

# RUTA DE DISLIPEMIA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA





# **Ruta de Dislipemia en Prevención Secundaria**

**2023**



# **Ruta de Dislipemia en Prevención Secundaria**

**2023**

## **AUTORES**

**Sergio Manzano Fernández**

Cardiología. Hosp. Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca

**Pedro José Flores Blanco**

Cardiología. Hosp. Univ. los Arcos del Mar Menor





## COLABORADORES

### **Alejandro Lova Navarro**

Cardiología Hospital Virgen del Castillo de Yecla

### **Alfredo Vidal García**

Cardiología Hospital Rafael Méndez

### **Ana Aranda García**

Servicio de Gestión Farmacéutica DGAS del SMS

### **Ángel Antonio López Cuenca**

Cardiología. Hosp. General Univ. Morales Meseguer

### **Antonio Martínez Pastor**

Medicina de Familia. CS de la Flota

### **Aurora Aragón Alonso**

Endocrinología. H. Clín. Univ. Virgen de la Arrixaca

### **Cristina González Cánovas**

Cardiología. Hospital Lorenzo Guirao

### **Eduardo Carrasco Carrasco**

Medicina de Familia. CS de Abarán

### **Eduardo Pinar Bermúdez**

Cardiología. Hosp. Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca

### **Fátima Illán Gómez**

Endocrinología. Hosp. Gen. Univ Morales Meseguer

### **Florentina Rosique Gómez**

Medicina de Familia. CS Pacheco Este

### **Francisca María Muñoz Franco**

Cardiología. Hosp. Comarcal del Noroeste

### **Francisco Cambroneró Sánchez**

Cardiología. Hosp. General Univ. Reina Sofía

### **Francisco Martín Ruiz Lavela**

Medicina de Familia. CS de la Ñora

### **Francisco J. Pastor Pérez**

Cardiología. Hosp. Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca

### **Irene Marín Marín**

Directora General de Asistencia Sanitaria del SMS

### **Isabel Ayala Viguera**

Directora Gerente del SMS

### **Isabel María Peral Martínez**

Medicina de Familia. CS Puerto Lumbreras

### **Isabel Ureña Montilla**

Cardiología Hosp. Gen. Univ. Morales Meseguer

### **Javier Rodríguez Calvillo**

Medicina de Familia. CS de Sangonera

### **Jesús Abenza Campuzano**

Medicina de Familia. CS de Fortuna

### **José Antonio Giner Caro**

Cardiología. Hosp. Gen. Univ. los Arcos del Mar Menor

### **José Antonio Pascual López**

Medicina de Familia. CS de Calasparra

### **Juana Fernández Cuenca**

Medicina de Familia. CS de Moratalla

### **José Manuel Andreu Cayuelas**

Cardiología. Hosp. General Univ. Santa Lucia

### **Manuela Guillén Pérez**

Medicina de Familia. CS de Sangonera

### **María del Mar Galindo Rueda**

Farmacia. Hosp. Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca

### **María del Mar Torrecillas Gómez**

Médico de Urgencias. H. Clínico U. Virgen de la Arrixaca

### **María Elena Expósito Ordóñez**

Cardiología. Hosp. General Univ. Reina Sofía

### **María Isabel Sánchez López**

Medicina de Familia. CS de San Andrés

### **María José Marín Hernández**

Directora General de Atención Primaria del SMS

### **María Josefa Martínez Ros**

Enfermera DGAS del SMS

### **Mariana Tobaruela Soto**

Servicio de Gestión Farmacéutica DGAS del SMS

### **Mercedes Ferrer Gómez**

Endocrinología. H. Clín. Univ. Virgen de la Arrixaca

### **Miriam Gómez Molina**

Cardiología. Hosp. Lorenzo Guirao

### **Rafael Herrero Delicado**

Servicio de Gestión Farmacéutica DGAS del SMS

### **Ramón López Palop**

Cardiología. Hosp. Clínico Univ. Virgen de la Arrixaca

### **Rosario Hernández Vera**

Medicina de Familia. Coordinadora del proyecto CARE





# Abreviaturas

ACOD	Anticoagulantes de acción directa
AVK	Antagonistas de la vitamina K
ARNip	Ácido ribonucleico de interferencia pequeño
cHDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad
CK	Creatin kinasa
cLDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
CT	Colesterol total
DM	Diabetes mellitus
EAP	Enfermedad arterial periférica
ECV	Enfermedad cardiovascular
ERC	Enfermedad renal crónica
EVA	Enfermedad Vascular Aterosclerótica
FG	Filtrado glomerular
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
HMG-CoA	3-hidroxi 3-metilglutaril-coenzima A
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
INR	Índice internacional normalizado
LSN	Límite superior de la normalidad
PCSK9	Proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
TG	Triglicéridos



# Contenido

## ALGORITMOS

Abordaje inicial del paciente con hipercolesterolemia .....	11
Tratamiento del paciente con EVA y/o ECV establecida .....	12
Tratamiento del paciente con ECV establecida.....	13

