amb l'absorció de nutrients. Sembla que no hi ha diferències entre les diferents resines en el perfil d'efectes adversos, característiques d'adequació i cost.

• *La **colestiramina** és la resina seleccionada per a la Guia Farmacoterapèutica internivells de les Illes Balears perquè és l'única que disposa d'evidències d'eficàcia en la reducció de la morbimortalitat coronària i cap altra presenta un millor perfil de seguretat.*

Selecció d'ezetimiba?

L'ezetimiba va ser autoritzada l'any 2004 i és el primer fàrmac d'un nou grup que actua inhibint l'absorció intestinal de colesterol mitjançant un mecanisme encara no ben conegut.

Les dades d'eficàcia de l'ezetimiba en el tractament de la hipercolesterolèmia —tant en monoteràpia com en combinació amb estatines— són insuficients, ja que només fan referència a la modificació del perfil lipídic dels pacients durant un període de temps reduït, de sis mesos com a màxim, molt allunyat de la durada mitjana dels grans assaigs amb estatines, que és de cinc anys. En cap estudi no s'ha avaluat la reducció de la morbimortalitat per causes cardiovasculars.

Els assaigs clínics han fet palès que l'addició d'ezetimiba a una estatina incrementa la capacitat de reduir les concentracions plasmàtiques d'LDL, encara que no se'n pot inferir un major benefici de l'associació en termes de reducció d'esdeveniments cardiovasculars.

Quant a les dades de seguretat, l'ezetimiba va

ser ben tolerada en els assaigs clínics, encara que a causa de la curta durada d'aquests es desconeixen els efectes a llarg termini del tractament amb el fàrmac. Els efectes adversos més comuns en monoteràpia varen ser cefalees, dolor abdominal i diarrea. Quan l'ezetimiba es va associar a una estatina, els efectes adversos varen augmentar; a més, en els assaigs clínics es va produir un major percentatge d'abandonaments a causa d'aquests efectes adversos en els grups de teràpia combinada respecte dels grups de pacients tractats només amb estatines.

Després de la comercialització, s'han notificat casos de reaccions d'hipersensibilitat, inclosos angioedema i erupció cutània, així com elevacions de la CPK, miàlgies, hepatitis, pancreatitis aguda i trombocitopenia.

L'ezetimiba no indueix al citocrom P450, per la qual cosa el seu potencial d'interaccionar amb altres fàrmacs que es metabolitzen per aquesta via és baix.

• *Per tot l'exposat, l'ezetimiba s'ha d'utilitzar en monoteràpia amb els pacients intolerants a les estatines o amb els que tinguin contraindicat emprar-les, o bé associada a estatines en els casos de pacients que no assoleixen els nivells adequats d'LDL, després de descartar l'incompliment terapèutic i dels hàbits higienodietètics.*

• *Al contrari que l'ezetimiba, les resines sí aporten dades de reducció de la morbiditat coronària; com a contrapartida, presenten una mala tolerància, que pot comprometre el compliment terapèutic. Per aquest motiu, la prioritització de la selecció de les resines sobre l'ezetimiba s'ha de valorar per a cada pacient individual.*

2.2 Fàrmacs reductors delstriglicèrids

Selecció de grup farmacològic

Un fibrat —el gemfibrozil— ha demostrat reduir la morbiditat coronària en dos assaigs clínics de cinc anys de durada. La resta dels

fibrats també s'ha experimentat en assaigs clínics en els quals es mesuren variables de morbiditat coronària, encara que no se n'ha demostrat clarament el benefici. En general, són fàrmacs ben tolerats i amb un perfil d'efectes adversos conegut gràcies al temps que duen al mercat.

Per la seva part, els àcids grassos omega-3 només s'han provat en assaigs clínics en hipercolesterolèmia en els quals es mesura la reducció dels valors de triglicèrids plasmàtics: en un assaig enfront el gemfibrozil resulten menys eficaços en la disminució de la hipertrigliceridèmia.

