

PREGUNTA CLÍNICA N° 16

¿CÓMO TRATAR UNA HIPERLIPIDEMIA MIXTA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

RESUMEN

1. Pregunta clínica en formato PICO.

Pacientes	Pacientes con hiperlipidemia mixta
Intervención	Tratamiento específico para pacientes con hiperlipidemia mixta
Comparación	Tratamiento habitual de paciente con hiperlipidemia mixta
Resultados	Morbimortalidad cardiovascular
Tipo de estudio	RS de ECA, ECA

2. Introducción.

La guía sobre los lípidos como factor de riesgo cardiovascular de Osakidetza del 2008 hacía las siguientes recomendaciones:

- ✓ Debido al mayor riesgo de enfermedad coronaria prematura de las formas hereditarias de la hiperlipidemia mixta, antes de iniciar el tratamiento se debería realizar una historia de los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y de alteraciones lipídicas. Si fueran positivas, estos pacientes pueden considerarse de alto riesgo cardiovascular.
- ✓ En prevención primaria, ante un paciente con hiperlipidemia mixta que no refiere antecedentes familiares, debe calcularse el riesgo coronario según la ecuación de REGICOR. El objetivo fundamental del tratamiento debe ser reducir el riesgo coronario.

En cuanto a la evidencia, no hay ECA con estatinas ni fibratos realizados en población con hiperlipidemia mixta que valoren resultados como mortalidad y eventos cardiovasculares. Las estatinas han demostrado ser eficaces en reducir los eventos cardiovasculares en otras poblaciones de alto riesgo (ver prevención primaria y secundaria).

La hiperlipidemia familiar de carácter hereditario implica un riesgo aumentado de enfermedad coronaria prematura y de mortalidad cardiovascular (RR 1,7; IC95%: 1,1-2,7) (1, 2).

3. Estrategia de elaboración de la pregunta.

3.1. GPC Base.

Guía	Resumen de evidencia y recomendación	Cita (diseño)	Observaciones
NICE 2008	No tiene un apartado de hiperlipidemia combinada. Al hablar de tratamiento combinado dice que no hay ECA con resultados cardiovasculares (CV) al añadir fibratos, resinas o nicotínico a estatinas en pacientes con alto riesgo CV Cita una revisión sistemática de estudios de cohortes en la que estatina + gemfibrocilo tienen una incidencia 10 veces mayor de rabdomiolisis. Para ezetimiba remite a la guía de hipercolesterolemia familiar, señalando que no han encontrado estudios de		

	morbimortalidad CV.		
--	---------------------	--	--

Resumen GPC Base:

Este aspecto no está recogido en la guía NICE. Precisa actualización.

3.2. Algoritmo para la elaboración de la pregunta.

Criterios	Si	No
Las guías base responden a la pregunta		X
Existen revisiones sistemáticas que responden a la pregunta		X

Conclusión:

Se necesita actualizar la búsqueda desde el 2007.

Estrategia a seguir	Marcar con X
Adopción GPC/Revisión sistemática	
Elaboración parcial	X
Elaboración de novo	

3.3. Diseño de la estrategia de búsqueda de estudios individuales. (solo si es necesario)

Criterios selección estudios	ECA o Cohortes prospectivas
Período de búsqueda	2008-2013
Bibliografía de expertos	No
Bases de datos y estrategia de búsqueda	Ver Anexo I

* Se ha modificado el Algoritmo de adaptación utilizado en Etxeberria A, Rotaeché R, Lekue I, Callén B, Merino M, Villar M: Descripción de la metodología de elaboración-adaptación-actualización empleada en la guía de práctica clínica sobre asma de la CAPV. Proyecto de Investigación Comisionada. In. Vitoria-Gasteiz: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2005. Informe no: Osteba D-05-03.

4. Resumen de la evidencia (tablas de estudios y valoración de calidad).

La hiperlipidemia mixta incluye individuos con cifras elevadas de colesterol total y triglicéridos, asociadas en ocasiones a descensos de c-HDL.

