



PROTOCOLO DE USO DE ANTICUERPOS ANTI-PCSK9 EN PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA

DATOS DEL PACIENTE

Nombre y Apellidos:

NHC:

Fecha de Nacimiento:

Edad:

INDICACIÓN PARA LA QUE SE SOLICITA EL TRATAMIENTO

<p>Hipercolesterolemia familiar homocigota no controlada (cLDL>100mg/dl) con dosis máxima tolerada de estatinas y otras opciones (incluyendo ezetimiba) SÓLO EVOLOCUMAB</p>	<input type="checkbox"/>
<p>Hipercolesterolemia familiar heterocigota. Probabilidad clínica: _____</p> <p>Con enfermedad cardiovascular ateromatosa establecida con cLDL>100 mg/dl tras tratamiento con dosis máxima tolerada de estatinas y otras opciones (incluyendo ezetimiba).</p> <p>Niveles cLDL>130 mg/dl con dosis máxima tolerada de estatinas y otras opciones (incluyendo ezetimiba).</p> <p>Menores de 40 años, sin factores de riesgo cardiovascular, Lp(a)<50 mg/dl, sin enfermedad cardiovascular isquémica familiar y niveles de cLDL>160 mg/dl con dosis máxima tolerada de estatinas y otras opciones (incluyendo ezetimiba).</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica). Puntuación SCORE</p> <p>Con diabetes o Lp(a)>100 mg/dl o clínicamente inestable, progresiva y/o recidivante, síndrome coronario agudo y con niveles de cLDL>100 mg/dl con dosis máxima tolerada de estatinas y otras opciones (incluyendo ezetimiba).</p> <p>Clínicamente estable y sin diabetes y con niveles de cLDL >130 mg/dl con dosis máxima tolerada de estatinas y otras opciones (incluyendo ezetimiba).</p>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<p>Pacientes de los grupos anteriores que presenten intolerancia/contraindicación de uso de estatinas</p>	<input type="checkbox"/>

El inicio y continuación de tratamiento se debe ajustar a las indicaciones establecidas y a criterios que incluyan medidas higiénico-dietéticas (intento de deshabituación tabáquica, dieta, si requiere pérdida de peso y/o abandono de hábito enólico), además adecuado control del resto de factores de riesgo cardiovascular. Antes del inicio y para la continuación es necesario realizar determinaciones basales y controles periódicos (4,8, 12 semanas y cada 3 meses)



Datos clínicos

	No	Sí, buen control	Sí, no control	Valores basales Fecha:
HTA				
DM				HbA1c
Hipercolesterolemia				cLDL
Hipertrigliceridemia				TG
Fumador/a activo/a				
Bebedor/a activo/a				
Miopatía	NA	NA	NA	CPK
Función hepática	NA	NA	NA	ALT AST
SCORE (Anexo)	NA	NA	NA	

Datos de la exploración clínica

	Fecha:	
Talla		
Peso		
IMC		Objetivo IMC 35
Perímetro cintura (cm)		
Estado general		
TA (2 tomas)		

Comorbilidades

	Sí	No	Año del evento
Cardiopatía isquémica - Lesiones coronarias (Cateterismo/angioTC...) - Diagnóstico clínico			
Enfermedad cerebrovascular - Lesiones en TC craneal - Ateromatosis TSA severa - FA/valvulopatía			
Arteriopatía periférica - Diagnóstico clínico - Valoración CV - Diagnóstico con imagen			
Enfermedad cardiovascular (cualquiera de las anteriores) con episodios de repetición			
Insuficiencia cardíaca GF NYHA III-IV			
Hepatopatía			
Insuficiencia renal grave			
Otras			

Tratamiento actual

Dieta	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> NO		
Ejercicio	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> NO		
FÁRMACOS	Fecha:	Dosis	Desde:
Estatinas:			
- Atorvastatina			
- Pitavastatina			
- Pravastatina			
- Rosuvastatina			
- Simvastatina			
- Otras (especificar)			
Ezetimiba			
Resinas			
Ácido nicotínico			
Fibratos (especificar)			
Omega 3			