• *En la hipertrigliceridèmia, el tractament inicial ha de ser de tipus dietètic; si cal, la teràpia farmacològica s'ha de fer amb un fibrat.*

Selecció dins del grup dels Fibrats

Al nostre país hi ha comercialitzats els fàrmacs següents: gemfibrozil, fenofibrat i bezafibrat. Cap fibrat no ha demostrat disminució de la mortalitat coronària, cardiovascular o total, ni en la prevenció primària ni en la secundària, i només el gemfibrozil ha demostrat reduir la morbiditat coronària. Així doncs, el gemfibrozil en dosis de 600 mg cada 12 hores durant cinc anys va reduir els esdeveniments coronaris enfront de placebo en l'assaig HHS, aplicat a homes menors de 55 anys hipercolesterolèmics i sense malaltia cardiovascular, i també en l'assaig VA-HIT en homes de més de 75 anys amb història de malaltia coronària.

El fenofibrat i el bezafibrat no han aconseguit demostrar un benefici clar enfront de placebo en la reducció de la morbimortalitat coronària en els assaigs FIELD i BIP, respectivament.

Els fibrats són fàrmacs ben tolerats en general. Els efectes adversos més freqüents són de tipus digestiu: dolor abdominal, dispèpsia i nàusees. Tanmateix, poden augmentar els enzims hepàtics i provocar toxicitat muscular, talment com les estatines. Resulta particularment important la interacció del gemfibrozil amb les estatines, cosa que implica un risc alt de desenvolupar rabdomiòlisi, la qual cosa el converteix en el fibrat menys segur del grup

emprat en associació.

Segons la dosi del fàrmac, poden ser necessàries més d'una administració al dia, excepte en el cas del fenofibrat.

• *El **gemfibrozil** és el fibrat seleccionat per a la Guia Farmacoterapèutica internivells de les Illes Balears, principalment en el tractament en monoteràpia de la hipertrigliceridèmia, ja que és el que té més evidències d'eficàcia en la reducció d'accidents coronaris.*

• *Tanmateix, el gemfibrozil presenta l'inconvenient de l'alt risc de desenvolupar rabdomiòlisi quan s'empra associat a estatines; per aquest motiu es recomana no utilitzar-lo rutinàriament o en teràpia combinada. Per tal de disposar d'un altre fàrmac del grup que minimitzi aquest efecte advers, se selecciona també el **fenofibrat**, ja que en igualtat d'evidència en eficàcia i seguretat de les dues molècules restants és el que presenta la posologia més convenient.*

Selecció d'Àcids grassos Omega-3?

Els èsters etílics d'àcids grassos omega-3 (icosapent/doconexent, EPA/DHA) varen ser autoritzats en forma de càpsules de gelatina

tova d'administració oral (Omacor®) l'any 2003. Aquests lípids són presents en diversos tipus de peixos, per la qual cosa una dieta amb un aportament adequat d'aquest aliment pot proporcionar una quantitat similar d'EPA/DHA a la proporcionada pel tractament amb Omacor®.