La hiperlipidemia familiar combinada (HLFC) y la hipertrigliceridemia familiar combinada (HTFC) son dos de las formas familiares más comunes de hiperlipidemia. La guía anterior ya citaba trabajos (1;2) que mostraban que la hiperlipidemia familiar de carácter hereditario implica un riesgo aumentado de enfermedad coronaria prematura y de mortalidad cardiovascular.

No se han localizado ECA con estatinas, fibratos ni otros fármacos hipolipemiantes realizados en población con hiperlipidemia mixta que valoren resultados como mortalidad y eventos cardiovasculares ni coronarios. Los estudios que evalúan pacientes con hiperlipidemias mixta han evaluado resultados en niveles de lípidos o variables subrogadas (3-11).

En pacientes con dislipemia aterogénica, altos niveles de triglicéridos y bajos de c-HDL, algunos estudios sugieren que los fibratos solos (12) o combinados con estatinas (13;14) o la niacina (15) podrían ser más eficaces que en población sin dislipemia aterogénica. Estas hipótesis necesitan confirmarse en ensayos clínicos antes de su aplicación en la clínica.

5. De la Evidencia a la Recomendación (tabla de EtR)

Pregunta N° 16: ¿Cómo tratar una hiperlipidemia mixta?

Comparación: Tratamiento específico vs Tratamiento habitual

Población: Pacientes con hiperlipidemia mixta

Intervención: Tratamiento específico

Comparación: Tratamiento habitual

Perspectiva: Clínica

Criterios		Juicio	Detalles del juicio		Evidencia disponible	Información adicional
CALIDAD	¿Cuál es la calidad global de la evidencia?	Muy baja	No hay ECA con resultados de morbilidad específica en población con dislipidemia mixta			
BENEFICIOS Y RIESGOS	¿Cuál es el balance entre beneficios y riesgos/inconvenientes?	Los riesgos/inconvenientes superan los beneficios	El uso de fármacos específicos para bajar niveles lipídicos, TG por un lado (por ejemplo fibratos) y c-LDL (estatinas) no ha demostrado mejorar resultados de morbilidad cardiovascular y sí podría aumentar efectos adversos, por ejemplo a nivel muscular.			
VARIABILIDAD OPINIÓN DE PACIENTES	¿Qué opinan los pacientes y cuál es nuestro grado de certidumbre al respecto?	Probable incertidumbre y variabilidad en la opinión sobre los desenlaces	Confianza alta en la estimación de la opinión sobre los desenlaces por los pacientes Opiniones probablemente similares	Incierta Incierta		No se conoce cuál puede ser la opinión de los pacientes al respecto.

GPC sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo cardiovascular. Pregunta N° 16.

RECURSOS	¿El coste incremental (o la utilización de recursos) es pequeño en relación a los beneficios?	Los costes son altos en relación a los beneficios.	Los costes de la intervención son bajos Los beneficios son importantes	En desacuerdo En desacuerdo		
-----------------	---	--	---	--------------------------------	--	--

Balance de las consecuencias:

Tratamiento específico vs. Tratamiento habitual	El balance entre las consecuencias deseadas y no deseadas es incierto*
---	--

Recomendación:

Tratamiento específico vs. Tratamiento habitual	No se hace una recomendación al respecto.
---	--

Redacción de la recomendación:

- ✓ Se recomienda en pacientes con hiperlipidemia mixta, investigar si se trata de unas dislipemia de carácter hereditario.
- ✓ Se recomienda calcular el riesgo coronario según la ecuación de REGICOR en paciente con hiperlipidemia mixta sin antecedentes familiares o personales de dislipemia hereditaria.
- ✓ Se recomienda considerar como pacientes de alto riesgo los pacientes con dislipemias genéticas (sobre todo la hipercolesterolemia familiar combinada).

Razonamiento/Justificación de la recomendación:

Las formas hereditarias de dislipemia mixta conllevan un alto riesgo cardiovascular.

No se han localizado estudios con resultados de morbimortalidad en pacientes con dislipemia mixta sin antecedentes de dislipemia hereditaria.

Consideraciones para la implementación:

-

Factibilidad:

Factible.