Intolerancia o ineficacia al tratamiento con estatinas

Intolerancia o ineficacia	Valores
<input type="checkbox"/> Intolerancia	
Miopatía (CPK ≥ 5 veces los valores normales)	CPK _____
Alteración de la función hepática (ALT/AST ≥ 3 veces los valores normales)	ALT _____
	AST _____
<input type="checkbox"/> Ineficacia (no conseguir objetivos de cLDL tras tratamiento con dosis intensas de atorvastatina y/o rosuvastatina (asociadas con ezetimiba)	

Tratamiento hipolipemiante máximo tolerado: dosis de estatinas de alta intensidad a la dosis máxima (Atorvastatina 80 mg o Rosuvastatina 40 mgr) + ezetimiba (10 mgr/día) + resinas (4-8 gr/día) durante al menos 6-8 semanas.

Intolerancia a estatinas: síndrome clínico caracterizado por: 1) Incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas diferentes, una de ellas a la dosis más baja recomendada de inicio y la otra a cualquier dosis; 2) Asociada con efectos adversos intolerables asociados a la estatina o anomalías de laboratorio significativas; 3) Resolución de síntomas o de las anomalías de laboratorio, o mejora significativa, tras la reducción de la dosis o discontinuación de la estatina; 4) Síntomas o anomalías de laboratorio no atribuibles a otras causas, tales como interacciones farmacológicas u otras situaciones que aumenten el riesgo de intolerancia a estatinas.

Se considerará **intolerancia a las estatinas** la incapacidad para tolerar al menos 2 estatinas: 1 estatina a la dosis inicial diaria más baja (definidas como rosuvastatina 5 mg, atorvastatina 10 mg, simvastatina 10 mg, lovastatina 20 mg, pravastatina 40 mg, fluvastatina 40 mg, pitavastatina 2 mg o como la dosis diaria más baja aprobada), y otra estatina a cualquier dosis, debido a síntomas músculo-esqueléticos relacionados, distinto de aquellos debidos a esfuerzos o traumatismos. Tales como dolor, opresión, debilidad o calambres que empezaran o aumentaran durante el tratamiento con estatinas y pararan al interrumpir el tratamiento con estatinas. Todo ello hace referencia a aquellos casos en los que no se produzca o haya evidencia de miopatía y/o elevación sostenida de niveles plasmáticos de CPKⁱ

Médico _____

Servicio _____ Fecha _____ Firma.....



Dosis

- Alirocumab 75 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas
- Los pacientes que requieran una mayor reducción del cLDL (>60 %) pueden empezar con 150 mg administrados por vía subcutánea una vez cada 2 semanas.
- Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzar la reducción deseada de cLDL.
- Siempre que sea posible se mantendrá el tratamiento con la dosis mínima tolerada de estatinas

Hipercolesterolemia familiar homocigótica en adultos y adolescentes a partir de 12 años:

Evolocumab 420 mg/mes. Después de 12 semanas de tratamiento, la frecuencia de la dosificación se puede ajustar al alza a 420 mg cada dos semanas si no se obtiene una respuesta clínicamente significativa. Los pacientes que reciban aféresis pueden iniciar el tratamiento con 420 mg cada dos semanas para que coincida con su calendario de aféresis.

Valoración de respuesta

- Determinación de cLDL a las 4 semanas de iniciar tratamiento y después de titulación de dosis. Posteriormente a las 8 y 12 semanas y cada 3 meses.
- Debe confirmarse adherencia al tratamiento y que no se produzca pérdida de eficacia o incremento de efectos adversos.
- Deben alcanzarse reducciones en el cLDL de al menos el 45% desde la basal a las 4-8 semanas.
- Los pacientes se deben tratar con las dosis más bajas necesarias para alcanzar la reducción deseada de cLDL.

Mantenimiento

- Se mantendrá tratamiento si el paciente lo tolera
- El paciente mantiene niveles objetivo de cLDL, determinaciones periódicas

Suspensión del tratamiento

- Si no se alcanzan reducciones del cLDL de al menos el 45% a las 4-8 semanas de inicio del tratamiento
- Alergia al medicamento

Clasificación de las estatinas

TABLE 2

Examples of High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy (Adapted From 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults)

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately $\geq 50\%$.	Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately 30% to <50%.	Daily dose lowers LDL-C, on average, by <30%.
Atorvastatin 40-80 mg Rosuvastatin 20-40 mg	Atorvastatin 10-20 mg Fluvastatin 40 mg twice daily Fluvastatin XL 80 mg Lovastatin 40 mg Pitavastatin 2-4 mg Pravastatin 40-80 mg Rosuvastatin 5-10 mg Simvastatin 20-40 mg	Fluvastatin 20-40 mg Lovastatin 20 mg Pitavastatin 1 mg Pravastatin 10-20 mg Simvastatin 10 mg

Bold face type indicates statins and doses that were evaluated in RCTs included in the 2013 ACC/AHA guideline.

