

INSTRUCCIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS EN RELACIÓN AL PROGRAMA REFAR-AR IV GESTOR MI: ADECUACIÓN DE TRATAMIENTOS DEL GRUPO ATC C10AX (OTROS AGENTES REDUCTORES DEL COLESTEROL Y LOS TRIGLICÉRIDOS) y C10BA: EZETIMIBA, OMEGA-3-TRIGLICÉRIDOS y ASOCIACIÓN SIMVASTATINA/EZETIMIBA

La Resolución de 15 de diciembre de 2011 de la Secretaría Autonómica de la Agencia Valenciana de Salud sobre el Programa de Revisión y Seguimiento de la Farmacoterapia (REFAR), establece en su Instrucción Sexta un calendario a realizar en el 2012. A los efectos de facilitar la realización del Subprograma REFAR-AR IV se ha preparado un procedimiento normalizado para la revisión de los tratamientos del grupo ATC C10AX "Otros agentes modificadores de los lípidos" y C10BA "Inhibidores de la HMG CoA Reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos" (ezetimiba, omega-3-triglicéridos y la asociación simvastatina/ezetimiba), que ha contado con las aportaciones de profesionales sanitarios asistenciales, técnicos de la administración y de la Comisión de Uso Racional del Medicamento y Productos Sanitarios del Departamento de Salud Valencia-Clinico-Malvarrosa.

En virtud de las competencias que me otorga el Decreto 111/2011 de 2 de septiembre del Consell, por el que se aprueba el Reglamento Orgánico y Funcional de la Conselleria de Sanitat y se modifica el Decreto 25/2005 de 4 de febrero del Consell, por el que se aprueban los estatutos reguladores de la Agencia Valenciana de Salud, se emiten las siguientes

INTRUCCIONES

Instrucción Primera.

Procedimiento de revisión de los tratamientos del grupo ATC C10AX y C10BA (ezetimiba, omega-3-triglicéridos y la asociación simvastatina/ezetimiba).

Todos los Departamentos de Salud de la Agencia Valenciana de Salud procederán a la revisión de los pacientes con tratamientos del grupo ATC C10AX y C10BA (ezetimiba, omega-3-triglicéridos y la asociación simvastatina/ezetimiba) antes del 31 de octubre de 2012 siguiendo el procedimiento anexo en documento a las presentes Instrucciones.

Instrucción Segunda. Evaluación.

Los informes de actividad anexos en documento adjunto deberán ser remitidos antes del 31 de octubre de 2012 a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Agencia Valenciana de Salud.

Instrucción Tercera. Entrada en vigor.

Las presentes Instrucciones entrarán en vigor el día 30 de julio de 2012.

Valencia, 25 de julio de 2012

EL DIRECTOR GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS

1. ANTECEDENTES

El objetivo fundamental del tratamiento preventivo de las dislipemias es reducir la morbi-mortalidad de las personas con mayor riesgo cardiovascular (RCV), más que controlar un sólo factor de riesgo. Por ello en todos los casos, hay que buscar y tratar todos los factores de riesgo.

Las medidas no farmacológicas, tales como recomendaciones sobre la dieta, abandono del tabaquismo, mantenimiento del peso ideal y la realización de actividad física regular, deben formar parte del tratamiento preventivo, siempre.

Se beneficiarán más de la acción preventiva del tratamiento de la hipercolesterolemia, aquellos pacientes con mayor RCV, pudiéndose priorizar las intervenciones.

El tratamiento farmacológico debe realizarse de forma individualizada y acompañado previamente de la evaluación del riesgo cardiovascular en todos los pacientes y de la fijación de objetivos de reducción de colesterol c-LDL, en función de éste.

Las estatinas o inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa, producen una reducción del c-LDL como efecto fundamental sobre el perfil lipídico, considerándose actualmente los fármacos de elección para el tratamiento de la hipercolesterolemia, cuando las medidas sobre el estilo de vida son ineficaces.

Como opciones de tratamiento alternativo a las estatinas (en caso de intolerancia o riesgo de interacciones) o como complemento a las mismas, se dispone de otros hipolipemiantes como: secuestradores de ácidos biliares, ácido nicotínico o inhibidores de la absorción del colesterol (ezetimiba y la asociación simvastatina/ezetimiba).

El tratamiento farmacológico de elección de la hipertrigliceridemia son los fibratos. Como alternativa y sin el mismo nivel de evidencia, disponemos de otros fármacos como el ácido nicotínico, ácido nicotínico más laropirant, ácidos grasos omega3, estatinas en combinación con ácidos grasos omega 3 o fibratos y otras combinaciones, pudiéndose considerar estas alternativas en determinadas situaciones.

En general los efectos adversos de las estatinas son infrecuentes, pero son mayores en personas de edad avanzada, con insuficiencia renal o hepática, con hipotiroidismo y polimedicados.

Es fundamental identificar a los colectivos en los que el beneficio, en términos de reducción de complicaciones vasculares, supere a los inconvenientes y con garantías de sostenibilidad.

Las estatinas son efectivas y con toda probabilidad costo-efectivas en prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y son efectivas y posiblemente costo-efectivas en prevención primaria, en pacientes de alto riesgo.

Hay estudios que concluyen, que dada la inexistencia de evidencias sólidas de mayor efectividad o costo-efectividad de unas estatinas frente a otras a dosis equipotentes, el uso de la presentación de menor precio por DDD, debe ser considerada la opción más coste efectiva¹.

2. JUSTIFICACIÓN

INDICACIONES

1. El tratamiento de la dislipemia debe acompañarse siempre de las **medidas no farmacológicas**: recomendaciones sobre la dieta, abandono del tabaquismo, mantenimiento del peso ideal y la realización de actividad física regular.
2. El tratamiento farmacológico de la dislipemia debe ser individualizado e ir siempre acompañado de la evaluación del riesgo cardiovascular en cada paciente y de la fijación de objetivos de reducción de colesterol c-LDL en función de éste. Se pueden utilizar las tablas de riesgo existentes. En nuestro medio se recomienda evaluar el RCV según la tabla del proyecto SCORE adaptada a España ó las tablas de riesgo cardiovascular del proyecto Regidor (Anexo I).
3. Sólo cifras de colesterol total > 320 mg/dL, LDL > 240 mg/dL o hiperlipemias familiares justifican por sí mismas iniciar un tratamiento farmacológico de forma independiente al RCV.
En cuanto a los triglicéridos y en prevención primaria, se indicará el tratamiento farmacológico si TG > 500 mg/dL o riesgo de pancreatitis.
4. El **tratamiento farmacológico** se recomienda, según la evidencia disponible, en **pacientes de alto riesgo cardiovascular**, pudiéndose **priorizar las intervenciones**:
 - a. **Prevención Secundaria**
 - b. **Prevención Primaria en pacientes con un colesterol-LDL superior a 100 mg/dL² y:**
 - i. Diabetes.
 - ii. Riesgo de muerte cardiovascular a 10 años RCV \geq 5% estimado mediante tabla de riesgo del proyecto SCORE, adaptada a España (o \geq 10% Regidor o \geq 20% de Framingham)
 - iii. Enfermedad Renal Crónica (ERC) con filtrado glomerular (FG) <60 ml/min.

El **objetivo de LDL < 70 mg/dL se reserva** para pacientes de muy alto riesgo en prevención secundaria. En prevención primaria, en pacientes diabéticos tipo 2 con alto riesgo cardiovascular y en pacientes con enfermedad renal crónica con alto riesgo cardiovascular.

RECOMENDACIONES:

1. **Tratamiento de la hipercolesterolemia pura (CIE-9-MC-272.0):** El tratamiento farmacológico de elección son las **estatinas**. Su prescripción debe hacerse atendiendo a la eficacia y coste-beneficio y dada la inexistencia de evidencias sólidas de mayor efectividad o costo-efectividad de unas estatinas frente a otras a dosis equipotentes, el uso de la presentación de menor precio por DDD debe ser considerada la opción más coste efectiva¹. (Anexo II) (Figura 1)

*En caso de **intolerancia a las estatinas o contraindicaciones o si no se alcanza el objetivo de c-LDL con las máximas dosis de estatinas toleradas, existen otras alternativas terapéuticas sin el mismo nivel de evidencia y siendo menos coste/efectivas: secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico o inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimiba o asociación simvastaina/ezetimiba).***

Cuando el efecto de una estatina es insuficiente, es preferible utilizar otra alternativa terapéutica en monoterapia (fármaco y dosis) llegando a la máxima dosis recomendada o hasta la mayor dosis tolerada para alcanzar el LDL-C objetivo en función del riesgo cardiovascular calculado y siempre considerar la opción más coste efectiva para dosis equipotentes³ (Anexo II y III).

En general los efectos adversos de las estatinas son infrecuentes, no obstante la administración concomitante con otros fármacos lleva asociados riesgos de interacciones medicamentosas que pueden manifestarse en una reducción o aumento de la actividad farmacológica o en un incremento de la toxicidad, principalmente miopatía y rabdomiolisis². Los pacientes con RCV, así como pacientes con mayor comorbilidad tienen mayor riesgo de sufrir interacciones clínicamente relevantes. Por ello, el factor de polimedicación deberá ser tenido en cuenta en caso de realizar algún intercambio o sustitución terapéutica. A nivel de metabolismo hepático la incidencia de alteraciones musculares se incrementa 10 veces en pacientes que además de la estatina reciben tratamiento con inhibidores del CYP3A4 como antifúngicos (ketoconazol e itraconazol), macrólidos (eritromicina y claritromicina) o antagonistas del calcio (verapamilo y diltiazem)⁴ (Anexo IV apartado a)

- 2. Tratamiento de la hipertrigliceridemia pura (CIE-9-MC-272.1):** En prevención primaria se indicará tratamiento farmacológico si TG > 500 mg/dL o riesgo de pancreatitis. En pacientes de alto riesgo cardiovascular se indicará tratamiento farmacológico si TG > 200 mg/dL. El fármaco a utilizar con mayor evidencia son los **fibratos** (Anexo V).

Confirmar en analíticas (2 muestras en 2 meses) con ayuno 12 horas. Fundamental cambios en el estilo de vida, con énfasis en la restricción de la ingesta calórica y de grasas, así como la abstinencia de alcohol.

- 3. Tratamiento de la dislipemia mixta (CIE-9-MC-272.2):** En caso de hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia (>200 mg/dL), el **primer objetivo será controlar el colesterol total y c-LDL** (tratamiento de elección de **estatinas**, según apartado 1) y en **segundo lugar el control de la hipertrigliceridemia con fibratos** (en este caso se recomienda el *fenofibrato* para evitar las interacciones con el gemfibrozilo). (Anexo IV apartado b)

En caso de Enfermedad Renal Crónica con Filtrado Glomerular (FG) < 45 ml/min se desaconseja asociar fibratos con estatinas^{5, 6, 7, 8}. Entre 45 y 60 ml/min la asociación estatina-fibratos debe utilizarse con cuidado evitando dosis altas. En caso de contraindicación, pueden combinarse estatinas con ácidos grasos omega 3.

- 4. Tratamiento de HDL bajo:** el objetivo a conseguir es HDL por encima de 40mg/dL en hombres y 50mg/dL en mujeres. Actualmente la evidencia de los fármacos disponibles no avala la utilización generalizada de fármacos para aumentar el HDL.

En pacientes de alto riesgo cardiovascular se puede plantear la utilización de ácido nicotínico para elevar el HDL, aunque no hay demostrada su utilización con la disminución de morbimortalidad.