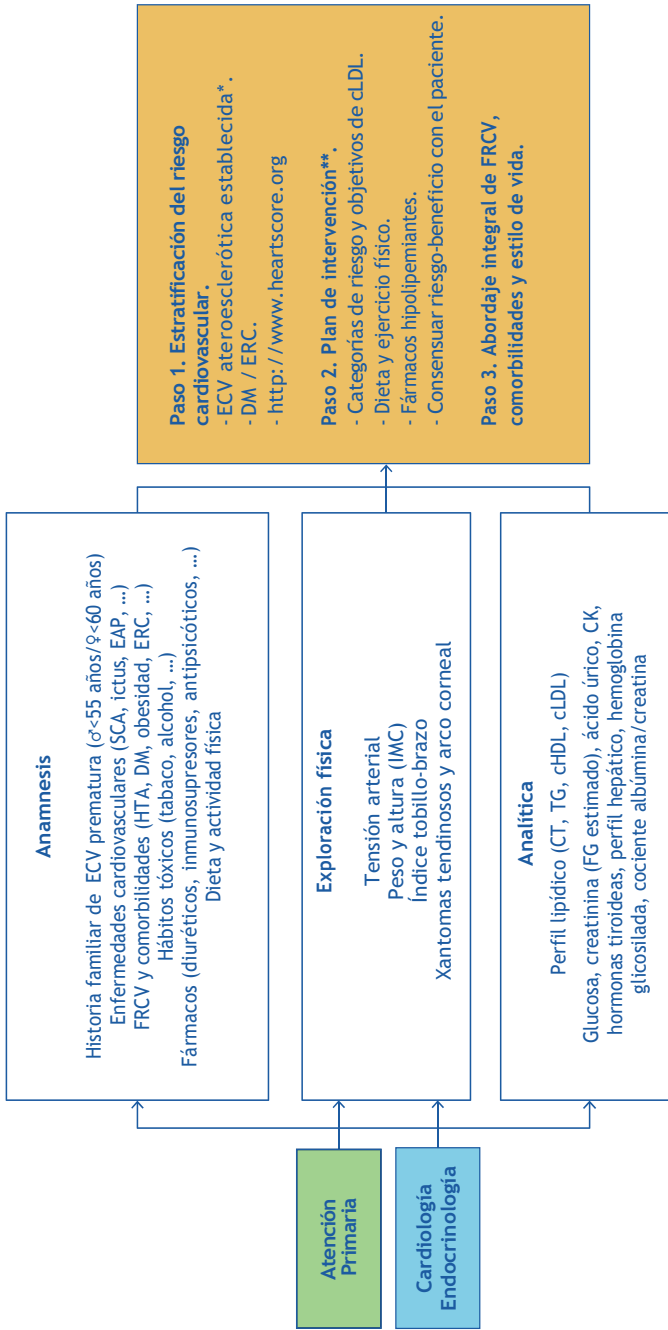
ESTATINAS .....	14
Mecanismo de acción.....	14
Tipos de estatinas y dosis .....	14
Indicaciones .....	14
Contraindicaciones.....	14
Interacciones farmacológicas.....	15
Posología/Administración.....	15
Reacciones adversas .....	16
Otras consideraciones .....	17

EZETIMIBA.....	18
Mecanismo de acción.....	18
Indicaciones .....	18
Contraindicaciones.....	18
Interacciones farmacológicas.....	19
Posología/Administración.....	19
Reacciones adversas .....	19
Otras consideraciones.....	19

ÁCIDO BEMPEDOICO .....	20
Mecanismo de acción.....	20
Indicaciones .....	20
Indicaciones financiadas .....	20
Contraindicaciones.....	20
Interacciones farmacológicas.....	21
Posología/Administración.....	21