ACC indicates American College of Cardiology; AHA, American Heart Association; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; and RCT, randomized controlled trial.

ANEXO AI. Criterios diagnósticos

Criterios de la red de clínicas de lípidos holandesas para el diagnóstico de hipercolesterolemia familiar	
Historia familiar	
Familiar de primer grado con enfermedad coronaria prematura (hombres <55 años y mujeres < 60 años) y/o Familiar de primer grado con niveles de cLDL > 210 mg/dl	1
Familiar de primer grado con xantomas tendinosos y/o arco corneal < 45 años y/o Familiar < 18 años con cLDL ≥ 150 mg/dl	2
Antecedentes personales	
Paciente con enfermedad coronaria prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	2
Paciente con enfermedad cerebrovascular o arterial periférica prematura (hombres < 55 años y mujeres < 60 años)	1
Examen físico	
Xantomas tendinosos	6
Arco corneal < 45 años	4
Análisis de laboratorio	
cLDL ≥ 330 mg/dl	8
cLDL 250-329 mg/dl	5
cLDL 190-249 mg/dl	3
cLDL 155-189 mg/dl	1
Análisis genético	
Mutación funcional en el gen del <i>RLDL</i> , <i>APOB</i> o <i>PCSK9</i>	8
Diagnóstico de HF: certeza ≥8 puntos; probable 6-7 puntos; posible 3-5 puntos	

World Health Organization. *Familial Hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation*, World Health Organisation, Human Genetics programme, Division of Noncommunicable Diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland (1999) (WHO publication no. WHO/HGN/FH/CONS/99.2).

Factores de riesgo para la hipercolesterolemia familiar
<p>1. Mayores</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad: hombres ≥35 años y mujeres ≥45 años o posmenopáusicas - Tabaquismo activo - Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura: hombres de 1^{er} grado <55 años y/o mujeres de 1^{er} grado <65 años - LDLc >330 mg/dl - HDLc <40 mg/dl - Presión arterial >140/90 mmHg - Diabetes mellitus - Lipoproteína (a) >50 mg/dl
<p>2. Otros factores de riesgo cardiovascular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Obesidad central - Inactividad física - Homocisteína sérica elevada - Factores protrombóticos - Marcadores inflamatorios elevados (Proteína C reactiva)

Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España. Documento de Consenso. Disponible en: http://www.semergenandalucia.org/docs/Consenso_Hipercolesterolemia.PDF