5. Tratamiento de la hiperlipidemia familiar heterocigótica (CIE-9-MC modificado 272.0H)

Se recomienda la codificación con el código **272.0H** (CIE-9-MC modificado por la Agencia Valenciana de Salud (AVS)) y diagnóstico con el test MED-PED⁹ (Anexo VI)

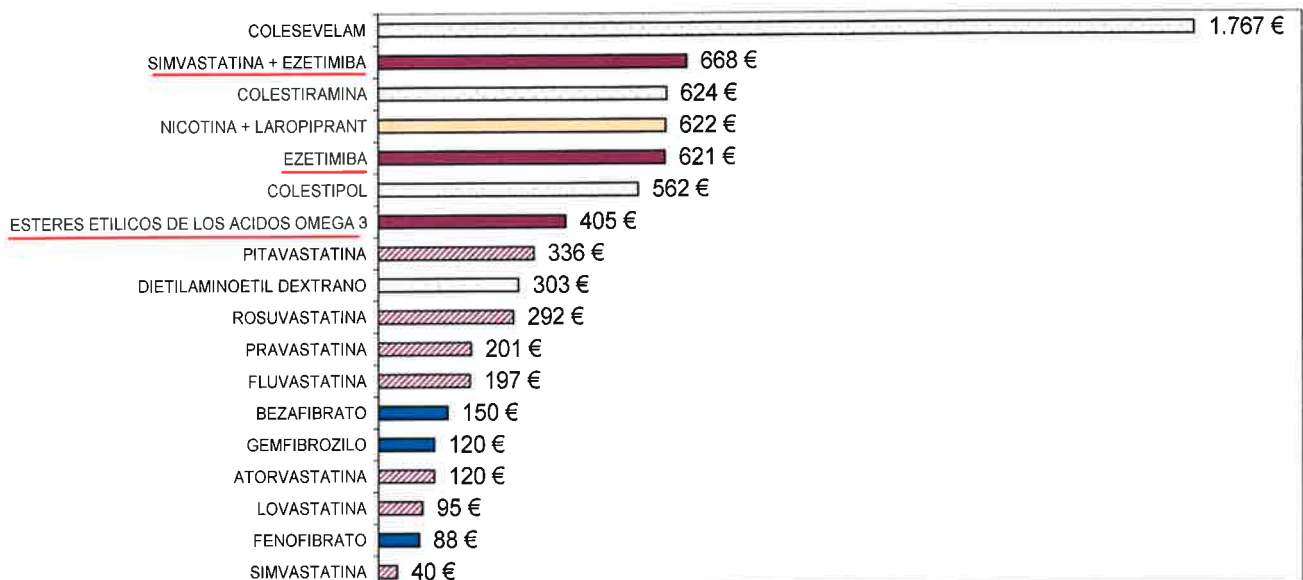
- \geq de 8: Diagnóstico **cierto**.
- Entre 6-7: Diagnóstico **probable**. En este caso, si hay familiares de 1er grado con colesterol total > 290 mg/dL y/o LDL col > 190 mg/dL, se remitirá a endocrinología para estudio genético y confirmación.
- < de 6. **No diagnóstico de HLP familiar heterocigota**.

COSTE TRATAMIENTO

El coste tratamiento-año de las alternativas farmacológicas del tratamiento de las dislipemias en la AVS se representa en la Figura 1.

Figura. 1 Coste tratamiento/año farmacológico de la dislipemia en la AVS*

Coste Tratamiento/Año en la AVS



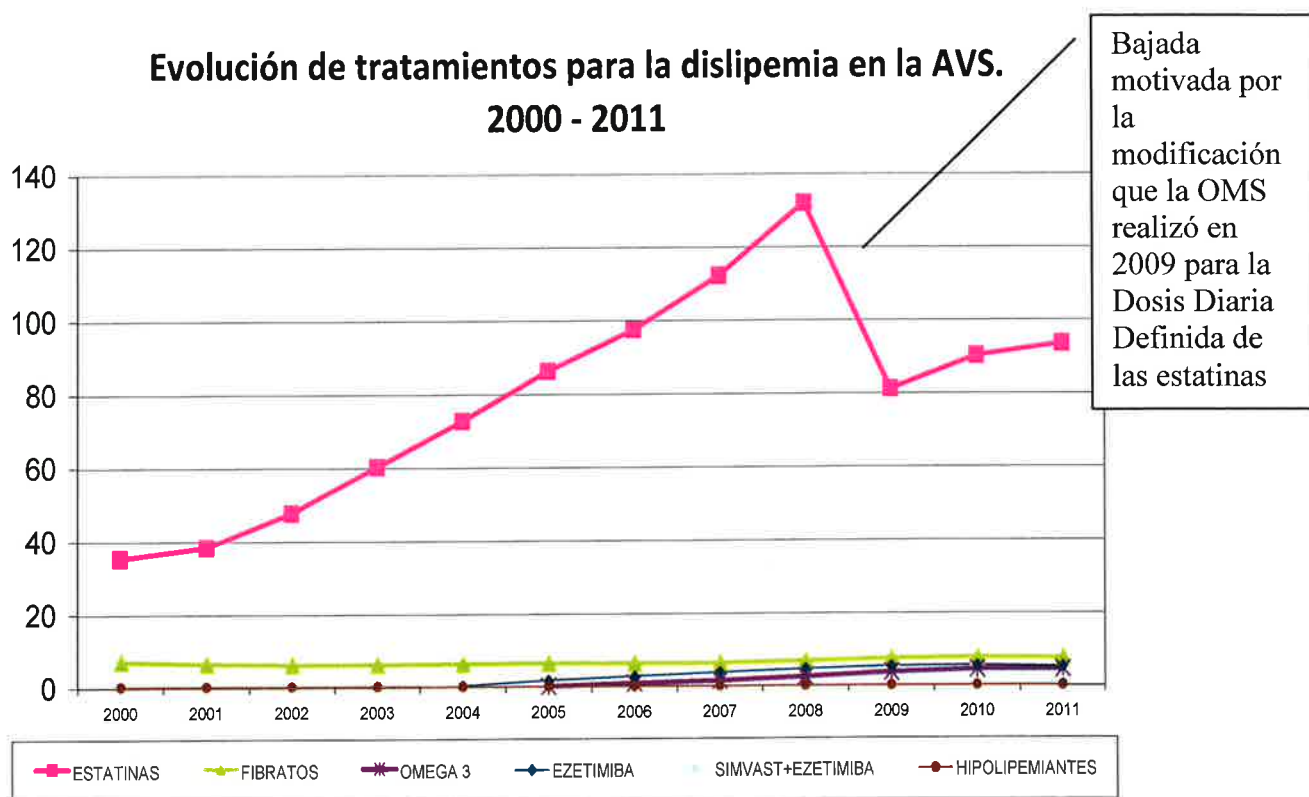
Fuente: Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA. Dispensación marzo 2012

*Coste tratamiento/año calculado como el producto entre 365 y el coste tratamiento/día (coste tratamiento/día = importe facturado por la AVS para cada principio activo / nº DDD dispensadas)

UTILIZACIÓN

La evolución de la utilización en dosis diarias definidas por 1.000 habitantes (DHD), en la Comunidad Valenciana, de tratamientos para la dislipemia se refleja en las Figuras 2, 3 y 4.

Figura. 2 Evolución en DHD de tratamientos para la dislipemia, junto con otras alternativas terapéuticas en la Comunidad Valenciana desde el año 2000 a 2011.



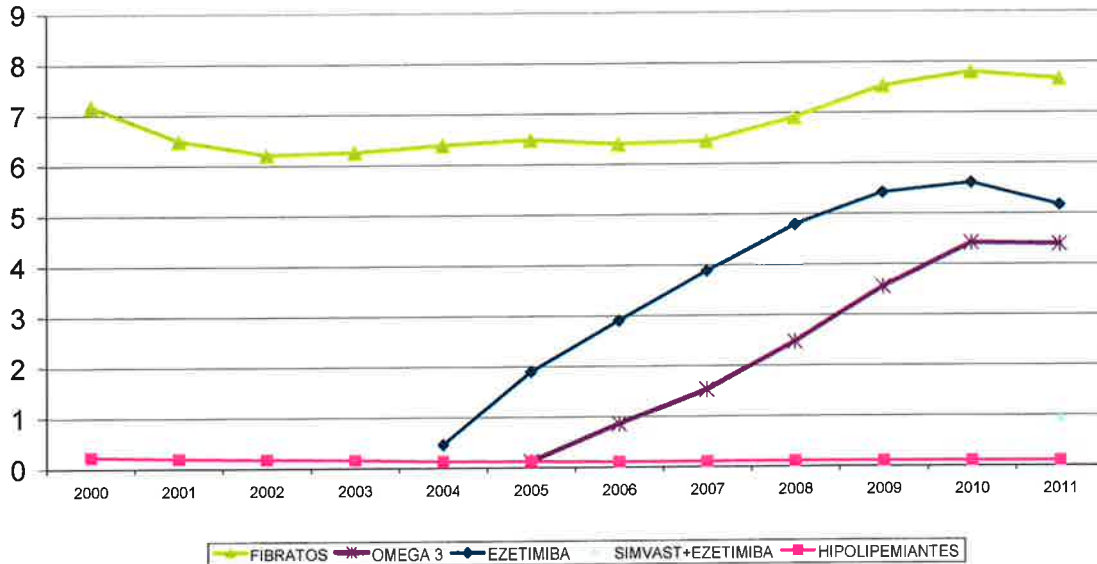
Fuente: Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA. Dispensación.

DHD = número de Dosis Diarias Definidas dispensadas por cada 1.000 habitantes

Nota: la combinación ácido nicotínico+laropiprant no dispone de DDD definida por la OMS. Por ello, no se muestra dicha información en el gráfico.

Figura. 3 Evolución en DHD de tratamientos para la dislipemia sin incluir las estatinas en la Comunidad Valenciana desde el año 2000 a 2011

**Evolución de tratamientos sin incluir las Estatinas
 2000 - 2011**

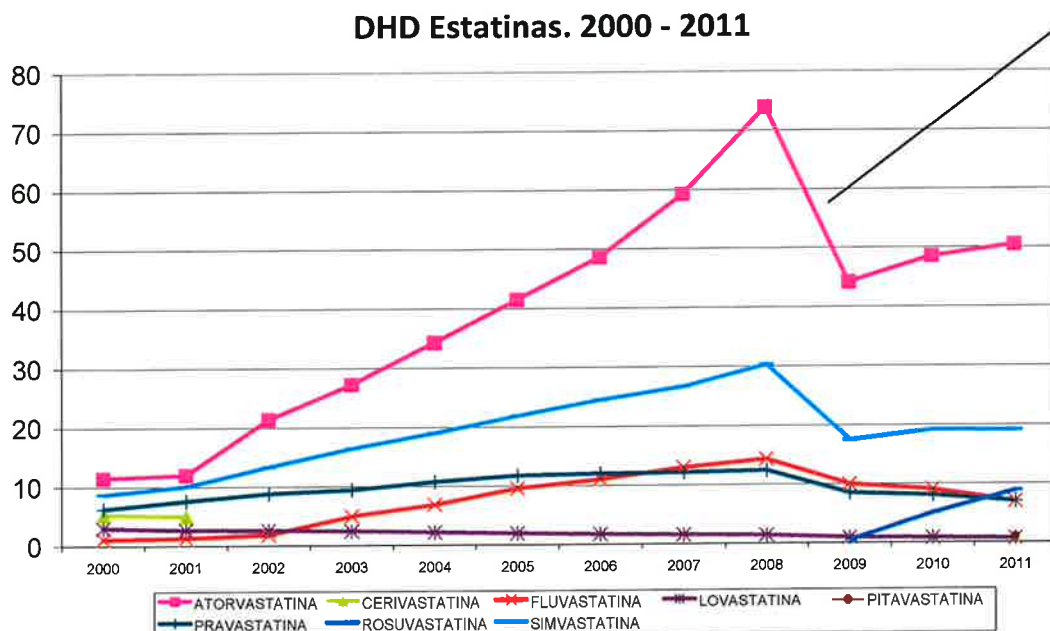


Fuente: Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA. Dispensación.

