

## PREGUNTA CLÍNICA N° 16

### ¿CÓMO TRATAR UNA HIPERLIPIDEMIA MIXTA?

Fecha de edición: Noviembre 2014

## RESUMEN

### 1. 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).

### 2. Resumen respuesta en GPC base.

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

### 3. Resumen de la evidencia

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.

#### 4. De la Evidencia a la Recomendación

<b>Balance beneficios y riesgos, opinión de los pacientes, recursos, balance de las consecuencias:</b> No hay ECA con resultados de morbimortalidad específicos en población con dislipemia mixta. 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 morbimortalidad cardiovascular y sí podría aumentar efectos adversos, por ejemplo a nivel muscular.
<b>Razonamiento justificación de la recomendación:</b> 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.
<b>Recomendación:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• √ Se recomienda en pacientes con hiperlipidemia mixta, investigar si se trata de una dislipemia de carácter hereditario.</li><li>• √ Se recomienda calcular el riesgo coronario según la ecuación de REGICOR en paciente con hiperlipidemia mixta sin antecedentes familiares o personales de dislipemia hereditaria.</li><li>• √ Se recomienda considerar como pacientes de alto riesgo los pacientes con dislipemias genéticas (sobre todo la hipercolesterolemia familiar combinada).</li></ul>
<b>Consideraciones para la implementación:-</b>
<b>Factibilidad:</b> Factible.
<b>Evaluación y prioridades para la investigación:</b> Realización de estudios con resultados de morbimortalidad en pacientes con dislipemia mixta.

#### 5. 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/laropiprant 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.

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

- (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. Fibrates 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.