Evaluación y prioridades de investigación:

Realización de estudios con resultados de morbimortalidad en pacientes con dislipemia mixta.

Anexo I. Estrategia de Búsqueda.

Bases de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed o Ovid) Embase (Ovid)	mixed hyperlipidemia mixed hyperlipidaemia multiple type hyperlipidemia multiple type hyperlipidaemia familial combined hyperlipidemia familial combined hyperlipidaemia familial multiple lipoprotein type hyperlipidemia familial multiple lipoprotein type hyperlipidaemia type iib hyperlipoproteinemia multiple lipoprotein type hyperlipidemia hyperlipidemia multiple lipoprotein type hyperlipidemia familial combined Árbol combined hyperlipidemia familial	2008-2013

Anexo II. Evaluación: Evidence Updates.

Referencia en la Actualización	Identificada en Evidence Updates
-	-

Anexo III. Forest Plot.

No aplicable.

Anexo IV. Costes.

No aplicable.

Anexo V. Bibliografía.

- (1) Genest JJ, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992;85(6):2025-33.
- (2) Austin MA, McKnight B, Edwards KL, Bradley CM, McNeely MJ, Psaty BM, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation* 2000;101(24):2777-82.
- (3) Masoura C, Pitsavos C, Aznaouridis K, Skoumas I, Vlachopoulos C, Stefanadis C. Arterial endothelial function and wall thickness in familial hypercholesterolemia and familial combined hyperlipidemia and the effect of statins. A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011;214(1):129-38.
- (4) Farnier M. Pravastatin and fenofibrate in combination (Pravafenix((R))) for the treatment of high-risk patients with mixed hyperlipidemia. *Expert review of cardiovascular therapy* 2012;10(5):565-75.
- (5) Chen F, Maccubbin D, Yan L, Sirah W, Chen E, Sisk CM, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of co-administered extended release niacin/atorvastatin and simvastatin versus atorvastatin in patients with mixed hyperlipidemia. *International journal of cardiology* 2013;167(1):225-31.
- (6) Goldberg AC, Bittner V, Pepine CJ, Kelly MT, Thakker K, Setze CM, et al. Efficacy of fenofibric acid plus statins on multiple lipid parameters and its safety in women with mixed dyslipidemia. *The American journal of cardiology* 2011;107(6):898-905.
- (7) Mohiuddin SM, Pepine CJ, Kelly MT, Buttler SM, Setze CM, Sleep DJ, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with simvastatin in patients with mixed dyslipidemia: a phase 3, randomized, controlled study. *Am Heart J* 2009;157(1):195-203.
- (8) Jones PH, Goldberg AC, Knapp HR, Kelly MT, Setze CM, Stolzenbach JC, et al. Efficacy and safety of fenofibric acid in combination with atorvastatin and ezetimibe in patients with mixed dyslipidemia. *American heart journal* 2010;160(4):759-66.
- (9) Farnier M, Ducobu J, Bryniarski L. Efficacy and safety of adding fenofibrate 160 mg in high-risk patients with mixed hyperlipidemia not controlled by pravastatin 40 mg monotherapy. *Am J Cardiol* 2010;106(6):787-92.
- (10) Goldberg AC, Bays HE, Ballantyne CM, Kelly MT, Buttler SM, Setze CM, et al. Efficacy and safety of ABT-335 (fenofibric acid) in combination with atorvastatin in patients with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2009;103(4):515-22.
- (11) Maki KC, McKenney JM, Reeves MS, Lubin BC, Dicklin MR. Effects of adding prescription omega-3 acid ethyl esters to simvastatin (20 mg/day) on lipids and lipoprotein particles in men and women with mixed dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008;102(4):429-33.
- (12) Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrate's effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology* 2011;57(2):267-72.
- (13) Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
- (14) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
- (15) Guyton JR, Slee AE, Anderson T, Fleg JL, Goldberg RB, Kashyap ML, et al. Relationship of lipoproteins to cardiovascular events: the AIM-HIGH Trial (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes). *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62(17):1580-4.