DHD = número de Dosis Diarias Definidas dispensadas por cada 1.000 habitantes

Nota: la combinación ácido nicotínico+laropirant no dispone de DDD definida por la OMS. Por ello, no se muestra dicha información en el gráfico.

Figura. 4 Evolución en DHD de las estatinas en la Comunidad Valenciana desde el año 2000 a 2011



Bajada motivada por la modificación que la OMS realizó en 2009 para la Dosis Diaria Definida de las estatinas

Fuente: Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA. Dispensación.

DHD = número de Dosis Diarias Definidas dispensadas por cada 1.000 habitantes

SITUACIÓN DE LA UTILIZACIÓN DE TRATAMIENTOS DEL GRUPO C10AX y C10BA (EZETIMIBA, OMEGA-3-TRIGLICÉRIDOS Y ASOCIACIÓN SIMVASTATINA/EZETIMIBA)

La utilización del tratamiento farmacológico de las dislipemias en el marco de la AVS a corte de marzo 2012 es muy heterogénea, tanto en la elección y manejo de los tratamientos disponibles de primera línea como en los fármacos alternativos para casos de intolerancia, contraindicaciones o si no se alcanza el objetivo terapéutico con las máximas dosis toleradas.

El número de pacientes a los que se les han dispensado inhibidores de la absorción del colesterol (**ezetimiba y/o asociación de simvastatina/ezetimiba**) solos o en combinación con otros hipolipemiantes en la Comunidad Valenciana ha sido de **29.260 pacientes**, de los cuales 12.538 serían susceptibles de ser revisados (corte transversal de marzo 2012).

El número de pacientes a los que se les han dispensado **ácidos grasos omega 3** solos o en combinación con otros hipolipemiantes en la Comunidad Valenciana ha sido de **28.210 pacientes**, de los cuales 12.497 serían susceptibles de ser revisados (corte transversal de marzo 2012).

El objetivo de estas instrucciones es intentar mejorar el manejo farmacológico de las dislipemias en sus indicaciones, según la mejor evidencia existente y fomentar la prescripción más coste-efectiva de acuerdo a la situación de cada paciente. Para ello proponemos inicialmente la revisión de los tratamientos que, siendo una alternativa en determinadas situaciones, no son el primer escalón terapéutico de forma generalizada: tratamientos del grupo C10AX y C10BA (ezetimiba, omega-3-triglicéridos y asociación simvastatina/ezetimiba), de la *Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC)*.

POTENCIAL AHORRO

El **potencial ahorro** susceptible de la revisión según indicaciones de estos tratamientos en la AVS ascendería a unos **12 millones de euros**. En la Tabla 1 se muestran **los 7.881.401€** de ahorro potencial que podrían alcanzarse tras revisar los tratamientos de ezetimiba y asociación simvastatina/ezetimiba desglosado por departamentos. En la Tabla 2 se muestran, con desglose departamental, los **4.446.433€** de ahorro potencial que supondría la revisión de los tratamientos de ácidos grasos omega 3.

En el caso de la ezetimiba y la asociación simvastatina/ezetimiba, se ha calculado el potencial ahorro basado en el número de pacientes en los que no estaría indicado su uso (Anexo VII a y b) y el importe que dicho consumo supone, se ha sustituido por el del tratamiento indicado más eficiente en cada situación, excluyendo un 10% de pacientes que se asumirían como intolerantes a las estatinas, con interacciones y/o contraindicaciones.

Tabla. 1: Desglose Departamental del potencial ahorro con la adecuación de tratamientos de ezetimiba y/o asociación ezetimiba/simvastatina.

DEPARTAMENTO	Nº Pacientes	Coste anual (€) situación actual	Coste anual (€) situación ideal	Ahorro potencial anual(€)
Departamento de Salud de Vinaròs	163	109.087	6.936	102.151
Departamento de Salud de Castellón	619	423.505	26.991	396.514
Departamento de Salud de la Plana	298	198.297	11.851	186.446
Departamento de Salud de Sagunto	503	343.094	20.149	322.945
Departamento de Salud de Valencia-Clínico-Malvarrosa	988	666.500	41.250	625.250
Departamento de Salud de Valencia- Arnau de Vilanova-Lliria	592	401.437	23.553	377.884
Departamento de Salud de Valencia-La Fe	531	347.375	21.861	325.514
Departamento de Salud de Requena/Requena	268	182.179	11.919	170.260
Departamento de Salud de Valencia-Hospital General	1.169	778.052	47.360	730.692
Departamento de Salud de Valencia -Doctor Peset	794	528.317	31.206	497.111
Departamento de Salud de La Ribera	607	407.958	22.920	385.038
Departamento de Salud de Gandia	439	293.658	16.301	277.357
Departamento de Salud de Dénia	506	334.924	19.648	315.276
Departamento de Salud de Xàtiva-Ontinyent	508	338.297	20.201	318.096
Departamento de Salud de Alcoy	487	322.799	18.926	303.873
Departamento de Salud de la Marina Baixa	503	335.055	20.252	314.803
Departamento de Salud de Alicante-Sant Joan d'Alacant	587	385.244	22.330	362.914
Departamento de Salud de Elda	401	265.533	15.687	249.846
Departamento de Salud de Alicante-Hospital General	636	427.809	24.216	403.593
Departamento de Salud de Elche-Hospital General	395	262.501	16.066	246.435
Departamento de Salud de Orihuela	307	207.758	12.529	195.229
Departamento de Salud de Torrevieja	471	313.309	18.474	294.835
Departamento de Salud de Manises	443	294.892	16.992	277.900
Departamento de Salud de Elx-Crevillent	323	214.190	12.751	201.439
	12.538	8.381.770	500.369	7.881.401

Fuente: Alterian. Dispensación corte a marzo 2012.

Se asume que, en situación ideal, el 10% de los pacientes que toman ezetimiba o asociación simvastatina/ezetimiba sin indicación persistirían con el tratamiento debido a que se encuentran en situaciones clínicas especiales que lo justifican

Para calcular el potencial ahorro en la revisión de los ácidos grasos omega 3 (Anexo VII c) se han excluido los pacientes que tienen diagnóstico en la Historia Clínica Electrónica (HCE) de hipertrigliceridemia, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, cirrosis y pancreatitis. También se ha excluido a un 10% de pacientes que por motivos de intolerancias, interacciones u otros tendrían justificada su utilización.

La distribución por Departamentos de Salud de la AVS, en cuanto a pacientes y potencial ahorro de ácidos grasos omega 3 se refleja en la Tabla 2.

Tabla. 2: Desglose Departamental del potencial ahorro con la adecuación de tratamientos al diagnóstico de ácidos grasos omega 3.

DEPARTAMENTO	Nº Pacientes	Coste anual (€) situación actual	Coste anual (€) situación ideal	Ahorro potencial anual(€)
Departamento de Salud de Vinaròs	246	99.630	12.103	87.527
Departamento de Salud de Castellón	968	392.040	47.626	344.414
Departamento de Salud de la Plana	440	178.200	21.648	156.552
Departamento de Salud de Sagunto	603	244.215	29.668	214.547
Departamento de Salud de Valencia-Clínico-Malvarrosa	1.184	479.520	58.253	421.267
Departamento de Salud de Valencia- Arnau de Vilanova-Lliria	732	296.460	36.014	260.446
Departamento de Salud de Valencia-La Fe	639	258.795	31.439	227.356
Departamento de Salud de Requena/Requena	125	50.625	6.150	44.475
Departamento de Salud de Valencia-Hospital General	1.366	553.230	67.207	486.023
Departamento de Salud de Valencia -Doctor Peset	868	351.540	42.706	308.834
Departamento de Salud de La Ribera	673	272.565	33.112	239.453
Departamento de Salud de Gandia	434	175.770	21.353	154.417
Departamento de Salud de Dénia	417	168.885	20.516	148.369
Departamento de Salud de Xàtiva-Ontinyent	360	145.800	17.712	128.088
Departamento de Salud de Alcoy	435	176.175	21.402	154.773
Departamento de Salud de la Marina Baixa	248	100.440	12.202	88.238
Departamento de Salud de Alicante-Sant Joan d'Alacant	339	137.295	16.679	120.616
Departamento de Salud de Elda	248	100.440	12.202	88.238
Departamento de Salud de Alicante-Hospital General	352	142.560	17.318	125.242
Departamento de Salud de Elche-Hospital General	325	131.625	15.990	115.635
Departamento de Salud de Orihuela	334	135.270	16.433	118.837
Departamento de Salud de Torrevieja	433	175.365	21.304	154.061
Departamento de Salud de Manises	474	191.970	23.321	168.649
Departamento de Salud de Elx-Crevillent	254	102.870	12.497	90.373
	12.497	5.061.285	614.852	4.446.433

Fuente: Alterian. Dispensación corte a marzo 2012. Se asume que, en situación ideal, el 10% de los pacientes que toman Omega3 sin indicación persistirían con el tratamiento debido a que se encuentran en situaciones clínicas especiales que lo justificarían

Pese a que el potencial ahorro de la modificación de todos los tratamientos susceptibles de ser revisados asciende a **12 millones** de euros correspondientes a 10 pacientes por cupo en el periodo de revisión, se asume que no todos los tratamientos serían modificados y, por tanto, el ahorro factible se cifraría mínimo en unos **5 millones de euros**.

3. PROCEDIMIENTO REVISIÓN HISTORIALES FARMACOTERAPÉUTICOS EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON GRUPO C10AX y C10BA (EZETIMIBA, OMEGA-3-TRIGLICÉRIDOS Y ASOCIACIÓN SIMVASTATINA/ EZETIMIBA)

1. La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (Oficina de Farmacoeconomía (OFE)) remitirá la información necesaria para la evaluación de los historiales farmacoterapéuticos de la población susceptible a revisión a la Gerencia, Direcciones Médicas y Direcciones Médicas de Atención Primaria de los departamentos de salud de la AVS.
2. Los Médicos de Atención Primaria y/o Médicos responsables de la prescripción realizarán la revisión del historial farmacoterapéutico en coordinación con los Farmacéuticos de Área de Salud (FAS), Farmacéuticos del Programa REFAR y Coordinadores de Atención Primaria, de acuerdo a las instrucciones y siguiendo las recomendaciones que se exponen a continuación:
 - **Valoración inicial de los pacientes:**
 - i. Verificación del diagnóstico concreto del paciente sujeto a revisión y su **codificación** en la historia clínica (código CIE-9-MC):
 1. Hipercolesterolemia pura: "Hipercolesterolemia primaria" código **272.0**
 2. Hipercolesterolemia pura: "Hipercolesterolemia primaria" (heterocigótica) código **272.0H**
 3. Hipertrigliceridemia pura: "Hipertrigliceridemia" código **272.1**
 4. Dislipemia mixta: "Hiperlipidemia mixta" código **272.2**
 - ii. Verificación de la **valoración inicial antes del tratamiento**: perfil lipídico, enzimas hepáticas y enzimas musculares.
 - iii. Verificación de la valoración del registro en la Historia Clínica Electrónica (Abucasis) **del riesgo cardiovascular**, estimado mediante las tablas de riesgo existentes. **(Anexo I)**.
 - iv. Verificación en la HCE del **objetivo de LDL-colesterol a conseguir**, con el tratamiento pautado de acuerdo al RCV del paciente.
 - v. Identificación del **tratamiento pautado de acuerdo el objetivo de reducción de colesterol fijado o del tratamiento para la hipertrigliceridemia. (Anexo II)**.
 - **Se identificará y registrará** en la historia clínica del paciente revisado (en caso de no estarlo), preferentemente en la HCE de Abucasis, (apartado de **Acontecimientos Adversos**), la presencia de intolerancia a las estatinas y/o fibratos, contraindicaciones y/o interacciones con otro tratamiento farmacológico que los desaconsejen. Del mismo modo, si el motivo es el "no alcance" de los objetivos terapéuticos con dosis máxima de estatinas toleradas o con fibratos (según hipercolesterolemia pura, hipertrigliceridemia pura o dislipemia mixta), se registrará en la historia clínica del paciente.
 - A los pacientes en tratamiento con un inhibidor de la absorción del colesterol y/o ácidos grasos omega 3, que no cumplan con ningún criterio anterior (intolerancias, interacciones con otra medicación, contraindicaciones, no alcance de objetivos terapéuticos o cualquier otra situación clínica específica del paciente), se recomienda el replanteamiento terapéutico a los tratamientos de elección más coste-efectivos. (apartado 3.2 de estas instrucciones).