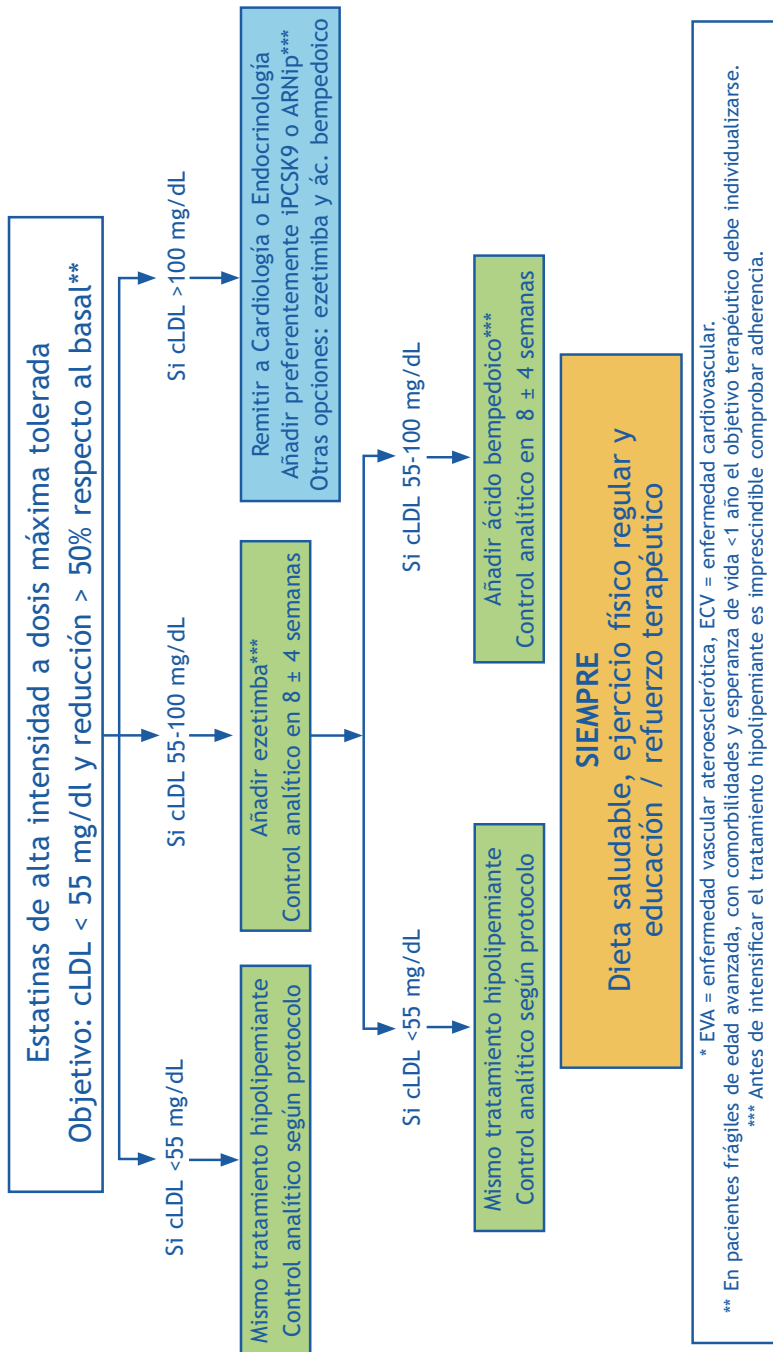
Reacciones adversas .....	21
Otras consideraciones.....	22
<b>INHIBIDORES DE LA PCSK9 .....</b>	<b>23</b>
Mecanismo de acción.....	23
Tipos de inhibidores de la PCK9 y dosis.....	23
Indicaciones .....	23
Indicaciones financiadas .....	24
Contraindicaciones.....	24
Interacciones farmacológicas.....	24
Posología/Administración:.....	25
Reacciones adversas .....	25
Otras consideraciones .....	25
<b>INCLISIRAN .....</b>	<b>26</b>
Mecanismo de acción.....	26
Indicaciones .....	26
Indicaciones financiadas .....	26
Contraindicaciones.....	26
Interacciones.....	27
Posología/Administración.....	27
Reacciones adversas .....	27
Otras consideraciones .....	27
<b>ICOSAPENTO DE ETILO .....</b>	<b>28</b>
Mecanismo de acción.....	28
Indicaciones .....	28
Indicaciones financiadas .....	28
Contraindicaciones.....	29
Interacciones farmacológicas.....	29
Posología/Administración.....	29
Reacciones adversas .....	29
Otras consideraciones .....	30

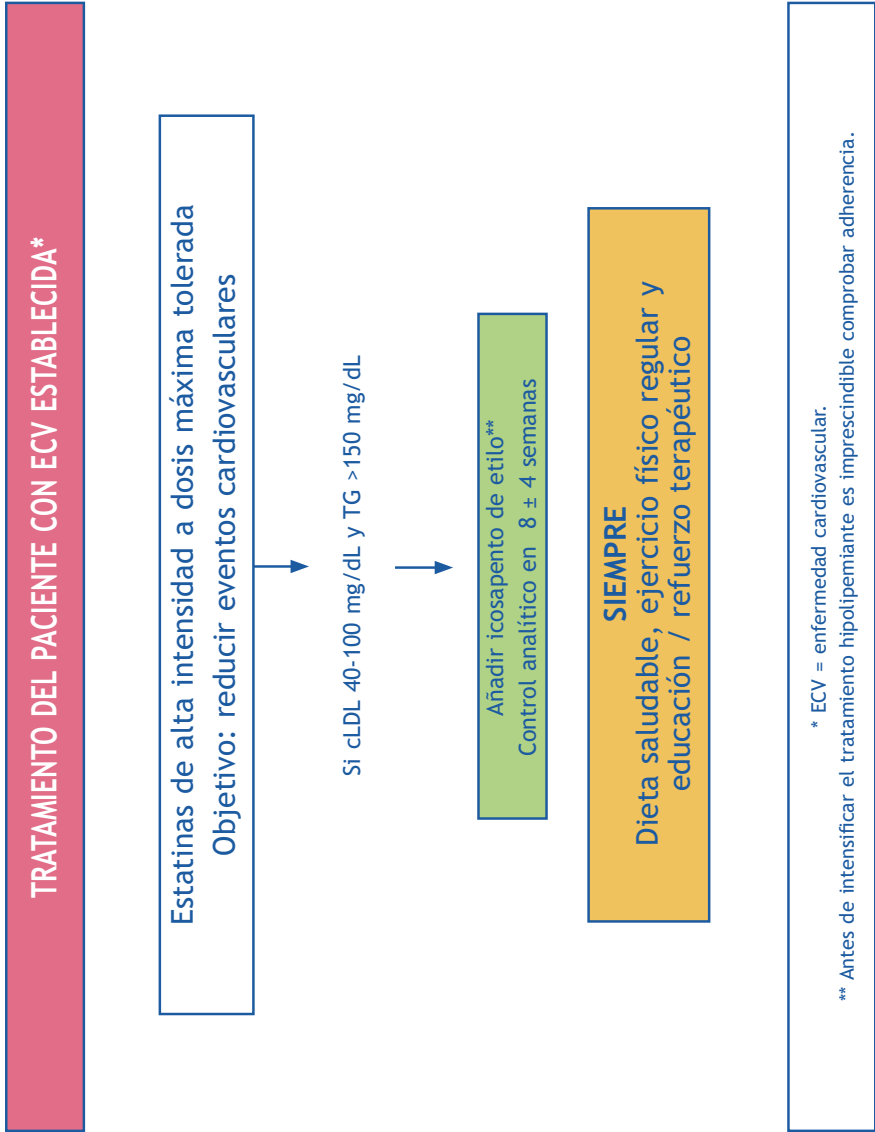
# ABORDAJE INICIAL DEL PACIENTE CON HIPERCOLESTEROLEMIA



\* Síndrome Coronario Agudo, Síndrome Coronario Crónico, revascularización coronaria percutánea o quirúrgica, ictus y EAP.  
 \*\* Se deben considerar causas de dislipemia secundaria (DM mal controlada, enfermedad hepática colestásica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, consumo excesivo de alcohol, fármacos, ...) y la necesidad de su abordaje previo al inicio del tratamiento hipolipemiente.

**TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON EVA y/o ECV ESTABLECIDA\***





## ESTATINAS

### MECANISMO DE ACCIÓN

Reducción de la síntesis de colesterol en el hígado a través de la inhibición competitiva de la HMG-CoA reductasa lo que conduce a un incremento en la síntesis y expresión de los receptores de membrana de partículas de cLDL y, por tanto, a un mayor aclaramiento en plasma de éstas.

### TIPOS DE ESTATINAS Y DOSIS

ALTA INTENSIDAD (REDUCCIÓN cLDL 50%-59%)	MODERADA INTENSIDAD (RE- DUCCIÓN cLDL 30%-49%)	BAJA INTENSIDAD (REDUCCIÓN cLDL < 30%)
Atorvastatina 40mg/80mg	Atorvastatina 10mg/20mg	Simvastatina 10mg
Rosuvastatina 20mg/40mg	Rosuvastatina 5mg/10mg	Pravastatina 10mg/20mg
	Simvastatina 20mg/40mg	Lovastatina 20mg
	Pravastatina 40mg	Fluvastatina 20mg/40mg
	Lovastatina 40mg	
	Fluvastatina 80mg	
	Pitavastatina 2mg/4mg	

### INDICACIONES

- Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (idiopática, hipercolesterolemia familiar homocigótica y heterocigótica e hiperlipemia mixta).
- Prevención de acontecimientos cardiovasculares.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o excipiente.
- Enfermedad hepática activa o elevación persistente de transaminasas >3 x LSN.
- Pacientes con miopatía o elevación persistente de CK >4 x LSN.



- Embarazo, lactancia o mujeres en edad fértil que no empleen medidas anticonceptivas adecuadas.
- Ver contraindicaciones específicas de cada tipo de estatina en su ficha técnica.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- A nivel del citocromo P450 3A4 (sustratos: ranolazina, macrólidos, antifúngicos azólicos, anticalcineurínicos, antirretrovirales, ...; inductores enzimáticos: fenitoína, rifampicina, carbamacepina, ...; inhibidores enzimáticos: zumo de pomelo) con estatinas metabolizadas por esta misma vía (todas, excepto pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina).
- A nivel del transportador de membrana OATP1B1 (gemfibrozilo, ciclosporina, ...) con estatinas hidrofílicas (pravastatina, rosuvastatina y pitavastatina).
- Fibratos. Aumento del riesgo de miopatías y rabdomiólisis. Se desaconseja la combinación de estatinas con gemfibrozilo. El riesgo de efectos secundarios es bajo con fenofibrato, aconsejándose para minimizar el riesgo administrar la estatina por la tarde-noche y el fibrato por la mañana.
- Anticoagulantes orales. Posible aumento del INR al iniciar una estatina en pacientes que toman AVK. Se recomienda vigilar adecuadamente el INR tras inicio de tratamiento. No se han reportado interacciones clínicamente relevantes con los ACOD.

## POSOLOGÍA/ADMINISTRACIÓN

- La vía de administración es oral.
- Las estatinas se administran en toma única diaria, con o sin alimentos. Se recomienda la administración de estatinas por la noche por la mayor actividad de la HMG-CoA reductasa en la madrugada. Las estatinas con vida media más prolongada (atorvastatina, rosuvastatina, pitavastatina) podrían administrarse en otro momento (por ejemplo, al mediodía) porque alcanzan dosis farmacológicamente activas en el momento de mayor actividad de la HMG-CoA reductasa.