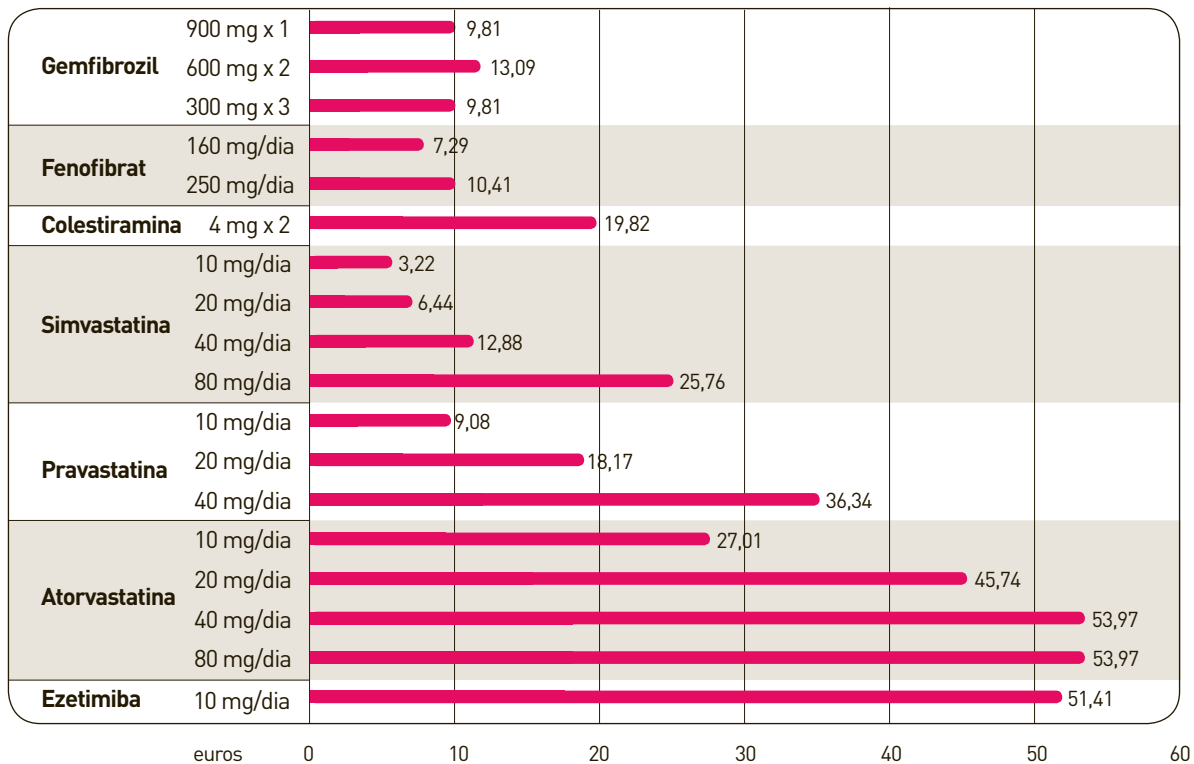
Les dades d'eficàcia en el tractament de la hipertrigliceridèmia són escasses i provenen d'estudis de baixa qualitat. En dos estudis de 12 setmanes de durada es comparen 4 g diaris d'EPA/DHA davant 1,2 g diaris de gemfibrozil en pacients amb hipertrigliceridèmia: en l'un es varen incloure 28 pacients i al final del període d'estudi es va assolir una reducció de triglicèrids similar per a ambdós tractaments; en l'altre, amb 89 pacients, la reducció de triglicèrids va ser molt major amb el gemfibrozil que amb EPA/DHA.

Hi ha incertesa sobre la seguretat del fàrmac, ja que prolonga el temps d'hemorràgia i pot ocasionar sagnia, i se'n desconeixen els efectes adversos a llarg termini.

• *Una vegada analitzada la informació disponible quant a eficàcia i seguretat, s'ha decidit no incloure els èsters etílics d'àcids grassos omega-3 en la Guia Farmacoterapèutica internivells de les Illes Balears.*

3. Cost del tractament amb els fàrmacs seleccionats

S'ha calculat el cost de 28 dies de tractament amb els fàrmacs seleccionats emprant les dades del catàleg corporatiu de medicaments del Servei de Salut d'agost de 2007.



4. Lloc en la terapèutica dels fàrmacs hipolipemiants

El grup farmacològic que s'ha d'emprar segons l'alteració lipídica predominant es recull en la taula següent:

Tipus de dislipèmia	Grup farmacoterapèutic d'elecció	Grup farmacoterapèutic alternatiu	Combinacions
Hipercolesterolèmia · Augment de LDL · TG < 200mg/dL	Estatines	Resines Ezetimiba	Estatina + Resina Estatina + Ezetimiba
Dislipèmia mixta · Augment de LDL · Augment de TG (200-400 mg/dL) i/o disminució d'HDL	Estatines	Fibrats	Estatina + Fibrat Fibrat + Resina
Dislipèmia mixta · Augment de LDL · Augment de TG (>400 mg/dL) i/o disminució d'HDL	Fibrats	Estatines	Fibrat + Estatina
Hipertrigliceridèmia · TG > 500mg/dL	Fibrats		

Font: Guia clínica Fisterra de dislipèmies (modificat).