- **Recomendaciones según situaciones analizadas** con tratamientos con ezetimiba, simvastatina/ezetimiba y/o ácidos grasos omega 3 en la AVS:
 - i. **Pacientes en tratamiento con ezetimiba en monoterapia sin ninguna situación mencionada en el párrafo anterior** → pasarían a una estatina potente y la más coste-efectiva en función del objetivo de colesterol C-LDL a alcanzar (Anexo II). Si no se cumplen los objetivos marcados se añadiría ezetimiba.
 - ii. **Pacientes en tratamiento con ezetimiba y estatinas poco potentes** → pasarían a consumir una estatina potente y la más coste-efectiva en monoterapia en función del objetivo de colesterol C-LDL a alcanzar (Anexo II). Si no se cumplen los objetivos terapéuticos se añadiría ezetimiba.
 - iii. **Pacientes en tratamiento con simvastatina + ezetimiba y otra estatina** → se les eliminaría la simvastatina / ezetimiba y se quedaría con una estatina potente y la más coste-efectiva en monoterapia en función del objetivo de colesterol C-LDL a alcanzar (Anexo II). Si no se cumplen los objetivos terapéuticos se añadiría ezetimiba.
 - iv. **Pacientes en tratamiento con simvastatina + ezetimiba y ezetimiba** → se les eliminaría la ezetimiba y la simvastatina/ezetimiba y se sustituiría por otra estatina potente y la más coste-efectiva en función del objetivo de colesterol C-LDL a alcanzar (Anexo II). Si no se cumplen los objetivos marcados, añadir ezetimiba.
 - v. **Pacientes en tratamiento con ezetimiba y diagnóstico de hipertrigliceridemia** → se les eliminaría la ezetimiba y se les añadiría fibratos (en el caso de que no los estén tomando ya). Si no se controla valorar otras alternativas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (Anexo V).
 - vi. **Pacientes en tratamiento con ezetimiba + simvastatina y diagnóstico de hipertrigliceridemia** → se les eliminaría la ezetimiba/simvastatina y se les añadiría fibratos (en el caso de que no los estén tomando ya). Si no se controla valorar otras alternativas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (Anexo V).
 - vii. **Pacientes en tratamiento con ácidos grasos omega 3 para la hipertrigliceridemia**, se comprobará la intolerancia, interacciones, contraindicación, situación clínica específica y/o fracaso terapéutico con un tratamiento previo de mayor evidencia científica para la hipertrigliceridemia como son los fibratos. En caso de no ser así, se les eliminarían los ácidos omega 3 y se les añadirían fibratos. Si no se controla, valorar otras alternativas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (Anexo V).

3. Manejo, control y seguimiento de los pacientes con **tratamiento farmacológico para la dislipemia**. Antes de iniciar un tratamiento y en el caso del control y seguimiento de estos pacientes **se recomienda**:

- Codificación y registro en la HCE (según CIE 9-MC) del tipo de dislipemia del paciente.
- Valoración y registro en la Historia Clínica Electrónica (Abucasis) del riesgo cardiovascular del paciente, estimado mediante tablas de riesgo existentes. (Anexo I).
- Fijación y registro en la HCE del objetivo de LDL-colesterol a conseguir con el tratamiento pautado de acuerdo al RCV del paciente.
- Identificación del tratamiento pautado de acuerdo el objetivo de reducción de colesterol fijado y elección de la opción más coste-efectiva.
- Monitorización clínica y evaluación, del control de colesterol y de los posibles efectos adversos ¹⁰:
 - i. **Valoración inicial antes del tratamiento**: perfil lipídico, enzimas hepáticas (ALT) y enzimas musculares (creatinKinasa (CK)). Si CK es >5 veces el límite superior de normalidad no iniciar tratamiento farmacológico y reevaluar.
 - ii. **Valoración a las 8 semanas posterior al inicio del tratamiento o si éste se reajusta**: perfil lipídico y enzimas hepáticas. *No se requiere monitorización de rutina de CK. Evaluar CK siempre que el paciente desarrolle mialgias.*
 - iii. Una vez alcanzado el objetivo terapéutico y si ALT < 3 veces el límite superior de normalidad, se recomienda la monitorización anual de: lípidos y enzimas hepáticas.
- Ante elevación de las enzimas hepáticas, retirar la estatina si:
 - i. **Incremento de las enzimas hepáticas ≥ 3 veces** el límite superior de normalidad, suspender o retirar la dosis reevaluar a las 4-6 semanas. Considerar la reintroducción cautelosa de la terapia cuando la alanino aminotransferasa retorne a la normalidad. Si se realiza la suspensión temporal se puede intentar su reinicio después de pasadas algunas semanas, bien con el mismo fármaco a dosis crecientes o bien con una estatina distinta. En la mayoría de las ocasiones, sin embargo, no se requiere modificar la dosis dado que las alteraciones bioquímicas son transitorias.
 - ii. **Una elevación de CK no debe llevar a la retirada del fármaco a no ser que ésta sea >10 veces** el límite superior de normalidad o que, aunque **no exista elevación, se acompañe de manifestaciones clínicas importantes** (mialgias persistentes y/o invalidantes). Elevaciones menores (de entre 3 y 10 veces la cifra normal) de forma persistente deben hacer valorar la posibilidad de sustituir la estatina o reducir su dosis, si bien la decisión debe ser individualizada en función de la situación clínica del paciente y la importancia del tratamiento farmacológico. Debe considerar la elevación de CK transitoria por otras causas, como el ejercicio muscular.
- Identificación y registro en la HCE de las posibles intolerancias, interacciones, contraindicaciones, fracasos terapéuticos y/o cualquier otra situación específica relevante del paciente detectada con los tratamientos hipolipemiantes en el apartado de Acontecimientos Adversos de la HCE (Abucasis).

4. Cada revisión se acompañará de un informe farmacoterapéutico normalizado (Anexo VIII) sobre los aspectos que pudieran afectar a la eficiencia y seguridad de estos tratamientos según procedimiento de la AVS.
5. El médico responsable del paciente, valorará la adecuación del tratamiento, verificará e instaurará los controles necesarios para el seguimiento del mismo, e interrumpirá y/o sustituirá aquellos tratamientos que no siguen las recomendaciones en el uso y control de estos fármacos, en cuanto a eficacia y seguridad, del punto 3 de estas instrucciones y/o de las recomendaciones basadas en la evidencia, existentes.
6. Las Direcciones Médicas de Atención Primaria de los Departamentos, remitirán a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFyPS), un informe con los resultados de la intervención realizada, antes del 31 de octubre de 2012 que contendrá, la información referenciada en el Anexo VIII, siguiendo el circuito de actuaciones reflejado en el Anexo IX.
7. Para completar estas medidas, desde la DGFyPS (Oficina de Uso Racional del Medicamento (OFUR)) se procederá a la introducción en las bases de datos farmacológicas centralizadas de GAIA, de las correspondientes “*Correlaciones diagnósticas (CIE) – tratamiento (ATC)*”, para activar el sistema de alertas on line en el módulo de prescripción, para las dislipemias. Del mismo modo, se planificarán los desarrollos tecnológicos necesarios para adaptar estas recomendaciones al módulo de prescripción de GAIA en Abucasis, de manera que en un futuro se facilite y garantice el manejo farmacológico de las dislipemias.
8. En aras de facilitar las actuaciones de revisión de los tratamientos de los grupos C10AX y C10BA (ezetimiba, omega-3-triglicéridos y asociación simvastatina/ezetimiba), se establece un **resumen de las indicaciones, recomendaciones y procedimiento de revisión de las presentes instrucciones (Anexo X)**.

ANEXO I
TABLAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR
DEL PROYECTO SCORE ADAPTADAS A ESPAÑA

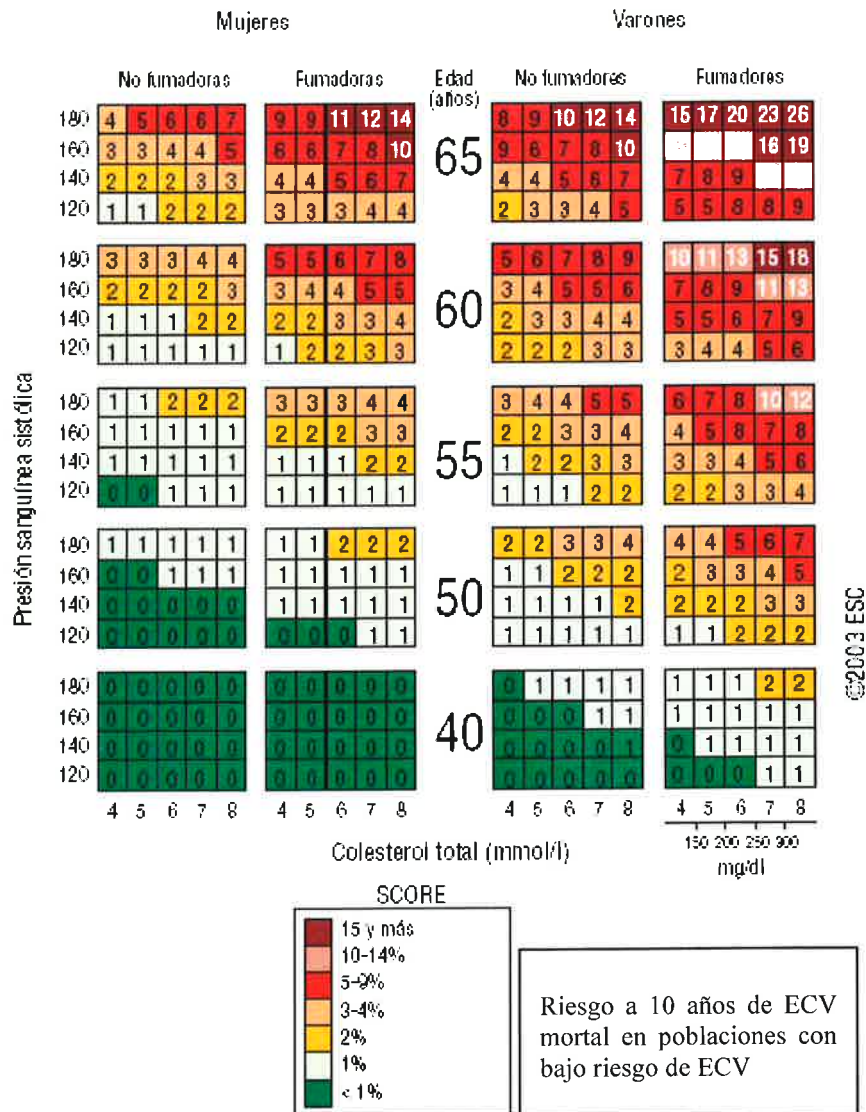


Tabla Score bajo riesgo: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) mortal en poblaciones con bajo riesgo cardiovascular basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, presión sistólica y colesterol total. Para convertir el riesgo de ECV mortal en riesgo de ECV total (mortal + no mortal), multiplique por 3 para los varones, por 4 para las mujeres y por un número ligeramente inferior para personas mayores.