## REACCIONES ADVERSAS

<p><b>TOXICIDAD HEPÁTICA</b></p>	<p>¿Cuándo determinar enzimas hepáticas (GOT/GPT)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antes de iniciar tratamiento.</li> <li>- A las 8-12 semanas de inicio de tratamiento o aumento de dosis.</li> <li>- Si síntomas de enfermedad hepática.</li> </ul> <p>¿Cómo actuar ante elevación de enzimas hepáticas (GOT/GPT)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento &lt;3 x LSN: continuar estatina y control analítico en 4 – 6 semanas.</li> <li>- Aumento &gt;3 x LSN: reducir / interrumpir estatina y control analítico en 4 – 6 semanas. Si normalización, valorar reintroducción cautelosa de estatina. Si persiste elevación, estudiar otras causas de elevación de enzimas hepáticas.</li> </ul>
<p><b>SÍNTOMAS MUSCULARES Y ELEVACIÓN DE CK</b></p>	<p>¿Cuándo determinar CK?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antes de iniciar tratamiento.</li> <li>- Si síntomas musculares (no se recomienda monitorización rutinaria de CK en pacientes sin síntomas musculares).</li> <li>- Valorar control tras inicio de tratamiento o aumento de dosis en pacientes con factores de riesgo de toxicidad muscular por estatinas (ancianos, enfermedad renal, deportistas, polifarmacia...)</li> </ul> <p>¿Cómo actuar ante elevación de CK?</p> <p>En ausencia de síntomas musculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento CK &lt;4 x LSN: monitorización clínica (y analítica en función de riesgo del paciente de toxicidad muscular)</li> <li>- Aumento CK 4-10 x LSN: monitorización clínica y control analítico en 2-6 semanas.</li> </ul> <p>En presencia de síntomas musculares:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento CK &lt;4 x LSN: interrupción de estatina (2-4 semanas) y reintroducir misma u otra estatina diferente en función de la sospecha de causalidad.</li> <li>- Aumento CK 4-10 x LSN: interrupción de estatinas y reintroducción cautelosa de otra estatina tras mejoría de síntomas y normalización de CK (6 semanas).</li> </ul> <p>Independientemente de la ausencia/presencia de síntomas musculares: aumento de CK &gt;10 x LSN: interrumpir estatina, comprobar función renal y monitorizar CK en 2 semanas. Valorar reintroducción cautelosa de estatina.</p> <p>Consideraciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Los síntomas musculares asociados al uso de estatinas pueden manifestarse de diversas formas (dolor, debilidad, calambres, ...). Cuando son causados por el tratamiento con estatinas suelen ser bilaterales, afectar a los grandes grupos musculares (hombros, cinturas, gemelos, ...) y aparecer a las 4-6 semanas del inicio del tratamiento.</li> <li>- Para establecer la causalidad del tratamiento con estatinas de los síntomas musculares se recomienda valorar la mejoría/empeoramiento de éstos en relación con la suspensión/reintroducción del tratamiento.</li> <li>- Ante elevaciones transitorias de CK, considere el ejercicio físico como factor causal (recomiende a los pacientes evitar el ejercicio físico los días previos al control analítico).</li> <li>- Ante elevaciones persistentes de CK, considere la posibilidad de una miopatía de base.</li> </ul>

<p><b>SÍNTOMAS GASTROINTESTINALES</b></p>	<p>Pueden aparecer síntomas gastrointestinales (estreñimiento, flatulencia, dispepsia, náuseas, diarrea) tras el inicio del tratamiento con estatinas, si bien suelen autolimitarse tras varias semanas de tratamiento. En caso de persistir, valorar reducción de dosis o cambio de estatina.</p>
<p><b>SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS</b></p>	<p>Pueden aparecer síntomas neurológicos (cefalea, mareos, insomnio) tras el inicio del tratamiento con estatinas, si bien suelen autolimitarse tras varias semanas de tratamiento. En caso de persistir, valorar reducción de dosis o cambio de estatina.</p>

**OTRAS CONSIDERACIONES**

- El tratamiento con estatinas aumenta ligeramente el riesgo de desarrollo de DM. Este riesgo es dependiente del riesgo basal del paciente para el desarrollo de DM y de la potencia y dosis de la estatina empleada. Sin embargo, la reducción absoluta del riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular contrarresta los posibles efectos adversos de un leve aumento de la incidencia de DM.
- Se define intolerancia a estatinas como la incapacidad de recibir al menos dos estatinas, una de ellas a la menor dosis, ya sea por síntomas o alteraciones de laboratorio, que se relacionan temporalmente con el tratamiento y son reversibles con su discontinuación. Puede clasificarse como intolerancia total, cuando no se tolera cualquier dosis de una estatina, e intolerancia parcial, cuando no se tolera la dosis necesaria para lograr el objetivo terapéutico específico del paciente.
- En general las estatinas (y sus asociaciones con ezetimiba) no requieren visado, sin embargo para que los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica puedan beneficiarse de la aportación reducida en su dispensación en farmacia se requiere visado<sup>1</sup>.

## EZETIMIBA

### MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibición de la absorción de colesterol biliar y dietético (sin efecto sobre absorción de nutrientes solubles en grasas). En respuesta al menor aporte de colesterol al hígado, éste aumenta la síntesis y expresión de los receptores de membrana de partículas de cLDL y, por tanto, se produce un mayor aclaramiento en plasma de estas.

### INDICACIONES

- Hipercolesterolemia familiar primaria y dislipemia mixta (como complemento a la dieta):
  - En combinación con una estatina en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de cLDL.
  - En monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes con intolerancia o contraindicación a estatinas.
- Prevención de acontecimientos cardiovasculares:
  - Está indicado para reducir el riesgo de acontecimientos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía isquémica y antecedentes de síndrome coronario agudo en combinación con estatinas.
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica (como complemento a la dieta): administrado concomitantemente con otros tratamientos hipolipemiantes.
- Sitosterolemia homocigótica (Fitosterolemia): está indicado como adyuvante a la dieta.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o excipiente.
- Enfermedad hepática activa o elevación persistente de transaminasas  $> 3 \times$  LSN.
- Embarazo y lactancia.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Estatinas. Sin interacción farmacocinéticas clínicamente importantes. No aumento de riesgo de elevación de CK.
- Fibratos. Posible aumento del riesgo de coleditiasis.
- Ciclosporina. El inicio de ezetimiba puede afectar a las concentraciones de ciclosporina por lo que deben vigilarse.
- Anticoagulantes orales. Posible aumento del INR al iniciar ezetimiba en pacientes que toman AVK. Se recomienda vigilar adecuadamente el INR tras inicio de tratamiento. No se han reportado interacciones clínicamente relevantes con los ACOD.