La utilització de dos fàrmacs en associació (essent preferentment un d'aquests una estatina) es recomana per a les dislipèmies mixtes o en hipercolesterolèmies severes en els casos refractaris que no responguin a la monoteràpia amb estatines en les dosis màximes tolerades pel pacient. Tanmateix, cal tenir present que les combinacions d'agents hipolipemiants no han estat estudiades adequadament i que els potencials beneficis s'han de valorar davant l'increment del risc. És particularment important el risc de mio-

patia en el cas de l'associació d'estatines i fibrats (sobretot amb gemfibrozil).

Selecció del fàrmac

A l'hora de seleccionar un fàrmac determinat, cal seguir les recomanacions recollides en les taules següents, tenint en compte que el pas a una opció terapèutica superior només és procedent quan hi ha hagut fracàs en l'anterior.

1. Primera opció terapèutica

Fàrmac	Posologia		Casos en què es recomana
	Dosi inicial / dosi màxima	Posologia recomanada	
Simvastatina	20 mg diaris / 80 mg dia	20-40 mg cada 24 h	<ul style="list-style-type: none"> Hipercolesterolèmia Dislipèmia mixta (si hi ha necessitat d'estatina)
Pravastatina	10-20 mg diaris / 40 mg dia	40 mg cada 24 h	<ul style="list-style-type: none"> Hipercolesterolèmia, en cas de risc d'interaccions Dislipèmia mixta (si hi ha necessitat d'estatina)
Colestiramina	8-24 g diaris / 32 g dia	12-24 g/dia	Hipercolesterolèmia en infants i embarassades
Gemfibrozil	900 mg diaris / 1.500 mg dia	600 mg cada 12 h 900 mg cada 24 h	Hipertrigliceridèmia en monoteràpia
Fenofibrat	200 mg dia	100 mg cada 8 h 200-250 mg cada 24 h (retard)	Dislipèmia mixta (si hi ha necessitat de fibrat en associació amb estatines)

2. Segona opció terapèutica

Fàrmac	Posologia		Casos en què es recomana
	Dosi inicial / dosi màxima	Posologia recomanada	
Atorvastatina	10 mg diaris / 80 mg dia	10-40 mg cada 24 h	<ul style="list-style-type: none"> Hipercolesterolèmies severes o no assoliment de l'objectiu terapèutic amb les estatines d'elecció Dislipèmia mixta (si hi ha necessitat d'estatina)

Es recomana utilitzar l'atorvastatina (sempre en les dosis mínimes efectives), en monoteràpia o en associació, en els casos següents:

- Com a teràpia d'inici quan el pacient presenti un LDL superior al 40 % a l'LDL que es pretén que el pacient abasti amb el tractament, després de sis mesos de mesures higienicodietètiques, ja que la major part de les dosis terapèutiques d'atorvastatina són

potencialment capaces d'assolir aquest objectiu en la reducció d'LDL.

- En els pacients tractats amb simvastatina o pravastatina que no assoleixin els objectius d'LDL, malgrat haver augmentat la dosi de les estatines fins als valors màxims permesos o fins als valors màxims que el pacient sigui capaç de tolerar.

3. Tercera opció terapèutica

Fàrmac	Posologia		Casos en què es recomana
	Dosi inicial / dosi màxima	Posologia recomanada	
Ezetimiba	10 mg dia	10 mg cada 24 h	<ul style="list-style-type: none"> Casos refractaris a dosis màximes d'estatines Pacients que presentin mala tolerància a estatines i resines, o pacients que les tinguin contraindicades

L'ezetimiba queda reservada per als pacients en què no s'assoleixi l'LDL objectiu amb les dosis màximes permeses d'estatines o amb les dosis que pugui tolerar, incloses les dosis altes d'atorvastatina.

Abans de concloure que un pacient no respon a les estatines cal esbrinar si es fa un bon compliment terapèutic i si es compleixen les mesures higienicodietètiques.