El gráfico SCORE es para uso en personas sin ECV establecida, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica o niveles muy elevados de factores de riesgo individuales, debido a que esas personas ya están en un grupo de riesgo alto y requieren un manejo intensivo de los factores de riesgo.

Podría tomarse también como referencia la tabla de riesgo cardiovascular Regicor. En este caso RCV para tratamiento farmacológico en prevención primaria, sería si $\geq 10\%$. La escala de Framingham (que define alto riesgo si $RCV \geq 20\%$) sobrestima el RCV en nuestra población.



TABLAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR DEL PROYECTO REGICOR

Hombres

No fumadores Fumadores

mmHg/dL <4.1 4.7 5.7 6.7 7.2 7.2
mg/dL <160 180 220 260 280 280

≥160/100	5	8	10	13	15	7	13	15	20	23
140-159/90-99	4	7	9	12	14	7	12	14	19	21
130-139/85-89	3	6	7	9	11	5	10	11	15	17
120-129/80-84	2	5	5	7	8	4	7	9	12	14
<120/80	3	5	5	7	8	4	7	9	12	13

≥160/100	3	5	6	8	10	5	8	10	13	15
140-159/90-99	3	5	6	8	9	8	9	12	14	16
130-139/85-89	2	4	5	6	7	6	7	10	11	13
120-129/80-84	2	3	4	5	5	5	6	8	9	11
<120/80	2	3	4	5	5	5	6	8	9	11

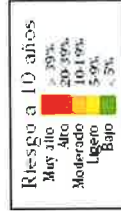
≥160/100	2	3	4	5	6	3	5	6	9	10
140-159/90-99	2	3	4	5	6	2	4	5	6	7
130-139/85-89	2	3	3	4	5	2	3	4	5	6
120-129/80-84	1	2	2	3	4	2	3	4	5	6
<120/80	1	2	2	3	4	2	3	4	5	6

≥160/100	1	2	3	4	4	2	4	4	6	6
140-159/90-99	1	2	3	3	4	2	3	4	5	6
130-139/85-89	1	2	2	3	3	2	3	3	4	5
120-129/80-84	1	2	2	2	2	1	2	3	3	4
<120/80	1	2	2	2	2	1	2	3	3	4

mmHg/dL <4.1 4.7 5.7 6.7 7.2 7.2
mg/dL <160 180 220 260 280 280

Colesterol

Si el colesterol de HDL <35 mg/dL, el riesgo real ~ riesgo x 1.5
Si el colesterol de HDL ≥60 mg/dL, el riesgo real ~ riesgo x 0.5



Mujeres

No fumadoras Fumadoras

mmHg/dL <4.1 4.7 5.7 6.7 7.2 7.2
mg/dL <160 180 220 260 280 280

≥160/100	5	6	8	8	10	6	8	10	10	12
140-159/90-99	4	5	6	6	8	5	7	8	8	11
130-139/85-89	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9
120-129/80-84	3	4	5	5	6	3	4	5	6	7
<120/80	2	3	3	3	4	3	3	4	4	5

≥160/100	5	6	8	8	10	6	8	10	10	13
140-159/90-99	4	5	6	6	8	5	7	8	8	11
130-139/85-89	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9
120-129/80-84	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9
<120/80	2	3	3	3	4	3	3	4	4	5

≥160/100	3	4	5	5	7	4	5	6	7	9
140-159/90-99	3	4	4	4	5	4	4	5	5	7
130-139/85-89	2	3	3	3	4	3	4	4	4	6
120-129/80-84	2	3	3	3	4	3	4	4	4	6
<120/80	2	2	2	2	3	2	2	3	3	4

≥160/100	2	1	2	2	3	2	2	2	3	3
140-159/90-99	1	2	2	2	2	2	2	2	2	3
130-139/85-89	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2
120-129/80-84	1	1	2	2	2	1	2	2	2	2
<120/80	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2

mmHg/dL <4.1 4.7 5.7 6.7 7.2 7.2
mg/dL <160 180 220 260 280 280

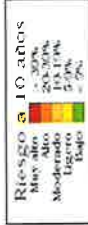
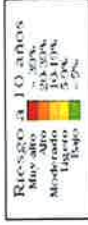
Colesterol

Si el colesterol de HDL <35 mg/dL, el riesgo real ~ riesgo x 1.5
Si el colesterol de HDL ≥60 mg/dL, el riesgo real ~ riesgo x 0.5

TABLAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR DEL PROYECTO REGICOR

Hombres		Mujeres	
Diabéticos		Diabéticas	
Fumadores		Fumadoras	
No fumadores		No fumadoras	
mmol/L - 4.1 4.7 5.7 6.7 7.2		mmol/L - 4.1 4.7 5.7 6.7 7.2	
mg/dL - 100 180 220 260 280		mg/dL - 100 180 220 260 280	
2100-100	7 12 14 20 23	2100-100	11 14 17 17 22
1401-150-90-99	6 11 13 17 20	1401-150-90-99	9 12 14 14 19
1301-139-85-89	5 9 10 14 16	1301-139-85-89	7 9 11 11 15
1201-129-80-84	4 7 8 11 12	1201-129-80-84	7 9 11 11 15
-120-80	3 4 5 7 8	-120-80	4 6 7 7 9
2100-100	8 9 12 14	2100-100	11 14 17 17 22
1401-150-90-99	7 8 11 13	1401-150-90-99	9 12 14 14 19
1301-139-85-89	6 7 9 10 11	1301-139-85-89	7 9 11 11 15
1201-129-80-84	5 7 8 10 11	1201-129-80-84	7 9 11 11 15
-120-80	4 5 7 8	-120-80	4 6 7 7 9
2100-100	7 12 15 20 22	2100-100	11 14 17 17 22
1401-150-90-99	6 11 13 18 22	1401-150-90-99	9 12 14 14 19
1301-139-85-89	5 9 11 14 17	1301-139-85-89	7 9 11 11 15
1201-129-80-84	4 7 8 11 13	1201-129-80-84	7 9 11 11 15
-120-80	3 4 5 7 8	-120-80	4 6 7 7 9
2100-100	8 9 13 15	2100-100	11 14 17 17 22
1401-150-90-99	7 9 12 13	1401-150-90-99	9 12 14 14 19
1301-139-85-89	6 7 9 11	1301-139-85-89	7 9 11 11 15
1201-129-80-84	5 6 7 8	1201-129-80-84	7 9 11 11 15
-120-80	4 5 7 8	-120-80	4 6 7 7 9
2100-100	5 6 8 9	2100-100	7 9 11 11 15
1401-150-90-99	4 5 7 8	1401-150-90-99	6 7 9 10 12
1301-139-85-89	3 4 6 7	1301-139-85-89	5 6 7 7 10
1201-129-80-84	3 3 5 5	1201-129-80-84	5 6 7 7 10
-120-80	2 3 3 5	-120-80	3 4 4 5 6
2100-100	2 3 4 5 6	2100-100	3 4 4 5 6
1401-150-90-99	2 3 4 5 5	1401-150-90-99	2 3 4 4 5
1301-139-85-89	2 3 3 4 4	1301-139-85-89	2 2 3 3 4
1201-129-80-84	1 2 2 3 3	1201-129-80-84	2 2 3 3 4
-120-80	1 1 2 2 3	-120-80	1 2 2 3 2

Presión arterial sistólica/diastólica (mmHg)



Colesterol
Si el colesterol de HDL < 35 mg/dL, el riesgo real = mensaje x 1,5
Si el colesterol de HDL < 60 mg/dL, el riesgo real = mensaje x 0,5

Para estimar el riesgo debe seleccionarse la tabla correspondiente a la presencia o ausencia de diabetes, al sexo y la edad del/la paciente y buscar la intersección de su presión sistólica y diastólica con su colesterol total buscando la columna de valor central ± 20 mg/dL ($\pm 0,5$ mmol/L) que incluya el valor deseado. El valor inscrito en la casilla hallada por este procedimiento indica el riesgo a 10 años, y el fondo pertenece al código de colores cuya leyenda se encuentra al pie de las tablas.
Si se dispone del valor del colesterol de HDL, puede corregirse el riesgo hallado multiplicándolo por 1 si el valor está entre 35 y 59 mg/dL, por 1,5 si está por debajo de 35 y por 0,5 si está por encima de 59.

Notas: Los pacientes con valores extremos de tensión arterial y de colesterol no precisan de cálculo de riesgo para instaurar tratamiento farmacológico. En los pacientes con hipercolesterolemia familiar, hipertriglicéidemia o con historia familiar de muerte cardiovascular prematura el riesgo es superior al indicado en las tablas.

Fuente adaptada: Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, Ramos R, Sala J, Masía R, Rohlfis I, Elosua R, Kannel WB. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 253-61.

ANEXO II

PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE COLESTEROL POR DOSIS DE ESTATINAS

	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	56-60%
Pravastatina	10 mg	20 mg	40 mg				
Fluvastatina	20 mg	40 mg	80 mg				
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg			
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg ^a		
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Rosuvastatina				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg ^a
Pitavastatina			1 mg	2 mg	4 mg		

Fuente adaptada: Díaz Rodríguez A, Serrano Cumplido A, Fierro González D, et al. Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia. *Clin Invest Arterioscl.* 2012;24(1):30-39. Modificado de Mahley y Bersot.

^a Dosis no comercializada en España.

ANEXO III

ESTRATEGIA GENERAL DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

1. Evaluar el RCV total del paciente
2. Involucrar al paciente en las decisiones en el manejo del RCV
3. Identificar el LDL-C objetivo de acuerdo con el RCV
4. Calcular el porcentaje de reducción del LDL-C requerido para alcanzar el objetivo
5. Escoger la estatina que provea esta reducción
6. Titular el tratamiento de acuerdo a la respuesta
7. Si la estatina no puede alcanzar el objetivo, considerar combinaciones farmacológicas

Fuente adaptada: Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1168.e1-e60.

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

1. Estatinas	(IA)
2. Secuestradores de ácidos biliares	(IIa B)
3. Ácido nicotínico	(IIa B)
4. Inhibidores de la absorción de colesterol	(IIb C)
5. Combinaciones de fármacos	(IIb C)

Fuente adaptada: Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1168.e1-e60.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA

	Clase	Nivel
Prescribir estatinas a las dosis más altas recomendadas o a dosis máximas toleradas para alcanzar el nivel objetivo	I	A
En caso de intolerancia a las estatinas, puede considerarse el uso de secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico	IIa	B
También puede considerarse la administración de un inhibidor de la absorción del colesterol, solo o combinado con secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico, en caso de intolerancia a las estatinas	IIb	C
Si no se alcanzan los objetivos del tratamiento, puede considerarse la combinación de estatinas con un inhibidor de la absorción del colesterol o un secuestrador de ácidos biliares o ácido nicotínico	IIb	C

Fuente adaptada: Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1168.e1-e60.

Clase I: Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo; Clase IIa: Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento. El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia; Clase IIb: Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento. La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión; Clase III: Evidencia y/o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

Nivel de evidencia A: Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis; Nivel de evidencia B: Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados; Nivel de evidencia C: Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos o registros.