## POSOLOGÍA/ADMINISTRACIÓN

- La vía de administración es oral.
- La dosis recomendada es 10 mg al día a cualquier hora del día, con o sin alimentos.
- Ezetimiba debe tomarse al menos 2 horas antes o 4 horas después de la administración de un secuestrante de ácidos biliares.
- No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática leve.

## REACCIONES ADVERSAS

- Son frecuentes los síntomas digestivos (dolor abdominal, diarrea, flatulencia), cefalea, mialgias y fatiga, si bien suelen autolimitarse tras varias semanas de tratamiento. En caso de persistir, valorar interrumpir tratamiento.

## OTRAS CONSIDERACIONES

- En general la ezetimiba (y sus asociaciones con estatinas) no requiere visado, sin embargo se requiere visado para que los pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica puedan beneficiarse de la aportación reducida en su dispensación en farmacia<sup>1</sup>.

## ÁCIDO BEMPEDOICO

### MECANISMO DE ACCIÓN

El ácido bempedoico es un inhibidor de la adenosina trifosfato-citrato liasa que reduce el cLDL mediante la inhibición de la síntesis de colesterol en el hígado. Al igual que con las estatinas, la reducción del colesterol intrahepático conduce a un incremento en la síntesis y expresión de los receptores de membrana de partículas de cLDL y, por tanto, a un mayor aclaramiento en plasma de éstas.

### INDICACIONES

- Hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante a la dieta:
  - en combinación con una estatina en pacientes que no puedan alcanzar sus objetivos de cLDL con la dosis máxima tolerada de una estatina más ezetimiba.
  - en monoterapia en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que esté contraindicada una estatina y no puedan lograr los objetivos de cLDL solo con ezetimiba.

### INDICACIONES FINANCIADAS

- Hipercolesterolemia familiar heterocigótica no controlada con la dosis máxima de estatina más ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.
- Pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica no controlados con la dosis máxima de estatina más ezetimiba, o con ezetimiba en caso de intolerancia o contraindicación a estatinas.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo y lactancia.
- Uso concomitante de simvastatina en dosis superior a 40 mg al día.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Estatinas. La administración concomitante de ácido bempedoico y simvastatina 40mg produce un aumento de 2 veces de la exposición al ácido de la simvastatina.
- A nivel de los transportadores OATP1B1 o OATP1B3. La administración concomitante de ácido bempedoico con sustratos de OATP1B1 o OATP1B3 (es decir, bosentán, fimasartán, asunaprevir, glecaprevir, grazoprevir, voxilaprevir y estatinas como atorvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina y simvastatina) puede producir un aumento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.
- Ezetimiba. Las posibles interacciones no son clínicamente significativas y no afectan a las recomendaciones posológicas.

## POSOLOGÍA/ADMINISTRACIÓN

- La vía de administración es oral.
- La dosis recomendada es 180 mg al día a cualquier hora del día, con o sin alimentos.
- No existen datos en pacientes con FG estimado  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o en diálisis.

## REACCIONES ADVERSAS

- Hiperuricemia/Gota. Ácido bempedoico produce un aumento de la concentración de ácido úrico por competición con éste a nivel del transportador renal. La elevación suele producirse en las 4 primeras semanas de inicio del tratamiento y resolverse tras la suspensión del tratamiento. Existe mayor riesgo de gota sobre todo en pacientes con gota previa o niveles de ácido úrico basalmente elevados.
- Anemia. Ácido bempedoico puede producir un descenso ligero de hemoglobina (promedio 0,3 g/dl) por mecanismos no aclarados. El descenso suele observarse en las 4 primeras semanas de inicio de tratamiento y se considera reversible.

- Dolor de extremidades: en caso de presentar dolor en extremidades se deberá intentar demostrar causalidad y valorar el riesgo beneficio de mantener el fármaco de forma individual en función de la severidad y el curso del cuadro.
- Es importante saber que, a diferencia de otros agentes hipolipemiantes, el uso de ácido bempedoico no aumenta el riesgo de diabetes ni provoca mialgias.

### **OTRAS CONSIDERACIONES**

- Requiere visado y puede ser prescrito por médicos de familia o cualquier otro tipo de especialista médico.
- La presentación que combina ezetimiba y ácido bempedoico supone el mismo coste que la que sólo incluye ácido bempedoico. Por este motivo se recomienda el uso de la presentación combinada frente a ambos principios activos por separado.



## INHIBIDORES DE LA PCSK9

### MECANISMO DE ACCIÓN

Anticuerpos monoclonales que reducen la concentración de PCSK9 circulante, evitando su unión a los receptores de membrana de partículas de cLDL y, por tanto, su degradación intracelular. La mayor expresión de estos receptores en el hígado aumenta el aclaramiento de cLDL plasmático.

### TIPOS DE INHIBIDORES DE LA PCSK9 Y DOSIS

	DOSIS INICIAL	DOSIS MÁXIMA
Evolocumab	140 mg cada 2 semanas 420 mg una vez al mes	420 mg cada 2 semanas*
Alirocumab	75 mg cada 2 semanas	150 mg cada 2 semanas 300 mg una vez al mes**

\* La dosis de evolocumab 420mg cada 2 semanas solo está indicada en pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota que no se controlan tras 12 semanas de tratamiento con la dosis inicial o como dosis de inicio en pacientes que reciben aféresis.

\*\* Los pacientes que requieran una mayor reducción del cLDL (>60%) pueden empezar con la dosis máxima de alirocumab. Se debe esperar 4 – 8 semanas para valorar el efecto sobre los lípidos en pacientes que comienzan el tratamiento con la dosis inicial.