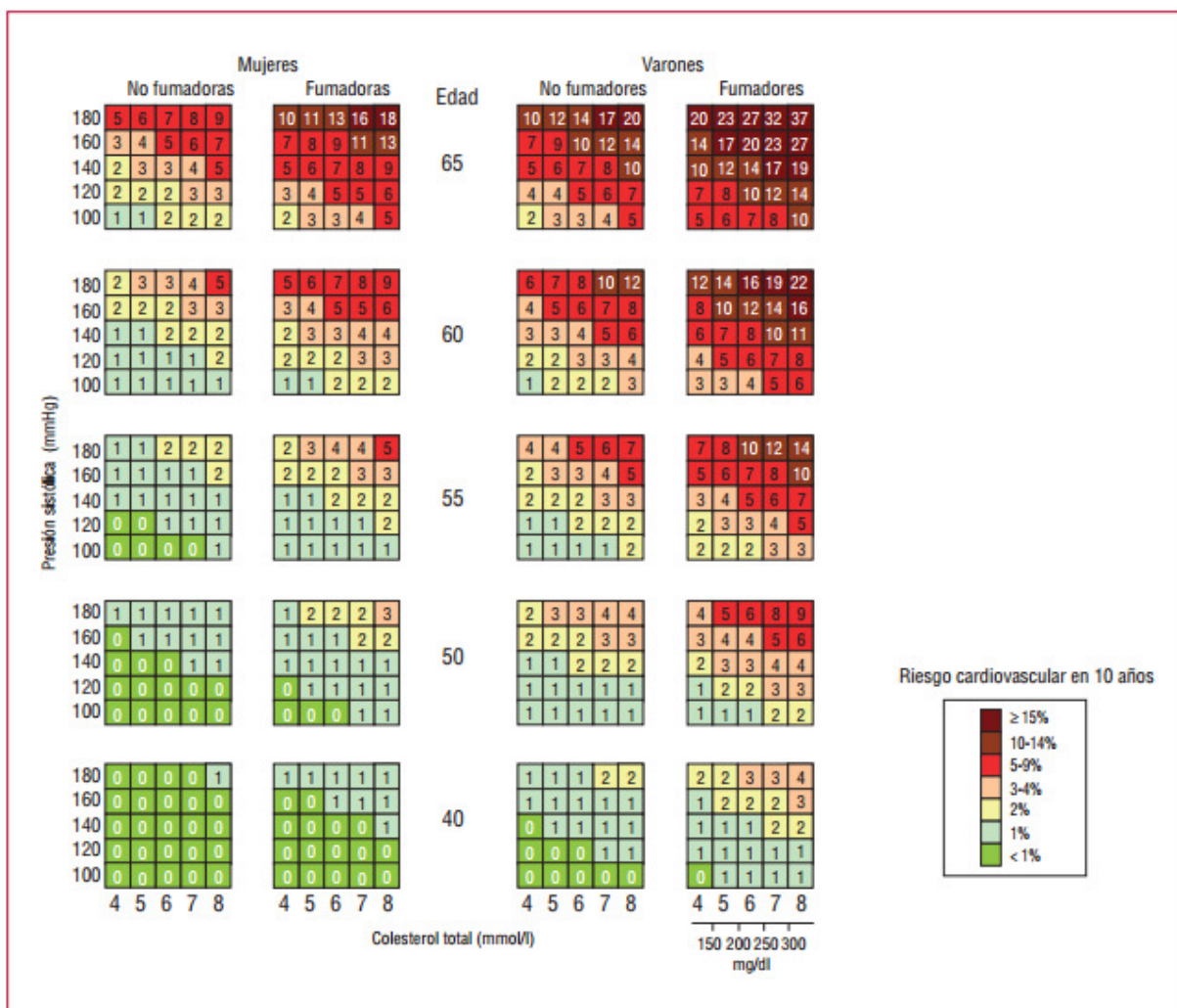


Tabla SCORE calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de presión arterial sistólica y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad.

Sans S, Fitzgerald AP, Royo D et al. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007; 60 (5):476-85.

Referencias

Masana L, Ascaso JF, Civera F, Pedro-Botet JC, Valdivielso P et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de PCSK9. Disponible en: <http://www.se-arteriosclerosis.org/assets/indicaciones-psk9-sea.pdf> [consultada: 14/07/2016]

Fraga Fuentes MD, Gómez Lluch MT. Alirocumab y Evolocumab en Hipercolesterolemia. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital General La Mancha Centro. 13/07/2016. Disponible en: www.serviciofarmaciamanchacentro.es

¹ Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* 2015;36:1012–1022.

World Health Organization. Familial Hypercholesterolemia: Report of a second WHO consultation, World Health Organisation, Human Genetics programme, Division of Noncommunicable Diseases. World Health Organization, Geneva, Switzerland (1999) (WHO publication no. WHO7HGN/FH/CONS/99.2).

Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr, et al. 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 28. pii: S0735-1097(16)32398-1.

Sans S, Fitzgerald AP, Royo D et al. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60 (5):476-85.

Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España. Documento de Consenso. Disponible en: http://www.semergenandalucia.org/docs/Consenso_Hipercolesterolemia.PDF

Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy. European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *European Heart Journal* 2015;36:1012–1022.

Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, AlRasadi K, et al. Statin intolerance - an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci*. 2015;11(1):1-23.

López JF, Santos B. Alirocumab y evolocumab en hipercolesterolemia. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del AGS Sur Sevilla Hospital de Valme. 17/05/2016. Disponible en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/> [acceso: 15/07/2016]