ANEXO IV: INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS TRATAMIENTOS HIPOLIPEMIANTES

a) Interacciones más relevantes de las estatinas

	Mecanismo	Simvastatina	Lovastatina	Atorvastatina	Fluvastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Pitavastatina
Antifúngicos								
Fluconazol	INH CYP2C9 INH CYP3A4	PR	PR	PR	PR	-	-	-
Itraconazol	INH CYP3A4 INH P-gp	CI	CI	CI	-	-	-	-
Ketoconazol	INH CYP3A4 INH P-gp	CI	CI	PR, AD	-	-	-	-
Miconazol	INH CYP2C9	-	-	-	-	-	-	-
Posaconazol	INH CYP3A4	CI	CI	CI	-	-	-	-
Voriconazol	INH CYP3A4 INH CYP2C9	AD	AD	AD	PR, AD	-	-	-
Macrólidos								
Clarithromicina	INH CYP3A4 INH P-gp	CI	CI	PR	-	PR	-	-
Eritromicina	INH CYP3A4 INH P-gp	CI	CI	PR	-	-	-	CI
Telitromicina	INH CYP3A4 INH P-gp	CI	Suspender estatina	Suspender estatina	-	-	-	-
Calcioantagonistas								
Diltiazem	INH CYP3A4	DM=40MG	AD	PR	-	-	-	-
Verapamilo	INH CYP3A4 INH P-gp	DM=20MG	DM=40MG	PR	-	-	-	-
Inhibidores de las proteasa (IP)								
Saquinavir/Ritonavir (R)	INH CYP3A4 INH P-gp	CI	CI	PR	-	PR	-	-
Lopinavir/ R	INH CYP3A4	CI	CI	CI	-	PR	PR	-
IP / R								
En los casos de atorvastatina y rosuvastatina deben utilizarse con precaución y a dosis bajas. Las más adecuadas son fluvastatina y pravastatina								
Otros								
Amiodarona	INH CYP3A4 INH CYP2C9 INH P-gp	DM=20mg	DM=40mg	PR	PR	-	-	-
Bosentan	IND CYP3A4 IND CYP2C9	AD	AD	AD	AD	-	-	-
Carbamacepina	IND CYP-450	AD	AD	AD	AD	-	-	-
Ciclosporina	INH CYP3A4 INH P-gp	DM=10mg	DM=20mg	DM=10mg	PR	DM=20mg	CI	CI
Digoxina	Sustrato P-gp	-	-	Monitorizar digoxina	-	-	-	-
Efavirenz	INH CYP3A4	AD	-	AD	-	AD	-	-
Eltrombopag	INH OATP1B1	-	-	-	-	-	PR	-

Fenitoína	IND CYP3A4 INH OATPIB1	DM=10mg	Possible ↓ de eficacia. PR	-	PR	CI	PR
Gemfibrozilo	IND CYP3A4	DM=20mg	PR	-	PR	CI	PR
Hierba de San Juan	IND CYP3A4 IND P-gp		↓ de eficacia no cuantificada	-	AD	-	-
Inatimib	INH CYP3A4	PR		-	-	-	-
Rifampicina	IND CYP3A4 IND CYP2C9 INH OATPIB1	AD	AD	AD	AD	-	AD
Tocilizumab	IND CYP3A45 Expresión génica	AD	Monitorizar eficacia estatina al iniciar o interrumpir tratamiento con tocilizumab	-	-	-	-
Zumo de pomelo	INH CYP3A4	CI	CI	-	-	-	-

↑: incremento
 DM: dosis máxima estatina
 IND: inductor
 ↓: reducción
 AD: requiere ajuste de dosis de estatina
 -: interacción no descrita
 CI: asociación contraindicada
 PR: precaución en el manejo concomitante de ambos fármacos
 -: interacción no descrita

Fuente adaptada: Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. Farm Hosp. 2012;36(2):97-108.

b) Interacciones más relevantes del gemfibrozilo:

Gemfibrozilo inhibe fuertemente los enzimas CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 y UGT1A3

GEMFIBROZILO

Contraindicación (CI)/ Precaución(PR)	Descripción
CI	La administración concomitante ha producido aumentos de 8 veces en las concentraciones plasmáticas de repaglinida, probablemente mediante la inhibición del isoenzima CYP2C8, dando lugar a reacciones de hipoglucemia.
PR	Se ha comunicado un aumento del riesgo de acontecimientos adversos relacionados con los músculos, incluyendo rabdomiolisis, cuando los fibratos se administran conjuntamente con estatinas.
PR	La combinación de gemfibrozilo con rosiglitazona debe manejarse con precaución. La administración concomitante ha producido un aumento de 2,3 veces en la exposición sistémica de rosiglitazona, probablemente por inhibición del enzima
PR	Debe tenerse precaución cuando se administran anticoagulantes concomitantemente con gemfibrozilo. Puede ser necesario reducir la dosis del anticoagulante para mantener el nivel del tiempo de protrombina deseado..."
PR	Potenciación acción y/o toxicidad, posible potenciación del efecto nefrotóxico de los derivados de ácido fibríco
PR	Se han comunicado reacciones de hipoglucemia tras el uso concomitante de gemfibrozilo y fármacos hipoglucemiantes (fármacos orales e insulina). Se recomienda el control de los niveles de glucosa..."
PR	No se recomienda la administración concomitante de gemfibrozilo con bexaroteno. Un análisis poblacional de las concentraciones plasmáticas de bexaroteno en pacientes con linfoma cutáneo de células T (CTCL) indicó que la administración concomitante de gemfibrozilo dio lugar a aumentos substanciales en las concentraciones plasmáticas de bexaroteno.
PR	La administración simultánea con una resina granulada como colestipol puede dar lugar a una reducción de la biodisponibilidad de gemfibrozilo. Se recomienda la administración de estos productos con un intervalo entre sus tomas de dos horas como mínimo.

Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [citado 27/05/2012]. URL:

CONSELLERIA DE SANITAT

c) Interacciones más relevantes del fenofibrato:

El fenofibrato es un inhibidor del citocromo (CYP) P 450 isoformas CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Inhibidor con baja intensidad del CYP2C19 y del CYP2A6, inhibidor con baja a moderada intensidad del CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

FENOFIBRATO	
	Descripción
Estatinas	PR El riesgo de toxicidad muscular aumenta cuando el fenofibrato es utilizado en asociación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa o con otros fibratos. Esta asociación terapéutica debe utilizarse con precaución y se vigilará atentamente cualquier signo de toxicidad muscular.
Anticoagulantes orales	PR El fenofibrato potencia el efecto de los anticoagulantes orales y puede incrementar el riesgo de hemorragia. Se recomienda reducir en un tercio la dosis de los anticoagulantes al iniciar el tratamiento con fenofibrato e ir ajustando gradualmente la dosis, si fuese necesario, en función de los controles INR. Por lo tanto, no se recomienda esta combinación.
Ciclosporina	PR Se han observado algunos casos graves de deterioro de la función renal, aunque reversibles, durante el tratamiento concomitante de fenofibrato y ciclosporina. Se controlará pues con especial atención la función renal de estos pacientes y se suspenderá el tratamiento con fenofibrato en caso de grave alteración de los parámetros biológicos.

Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos. Disponible en: URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [citado 27/05/2012]

ANEXO V

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

Opciones terapéuticas para el manejo de la hipertrigliceridemia

1. Estatinas
2. Fibratos
3. Ácido nicotínico
4. Ácidos grasos n3: ácido eicosapentanoico y ácido docosahexanoico

Fuente adaptada: Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1168.e1-e60.

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia

Recomendaciones	Clase ^a	Nivel ^b
En pacientes con alto riesgo, reducir la hipertrigliceridemia mediante los siguientes fármacos:		
Se recomiendan		
Fibratos	I	B
Se debe considerar		
Ácido nicotínico	IIa	B
Ácido nicotínico + laro piprant	IIa	C
Ácidos grasos n-3	IIa	B
Estatina + ácido nicotínico ^c	IIa	A
Estatina + fibrato	IIa	C
Se puede considerar		
Combinaciones de fármacos con ácidos grasos n-3 ^d	IIb	B

Fuente adaptada: Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1168.e1-e60.

^a Clase de recomendación. ^b Nivel de evidencia. ^c Evidencia para tratamiento hipolipemiente adicional, comparado con monoterapia. ^d La evidencia sobre prevención de las enfermedades cardiovasculares con la terapia combinada es escasa

Clase I: Evidencia y/o acuerdo general de que un determinado procedimiento diagnóstico/tratamiento es beneficioso, útil y efectivo; Clase IIa: Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento. El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia; Clase IIb: Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad/eficacia del tratamiento. La utilidad/eficacia está menos establecida por la evidencia/opinión; Clase III: Evidencia y/o acuerdo general de que el tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

Nivel de evidencia A: Datos procedentes de múltiples ensayos clínicos aleatorizados o metaanálisis; Nivel de evidencia B: Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados; Nivel de evidencia C: Consenso de opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos o registros.

ANEXO VI
PROGRAMA INTERNACIONAL DE LA OMS. MED-PED
Criterios diagnósticos de Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota

Historia Familiar:			Puntuación en caso afirmativo
I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	SI	NO	1
II.- Familiar de primer grado con C-LDL \geq 210mg/dl y/o	SI	NO	1
III.- Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	SI	NO	2
IV.- Niño menor de 18 años con C-LDL \geq 150mg/dl	SI	NO	2
Historia Personal:			
I.- Antecedentes de enfermedad coronaria precoz	SI	NO	2
II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz = < 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	SI	NO	1
Examen Físico:			
I.- Xantomas tendinosos	SI	NO	6
II.- Arco Corneal de los 45 años	SI	NO	4
Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200mg/dl			
I.- C-LDL \geq 300 mg/dl	SI	NO	8
II.- C-LDL 250 - 329 mg/dl	SI	NO	5
III.- C-LDL 190 - 249 mg/dl	SI	NO	3
IV.- C-LDL 155 - 189 mg/dl	SI	NO	1
TOTAL PUNTOS:			
Diagnóstico Clínico de Hipercolesterolemia Familiar:			
Cierto: \geq 8 puntos		Probable: 6 -7 puntos	

Fuente adaptada: Aguillo E. Hipercolesterolemia familiar. Criterios diagnósticos y tratamientos actuales. Endocrinol Nutr. 2005;52:202-8. - vol.52 núm 05

- \geq de 8: Diagnóstico cierto.
- Entre 6-7: Diagnóstico probable. En este caso, si hay familiares de 1er grado con colesterol total > 290 mg/dl y/o LDL col > 190 mg/dl, se remitirá a endocrinología para estudio genético y confirmación:
 - Si positivo: diagnóstico de HLP familiar heterocigota
 - Si negativo: tratar según RCV y objetivos indicados (*recordar que si colesterol > 320 o LDL > 240, entonces tratar directamente con independencia del RCV)
- < de 6. No diagnóstico de HLP familiar heterocigota.

Sólo respuesta afirmativa puntúa para el diagnóstico clínico.

Familiar de primer grado: padre, madre, hermanos (as), hijos (as)

Enfermedad coronaria (infarto de miocardio, angina de pecho, angioplastia, revascularización coronaria) **o vascular** (claudicación intermitente; enfermedad carotídea sintomática, ictus, crisis isquémica transitoria; aneurisma de aorta abdominal, estudio de imagen vascular positivo, angioplastia vascular, cirugía de revascularización)

Precoz: es cuando ocurre antes de los 55 años en varones y antes de los 65 en mujeres.

La presencia de Xantomas tendinosos: no incluye a los xantelasma palpebrales.

La concentración de colesterol LDL para el cálculo de la puntuación es **SIN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y HABIENDO DESCARTADO CAUSAS SECUNDARIAS DE HIPERCOLESTEROLEMIA.**

Los casos de más de 8, o más de 6 con estudio genético positivo supondrán prescripción de tratamiento hipolipemiante con aportación reducida. No se realizará aportación reducida en el resto de casos.

ANEXO VII

A) INDICACIONES TERAPÉUTICAS EZETIMIBA

Hipercolesterolemia primaria

Administrado concomitantemente con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar), que no están controlados adecuadamente con una estatina sola.

En monoterapia está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigótica y no familiar) en los que una estatina se considera inadecuada o no se tolera.

Hipercolesterolemia familiar homocigótica (HFHo)

Administrado concomitantemente con una estatina, está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con HFHo. Los pacientes podrán recibir también otros tratamientos complementarios (por ejemplo, aféresis de las LDL).