### INDICACIONES

- Hipercolesterolemia primaria y dislipemia mixta (como complemento a la dieta):
  - En combinación con una estatina o con una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los niveles objetivo de cLDL con la dosis máxima tolerada de estatina.
  - Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.
- Hipercolesterolemia familiar homocigótica (en adultos y adolescentes a partir de 12 años):

- En combinación con otros tratamientos hipolipemiantes.
- Pacientes con ECV establecida (infarto de miocardio, ictus o EAP) para reducir el riesgo cardiovascular disminuyendo los niveles de cLDL, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo:
  - En combinación con la dosis máxima tolerada de estatina con o sin otros tratamientos hipolipemiantes.
  - Solo o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas.

## INDICACIONES FINANCIADAS

- Hipercolesterolemia familiar no controlada (cLDL >100 mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatinas.
- Pacientes con ECV establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y EAP) no controlada (cLDL >100 mg/dL) con dosis máxima tolerada de estatinas.
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores con intolerancia o contraindicación a estatinas y cLDL >100 mg/dL.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o excipientes.
- Embarazo y lactancia.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Dado que son medicamentos biológicos, no se prevén efectos farmacocinéticos sobre otros medicamentos ni ningún efecto sobre las enzimas del citocromo P450.
- Estatinas. Las estatinas aumentan la producción de PCSK9 y, por tanto, el aclaramiento de evolocumab y alirocumab y su exposición sistémica. Sin embargo, esto no influye en el efecto sobre la reducción de cLDL.

## **POSOLOGÍA/ADMINISTRACIÓN:**

- La vía de administración es subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo.
- Se recomienda alternar el lugar de inyección en cada inyección.
- No se debe inyectar el fármaco en zonas que presentes enfermedades cutáneas activas o en el mismo lugar donde se administre otro fármaco inyectable.
- Cada pluma o jeringa precargada es de un solo uso.
- Se recomienda la instrucción sobre la técnica de inyección subcutánea adecuada al paciente o cuidador por parte de un profesional sanitario.
- El fármaco debe conservarse en nevera (entre 2º y 8º C; no congelar) y en su envase original para protegerlo de la luz. Previo a su administración, sacar de la nevera para que la solución se atempere a temperatura ambiente. Después de sacarlo de la nevera, el medicamento se debe utilizar en 30 días o desecharse.
- No es necesario ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática.

## **REACCIONES ADVERSAS:**

- Son frecuentes las reacciones en el lugar de inyección (eritema, enrojecimiento, prurito, edema y dolor/sensibilidad), nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. A menudo son leves y transitorias y no requieren suspensión de la medicación.
- Los capuchones de la pluma y jeringa de evolocumab contienen caucho natural (látex) por lo que puede causar alergia.

## **OTRAS CONSIDERACIONES**

- Son fármacos dispensados a través de los Servicios de Farmacia Hospitalaria que requieren aprobación por la Comisión Regional de Farmacia y no pueden ser prescritos por Atención Primaria.

## INCLISIRÁN

### MECANISMO DE ACCIÓN

Inclisirán es un ácido ribonucleico de interferencia pequeño bicatenario que, en los hepatocitos, utiliza el mecanismo de interferencia del ARN y dirige la ruptura catalítica del ARNm de la PCSK9. Esto hace que se incremente el reciclado y la expresión del receptor del cLDL en la superficie celular de los hepatocitos, aumentando la recaptación de cLDL y reduciendo los niveles circulantes de cLDL.

### INDICACIONES

- En adultos con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipidemia mixta, como adyuvante de la dieta:
  - en monoterapia o en combinación con otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que son intolerantes a las estatinas, o para aquellos para los que las estatinas están contraindicadas.
  - en combinación con una estatina o una estatina y otros tratamientos hipolipemiantes en pacientes que no consiguen alcanzar los objetivos de cLDL con la dosis máxima de una estatina.

### INDICACIONES FINANCIADAS

- Hipercolesterolemia familiar heterocigota no controlados (definido como cLDL superior a 100 mg/dL) con la dosis máxima tolerada de estatinas (sola o en combinación con ezetimiba).
- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o enfermedad arterial periférica) no controlados (definido como cLDL superior a 100 mg/dL) con la dosis máxima tolerada de estatinas (sola o en combinación con ezetimiba).
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo cLDL sea superior a 100 mg/dL.

### CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad.
- Embarazo y lactancia.

## INTERACCIONES

- En base a los datos disponibles no se esperan interacciones clínicamente significativas.

## POSOLOGÍA/ADMINISTRACIÓN

- Debe ser administrado por un profesional sanitario (médico, farmacéutico o enfermera).
- La dosis inicial recomendada es de 284 mg. La siguiente dosis se administra a los 3 meses y después las dosis adicionales cada 6 meses.
- La vía de administración es subcutánea en el muslo, el abdomen o en la parte superior del brazo.
- No se debe inyectar el fármaco en zonas que presentes enfermedades cutáneas activas o en el mismo lugar donde se administre otro fármaco inyectable.
- Cada pluma o jeringa precargada es de un solo uso.
- Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. No congelar.

## REACCIONES ADVERSAS

- Son frecuentes las reacciones en el lugar de inyección (eritema, enrojecimiento, prurito, edema y dolor/sensibilidad).

## OTRAS CONSIDERACIONES

- Es un fármaco dispensado a través de los Servicios de Farmacia Hospitalaria que requiere aprobación por la Comisión Regional de Farmacia y no puede ser prescrito por Atención Primaria.
- Precaución en insuficiencia hepática grave (clase Child-Pugh C) y en insuficiencia renal grave.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños < 18 años.
- No se ha estudiado el efecto de la hemodiálisis en la farmacocinética de inclisirán (no se debe realizar una hemodiálisis hasta al menos 72 horas después de la administración de inclisirán).

## ICOSAPENTO DE ETILO

### MECANISMO DE ACCIÓN

No se conocen completamente los mecanismos de acción que contribuyen a la reducción de los eventos cardiovasculares con icosapento de etilo. Probablemente sean multifactoriales, como un mejor perfil de lipoproteínas con reducción de las lipoproteínas ricas en TG, efectos antiinflamatorios y antioxidantes, reducción de la acumulación de los macrófagos, mejora de la función endotelial, aumento del grosor/estabilidad de la capa fibrosa y efectos antiagregantes. Cada uno de estos mecanismos puede alterar de manera beneficiosa el desarrollo, la evolución y la estabilización de la placa aterosclerótica, así como las implicaciones de la rotura de la placa.

### INDICACIONES

- Pacientes adultos tratados con estatinas, TG elevados ( $\geq 150$  mg/dL) y una enfermedad cardiovascular diagnosticada.
- Pacientes adultos tratados con estatinas, TG elevados ( $\geq 150$  mg/dL) y diabetes y, al menos, otro factor de riesgo cardiovascular.

### INDICACIONES FINANCIADAS

- Pacientes adultos con diagnóstico de enfermedad arteriosclerótica con cLDL entre 40 mg/dL y 100 mg/dL y TG elevados ( $\geq 150$  mg/dL) a pesar del tratamiento con estatinas +/- otros hipolipemiantes a dosis máximas toleradas.
- Se define enfermedad arteriosclerótica como la presencia de cardiopatía isquémica aguda o crónica, ictus o accidente isquémico transitorio o enfermedad arterial periférica.

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo, a la soja o a alguno de los excipientes.
- No se recomienda en embarazo y lactancia.
- No se recomienda en menores de 18 años.

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No existen interacciones con los inhibidores habituales de las enzimas del citocromo P450: omeprazol, rosiglitazona, warfarina y atorvastatina.

## POSOLÓGIA/ADMINISTRACIÓN

- La vía de administración es oral.
- La dosis diaria recomendada es de 2 cápsulas de 998mg dos veces al día.
- Debe tomarse con alimentos o después de una comida y no se recomienda romper, aplastar, disolver o masticar las cápsulas.
- No es necesario ajuste de dosis en ancianos, insuficiencia renal o hepática.

## REACCIONES ADVERSAS

- Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia asociadas al icosapento de etilo fueron:
  - Hemorragia (11,8%).
  - Edema periférico (7,8%).
  - Fibrilación auricular (5,8%).
  - Estreñimiento (5,4%).
- En caso de presentar una reacción adversa se deberá valorar el riesgo beneficio de mantener el fármaco de forma individual en función de la severidad y el curso del cuadro.

## OTRAS CONSIDERACIONES

- Requiere visado y puede ser prescrito por médicos de familia o cualquier otro tipo de especialista médico.
- Alergias al pescado y/o al marisco: el icosapento de etilo se obtiene del aceite de pescado. Se desconoce si los pacientes con alergias al pescado y/o al marisco tienen un mayor riesgo de experimentar una reacción alérgica al icosapento de etilo. El icosapento de etilo debe usarse con precaución en pacientes con hipersensibilidad conocida al pescado y/o al marisco.
- Fibrilación o flutter auricular: el icosapento de etilo se ha asociado a un mayor riesgo de fibrilación o flutter auricular por lo que debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de estas arritmias o riesgo elevado de presentarlas.
- Hemorragia: el tratamiento con icosapento de etilo se ha asociado a una mayor incidencia de hemorragias por lo que debe usarse con precaución en pacientes tratados con antitrombóticos.

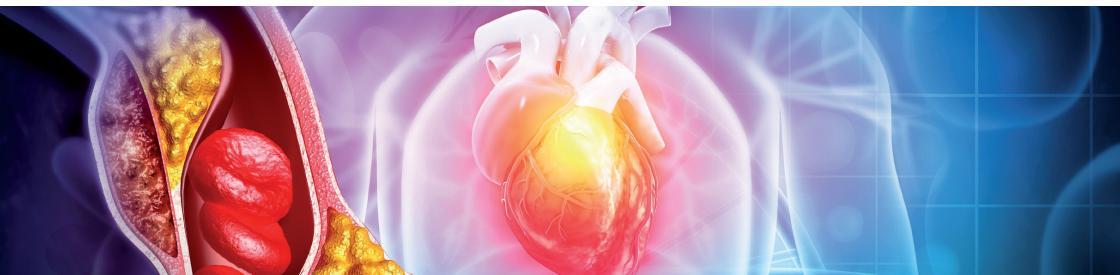
## BIBLIOGRAFÍA:

- 1 Instrucción n.º 1/2013, de 11 de febrero, de la Dirección Gerencia del Servicio Murciano de Salud, por la que se establece el procedimiento de validación sanitaria de los tratamientos con medicamentos hipolipemiantes para pacientes afectados por hipercolesterolemia familiar heterocigota. (BORM, 23 de febrero de 2013).





# RUTA DE DISLIPEMIA EN PREVENCIÓN SECUNDARIA



I.S.B.N.: 978-84-09-56218-3