Sitosterolemia homocigótica (Fitosterolemia)

Está indicado como tratamiento adyuvante a la dieta en pacientes con sitosterolemia familiar homocigótica.

No ha sido todavía demostrado un efecto beneficioso sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Acceso a la ficha técnica¹¹:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

B) INDICACIONES TERAPÉUTICAS EZETIMIBA Y SIMVASTATINA

Hipercolesterolemia

Está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no familiar) o hiperlipidemia mixta cuando el uso de un producto en combinación se considera adecuado:

- pacientes no controlados adecuadamente con una estatina sola
- pacientes ya tratados con una estatina y ezetimiba

Contiene ezetimiba y simvastatina. Se ha demostrado que simvastatina (20-40 mg) reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares (ver sección 5.1). Todavía no se ha demostrado un efecto beneficioso sobre la morbilidad y mortalidad cardiovasculares.

Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFH)

Está indicado como tratamiento complementario a la dieta en pacientes con HFH. Los pacientes también pueden recibir tratamientos complementarios (p. ej., aféresis de lipoproteínas de baja densidad [LDL]).

Acceso a la ficha técnica¹²:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

C) INDICACIONES TERAPÉUTICAS ÁCIDOS GRASOS OMEGA-3

Tras infarto de miocardio

Tratamiento adyuvante en la prevención secundaria tras un infarto de miocardio, en combinación con los tratamientos de referencia [incluyendo estatinas, medicamentos antiplaquetarios, betabloqueantes, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)].

Hipertrigliceridemia

En la hipertrigliceridemia endógena, como suplemento a la dieta, cuando las medidas dietéticas por sí solas resultan insuficientes para generar una respuesta adecuada:

- tipo IV en monoterapia.
- tipo IIb/III en combinación con estatinas, cuando el control de los triglicéridos es insuficiente.

Acceso a la ficha técnica¹³:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

Fuente: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos. Disponible en: URL:

<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [citado 27/05/2012].

ANEXO VIII
**INFORME FARMACOTERAPÉUTICO NORMALIZADO SOBRE LOS PACIENTES EN
 TRATAMIENTO CON EZETIMIBA,
 SIMVASTATINA-EZETIMIBA Y/O ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3**

DEPARTAMENTO: _____ Centro de Salud: _____		Fecha Revisión : ____/____/____
Datos del Profesional: _____ Servicio que inicia el tratamiento: _____		
Datos de identificación del paciente SIP: _____ SEXO: _____ EDAD: _____		Paciente polimedicado (>5 tratamientos) <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI (Nº Tratamientos: _____)
Tratamiento a revisar (C10AX):		
<input type="checkbox"/> Ezetimiba // <input type="checkbox"/> Simvastatina/Ezetimiba Fecha inicio tratamiento: ____/____/____ Motivo prescripción: <input type="checkbox"/> Intolerancia estatina: _____ <input type="checkbox"/> Interacción estatina: _____ <input type="checkbox"/> No alcance terapéutico: _____ <input type="checkbox"/> Contraindicación clínica (intolerancia, Insuficiencia Hepática, miopatías, mialgias...): _____ <input type="checkbox"/> Contraindicación farmacológica: _____ <input type="checkbox"/> Otros: _____		<input type="checkbox"/> Ácidos Grasos Omega 3 Fecha inicio tratamiento: ____/____/____ Motivo prescripción: <input type="checkbox"/> Intolerancia fibratos: _____ <input type="checkbox"/> Interacción fibratos: _____ <input type="checkbox"/> No alcance terapéutico: _____ <input type="checkbox"/> Contraindicación clínica (Insuficiencia Hepática grave, Enfermedad renal grave, litiasis biliar, ...): _____ <input type="checkbox"/> Contraindicación farmacológica: _____ <input type="checkbox"/> Otros: _____
Diagnóstico (CIE-9-MC):		
<input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia pura: "Hipercolesterolemia primaria" (272.0) <input type="checkbox"/> Hipercolesterolemia pura: "Hipercolesterolemia primaria" (heterocigótica) (272.0H) <input type="checkbox"/> Hipertrigliceridemia pura: "Hipertrigliceridemia" (272.1) <input type="checkbox"/> Dislipemia mixta: "Hiperlipidemia mixta" (272.2) <input type="checkbox"/> Otros(CIE): _____		En caso de marcar Hiperlipidemia familiar heterocigótica (272.0H)—TEST MED-PED: <input type="checkbox"/> ≥ 8: Diagnóstico cierto <input type="checkbox"/> Entre 6-7: Diagnóstico probable. En caso de familiares de 1er grado con colest. Total > 290mg/dl y/o c-LDL > 190 mg/dl, remitir a endocrinología. <input type="checkbox"/> < de 6: No diagnóstico de HLP familiar heterocigota
Datos analíticos		
Control Inicial <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI Fecha: ____/____/____ <input type="checkbox"/> c-LDL: _____ mg/dL <input type="checkbox"/> GOT (AST): _____ UI/L <input type="checkbox"/> c-HDL: _____ mg/dL <input type="checkbox"/> GPT (ALT): _____ UI/L <input type="checkbox"/> TGs: _____ mg/dL <input type="checkbox"/> CK: _____ UI/L <input type="checkbox"/> CL total: _____ mg/dL		Control anual (último) : <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI Fecha: ____/____/____ <input type="checkbox"/> c-LDL: _____ mg/dL <input type="checkbox"/> TGs: _____ mg/dL <input type="checkbox"/> c-HDL: _____ mg/dL <input type="checkbox"/> GOT (AST): _____ UI/L <input type="checkbox"/> GPT (ALT): _____ UI/L <input type="checkbox"/> CL total: _____ mg/dL
Revisión farmacoterapéutica		
Indicaciones: 1. Paciente con Colesterol Total > 320mg/dL ó LDL > 240 mg/dL ó hiperlipidemias familiares <input type="checkbox"/> 2. Prevención Secundaria <input type="checkbox"/> 2.1. Muy alto riesgo prevención secundaria <input type="checkbox"/>		Riesgo Cardiovascular(RCV): <input type="checkbox"/> SCORE: _____ % <input type="checkbox"/> REGICOR: _____ % <input type="checkbox"/> FRAMINGHAM _____ %

<p>3. Prevención Primaria: <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> Diabetes</p> <p><input type="checkbox"/> Enfermedad Renal Crónica (ERN) con filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min.</p> <p><input type="checkbox"/> RCV ≥ 5% SCORE; RCV ≥ 10% REGICOR; RCV ≥ 20% FRAMINGHAM</p> <p>3.1. Diabetes Mellitus con alto RCV <input type="checkbox"/></p> <p>3.2. Enfermedad renal crónica con alto RCV <input type="checkbox"/></p>	<p>Objetivo Terapéutico:</p> <p>c-LDL: _____ mg/dL</p> <p>% Reducción c-LDL: _____ %</p>						
<p>TRATAMIENTO ACTUAL DISLIPEMIA:</p> <p><input type="checkbox"/> Tratamiento 1: _____ Dosis (mg/día): _____</p> <p><input type="checkbox"/> Tratamiento 2: _____ Dosis(mg/día): _____</p> <p><input type="checkbox"/> Tratamiento 3: _____ Dosis(mg/día): _____</p> <p><input type="checkbox"/> Tratamiento 4: _____ Dosis(mg/día): _____</p>							
<p>Medidas no farmacológicas pautadas: <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> SI</p> <p>En caso de marcar SI, cuales: _____</p>							
<p>Intervención:</p> <p>a) Interrupción del tratamiento: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Tratamiento: _____</p> <p>b) Sustitución del tratamiento: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Tratamiento: _____</p> <p>En caso de marcar SI, cambio a:</p> <p><input type="checkbox"/> Estatina potente + costo-efectiva según objetivo terapéutico: _____ Dosis (mg/día) _____</p> <p><input type="checkbox"/> Fibrato: _____ Dosis (mg/día): _____</p> <p><input type="checkbox"/> Otros: _____ Dosis (mg/día): _____</p>							
<p>Motivos interrupción y/o sustitución del tratamiento:</p> <p>a) No indicación</p> <p><input type="checkbox"/> No existen contraindicaciones al tratamiento de elección</p> <p><input type="checkbox"/> No existen intolerancias al tratamiento de elección</p> <p><input type="checkbox"/> No se trata de un fracaso terapéutico, ni de "no alcance" al objetivo terapéutico marcado al tratamiento de elección</p> <p><input type="checkbox"/> No existen interacciones al tratamiento de elección</p> <p><input type="checkbox"/> No cumple criterios de prevención primaria(Pacientes alto riesgo cardiovascular):</p> <p><input type="checkbox"/> Otros: _____</p> <p>o Tipo PRM</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Existen duplicidades terapéuticas ▪ Contraindicaciones ▪ Intolerancias farmacológicas ▪ No indicación o precaución con otros tratamientos concomitantes (fibratos, ciclosporina, anticoagulantes, repaglinida...) ▪ Interacciones con otros medicamentos con relevancia clínica (colestiramina, fibratos, ciclosporina, anticoagulantes, repaglinida,...) ▪ OTROS: _____ <p>o OTROS:</p> <p>Cuales: _____</p>							
<p>Comentarios. Otros datos relevantes del paciente</p> <p>_____</p>							
<p>Profesionales que han participado en la revisión:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%; padding: 5px;">Fecha:</td> <td style="width: 33%; padding: 5px;">Fecha:</td> <td style="width: 33%; padding: 5px;">Fecha:</td> </tr> <tr> <td style="width: 33%; padding: 5px;">D/Dña: _____</td> <td style="width: 33%; padding: 5px;">D/Dña: _____</td> <td style="width: 33%; padding: 5px;">D/Dña: _____</td> </tr> </table>		Fecha:	Fecha:	Fecha:	D/Dña: _____	D/Dña: _____	D/Dña: _____
Fecha:	Fecha:	Fecha:					
D/Dña: _____	D/Dña: _____	D/Dña: _____					

ANEXO IX

CIRCUITO DE ACTUACIONES PARA LA REVISIÓN DE LOS HISTORIALES FARMACOTERAPÉUTICOS EN PACENTES EN TRATAMIENTO CON GRUPO C10AX y C10BA (EZETIMIBA, OMEGA-3-TRIGLICÉRIDOS Y ASOCIACIÓN SIMVASTATINA/ EZETIMIBA)



Acceso al Gestor PRM: Problemas Relacionados con los Medicamentos (<http://epm.san.gva.es/workspace/>):

- ABUCASIS-SIA-Utilidades de Prescripción

Incidencias: CATS (Centro de Atención Telefónica Sanitaria):

- Tel.: 902 39 39 99 / 989500
- Fax: 96 348 82 32
- E-mail: cats@gva.es

ANEXO X : RESUMEN INSTRUCCIÓN

RESUMEN INSTRUCCIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE FARMACIA Y PRODUCTOS SANITARIOS EN
 RELACIÓN AL PROGRAMA REFAR-AR IV GESTOR MI: ADECUACIÓN DE TRATAMIENTOS DEL GRUPO
 ATC C10AX Y C10BA (EZETIMIBA, OMEGA-3-TRIGLICÉRIDOS Y ASOCIACIÓN
 SIMVASTATINA/EZETIMIBA)

1. INDICACIONES

1. Tratamiento de la dislipemia debe acompañarse siempre de medidas no farmacológicas.
2. Debe ser individualizado e ir siempre acompañado de la evaluación del riesgo cardiovascular (RCV) en cada paciente, y fijación de objetivos de reducción de colesterol c-LDL, en función de este. (Anexo I)
3. Sólo cifras de colesterol total >320 mg/dL o LDL > 240 mg/dL, o hiperlipidemias familiares justifican iniciar tratamiento farmacológico independientemente al RCV.
4. El tratamiento farmacológico se recomienda según evidencia en pacientes de **alto riesgo cardiovascular**, pudiéndose priorizar las intervenciones:
 - a) **Prevención Secundaria**
 - b) **Prevención Primaria en pacientes con un colesterol-LDL superior a 100mg/dL y:**
 1. **Diabetes**
 2. **Riesgo de muerte cardiovascular a 10 años RCV \geq 5% SCORE adaptadas a España (o \geq 10% Regicor o \geq 20% Framingham)**
 3. **Enfermedad Renal Crónica (ERC) con filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min.**

(*) Objetivo **LDL < 70 mg/dL** se reserva para pacientes de **muy alto riesgo** en:

- i. Prevención secundaria.
- ii. En prevención primaria: pacientes diabéticos tipo 2 con alto riesgo cardiovascular y en pacientes con enfermedad renal crónica con alto riesgo cardiovascular.

2. RECOMENDACIONES

DISLIPEMIA	CIE9-MC	TRAT. FARMACOLÓGICO DE ELECCIÓN	ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS
Hipercolesterolemia pura	272.0	Estatinas. Su prescripción debe hacerse atendiendo a la eficacia y coste-beneficio y dada la inexistencia de evidencias sólidas de mayor efectividad o costo-efectividad de unas estatinas frente a otras a dosis equipotentes, el uso de la presentación de menor precio por DDD debe ser considerada la opción más coste efectiva ¹ . (Anexo II)(figura 1)	En caso de <u>de intolerancia a las estatinas</u> o contraindicaciones o si no se alcanza el objetivo de c-LDL con las máximas dosis de estatinas toleradas: secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico o inhibidores de la absorción de colesterol (ezetimiba o asociación simvastatina/ezetimiba).
Hipertrigliceridemia pura	272.1	Fibratos. Prevención primaria si TG>500mg/dL o riesgo de pancreatitis. En pacientes de alto riesgo cardiovascular se indicará tratamiento farmacológico si TG>200mg (Anexo V)	En caso de contraindicación (ej: ER grave) puede utilizarse los ácidos grasos omega 3
Dislipemia mixta (hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia (>200 mg/dl))	272.2	Primer objetivo controlar el colesterol total y c-LDL (tratamiento de elección de estatinas.), y en segundo lugar el control de la hipertrigliceridemia con fibratos (en este caso se recomienda el <i>fenofibrato</i> para evitar las interacciones con el gemfibrozilo) (Anexo IV apartado b)	En caso de Enf. Renal Crónica con Filtrado glomerular (FG) < 45 ml/min. se desaconseja asociar fibratos con estatinas. Entre 45 y 60 ml/min. la asociación estatina-fibratos debe utilizarse con cuidado, evitar dosis altas. En caso de contraindicación, pueden combinarse estatinas con ácidos grasos omega 3.

Disminución HDL

Objetivo a conseguir es c-HDL > 40 mg/dL en hombres y > 50 mg/dL en mujeres. La evidencia de los fármacos actualmente disponibles no avala la utilización generalizada de fármacos para aumentar el HDL. En pacientes de alto riesgo cardiovascular se puede plantear la utilización de ácido nicotínico para elevar el HDL, aunque no hay demostrada su utilización con la disminución de morbimortalidad.

Hiperlipidemia familiar heterocigota

272.0H Se recomienda diagnóstico con el test MED-PED (Anexo VI)

3. PROCEDIMIENTO REVISIÓN HISTORIALES FARMACOTERAPÉUTICOS EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON GRUPO C10AX y C10BA (EZETIMIBA, OMEGA-3-TRIGLICÉRIDOS Y ASOCIACIÓN SIMVASTATINA/ EZETIMIBA)

VALORACIÓN INICIAL DE LOS PACIENTES

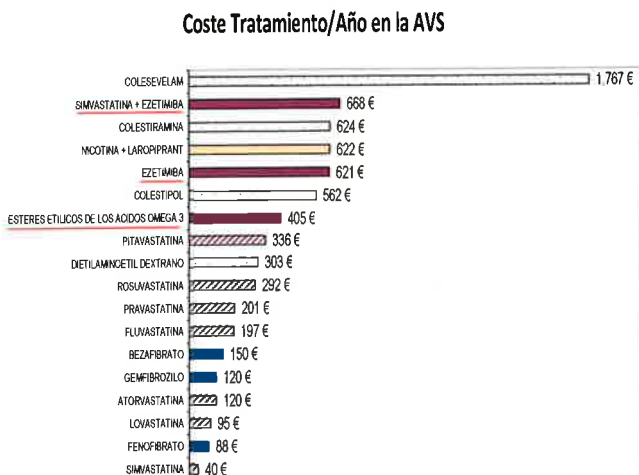
1. Verificación diagnóstico y codificación en historia clínica (cuadro Recomendaciones)
2. Verificación de la valoración inicial antes del tratamiento: perfil lipídico, enzimas hepáticas y enzimas musculares
3. Verificación de la valoración de Riesgo Cardiovascular, estimado mediante las tablas de riesgo existentes. (Anexo I)
4. Verificación en la HCE del objetivo de LDL-colesterol a conseguir, con el tratamiento pautado de acuerdo al RCV del paciente
5. Identificación del tratamiento pautado de acuerdo el objetivo de reducción de colesterol fijado o del tratamiento para la hipertrigliceridemia. (Anexo III)
6. Identificar y registrar en HCE (Apartado de **Acontecimientos Adversos**), la presencia de:
 - i. Intolerancia a las estatinas y/o fibratos
 - ii. Contraindicaciones y/o interacciones con otro tratamiento farmacológico que los desaconsejan.
 - iii. No alcance de los objetivos terapéuticos, con dosis máximas de estatinas toleradas o con fibratos (según hipercolesterolemia pura, hipertrigliceridemia pura o dislipemia mixta)

* Pacientes en tratamiento con inhibidor de la absorción del colesterol y/o ácidos grasos omega 3, que no cumplan con ningún criterio anterior, se recomienda el replanteamiento terapéutico a los tratamientos de elección.

Recomendaciones según situaciones analizadas con tratamientos con ezetimiba, simvastatina/ezetimiba y/o ácidos grasos omega 3 en la AVS:

TRATAMIENTO ACTUAL	REPLANTEAMIENTO TERAPÉUTICO
Paciente en tratamiento con ezetimiba en monoterapia	→ Pasarían a una estatina potente y más costo-efectiva en función del objetivo de colesterol c-LDL a alcanzar. Si no se cumplen objetivos marcados añadir ezetimiba
Paciente en tratamiento con ezetimiba y estatinas poco potentes	→ Pasarían a una estatina potente y más costo-efectiva en monoterapia según objetivo de colesterol C-LDL a alcanzar (Anexo II). Si no se cumplen objetivos marcados añadir ezetimiba
Pacientes en tratamiento con simvastatina + ezetimiba y otra estatina	→ Se les eliminaría la simvastatina / ezetimiba y se quedaría con una estatina potente y más costo-efectiva en monoterapia en función del objetivo de colesterol C-LDL a alcanzar (Anexo II). Si no se cumplen objetivos marcados, añadir ezetimiba
Pacientes en tratamiento con simvastatina + ezetimiba y ezetimiba	→ Se les eliminaría la ezetimiba y la simvastatina/ezetimiba y sustituir por otra estatina potente y la más costo-efectiva en función del objetivo de colesterol C-LDL a alcanzar (Anexo II). Si no se cumplen los objetivos marcados, añadir ezetimiba.
Pacientes en tratamiento con ezetimiba y diagnóstico de hipertrigliceridemia	→ Se les eliminaría la ezetimiba y se les añadiría fibratos (en el caso de que no los estén tomando ya). Si no se controla valorar otras alternativas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (Anexo V).
Pacientes en tratamiento con ezetimiba + simvastatina y diagnóstico de hipertrigliceridemia	→ Se les eliminaría la ezetimiba/simvastatina y se les añadiría fibratos (en el caso de que no los estén tomando ya). Si no se controla valorar otras alternativas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (Anexo V).
Pacientes en tratamiento con ácidos grasos omega 3 para la hipertrigliceridemia	→ Comprobar intolerancia, interacciones, contraindicación, situación clínica específica y/o fracaso terapéutico con un tratamiento previo, de mayor evidencia científica para la hipertrigliceridemia como son los fibratos. En caso de no ser así, se les eliminaría los ácidos omega 3 y se les añadiría fibratos. Si no se controla valorar otras alternativas para el tratamiento de la hipertrigliceridemia (Anexo V).

Figura.1 Coste tratamiento/año farmacológico de la dislipemia en la AVS*



PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE COLESTEROL POR DOSIS DE ESTATINAS

	20-25%	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%	56-60%
Pravastatina	10 mg	20 mg	40 mg				
Fluvastatina	20 mg	40 mg	80 mg				
Lovastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg			
Simvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg ^a		
Atorvastatina			10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	
Rosuvastatina				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg ^a
Pitavastatina			1 mg	2 mg	4 mg		

Fuente adaptada: Díaz Rodríguez A, Serrano Cumplido A, Fierro González D, et al. Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia. Clin Invest Arterioscl. 2012;24(1):30-39. Modificado de Mahley y Bersot.

Fuente: Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA. Dispensación marzo 2012

^a Dosis no comercializada en España.

ANEXO XII BIBLIOGRAFIA

1. Peiró S, Sanfélix Gimeno G, Ridao López M, Cervera Casino P. Revisión sistemática de evaluaciones económicas de las estatinas comercializadas en España. Barcelona, Universitat Pompeu Fabra, Centre de Recerca en economia i salut (CRES); 2007.
2. Mostaza JM, Lahoz C, García-Iglesias F, Estirado E, Ruiz-Rivas J, González-Alegre T, Laguna F. Uso de las estatinas en prevención primaria. IT del Sistema Nacional de Salud 2011; 35 (2): 46-56.
3. San Vicente Blanco R., Pérez Irazusta I., Ibarra Amarica J.; Berraondo Zabalegui I., Uribe Oyarbide F.; Urraca Garcia de Madinabeitia J., Samper Otxotorena.R., Aizpurua Imaz I., Almagro Mugica F., Andrés Novales J., Ugarte Libano R. Guía de Práctica clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Osakidetza. Vitoria-Gasteiz. [\[Texto Completo\]](#) [Consulta: 07/06/2012]
4. A. García-Sabina, J. Gulín-Dávila, P. Sempere-Serranoa, González-Juanatey y R. Martínez-Pacheco. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. Farm Hosp. 2012;36(2):97-108.
5. Ali Olyaei A, Greer E, Delos Santos R, Rueda J. The Efficacy and Safety of the 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors in Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplant Patients. Clin J Am Soc Nephrol 2011; 6: 664-678.
6. Cases A., Goicoechea M, De Álvaro F. Hipertensión arterial y dislipemia en el paciente con enfermedad renal crónica (ERC). Antiagregación. Terapéutica por objetivos. Nefrología 2008; Supl 3, 39-48.
7. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA 2001;285(19):2486-2497
8. Harper C, Jacobson T. Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. J. Am. Coll. Cardiol. 2008;51;2375-84.
9. WHO. Human Genetic Program. Familial hipercolesterolemia report of a WHO consultation. WHO/HGN/GH/CONS/98.7 Paris: WHO; Octubre 1997
10. Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Guía de la ESC/EAS sobre el manejo de las dislipemias. Rev Esp Cardiol. 2011;64(12):1168.e1-e60.
11. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos. Ficha técnica de ezetimiba Disponible en: URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [citado 27/05/2012].
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos. Ficha técnica de asociación ezetimiba y simvastatina. Disponible en: URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [citado 27/05/2012].
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos. Ficha técnica de asociación ácidos grasos omega 3. Disponible en: URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm> [citado 27/05/2012].