

VII Congreso SEMERGEN Aragón

21-23 de Noviembre
World Trade Center Zaragoza
ZARAGOZA 2019

*Atención
Primaria,
cruce de
caminos*

Nuevos planteamientos en el tratamiento de la dislipemia del paciente de alto riesgo cardiovascular

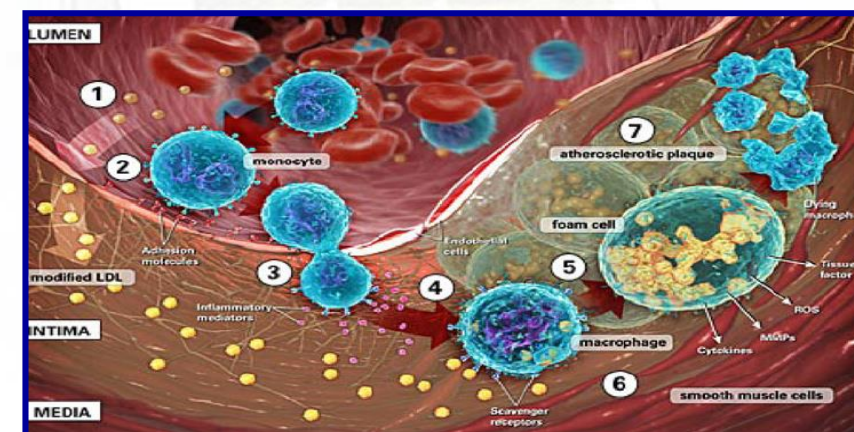
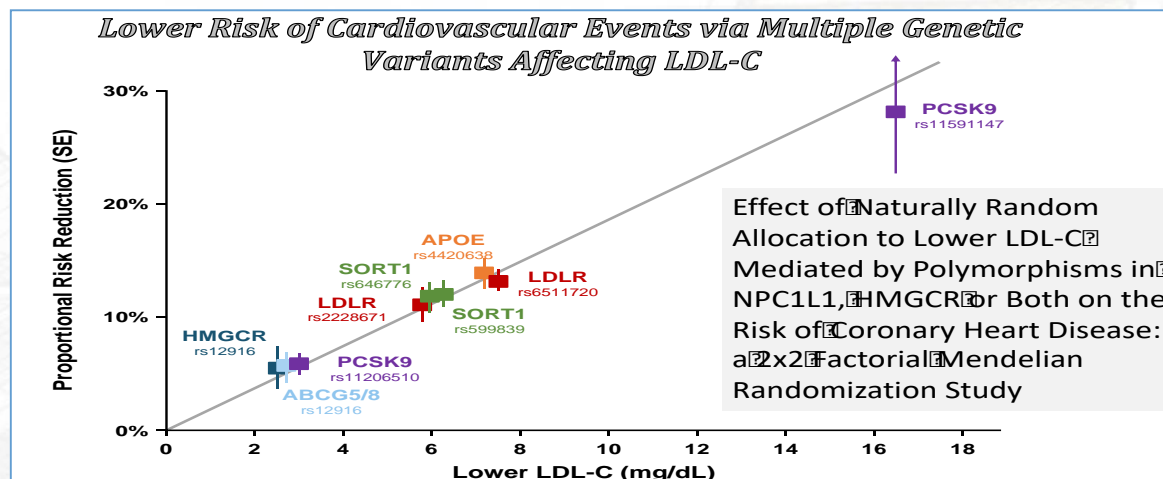
Consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis

Dr. Xavier Pintó Sala

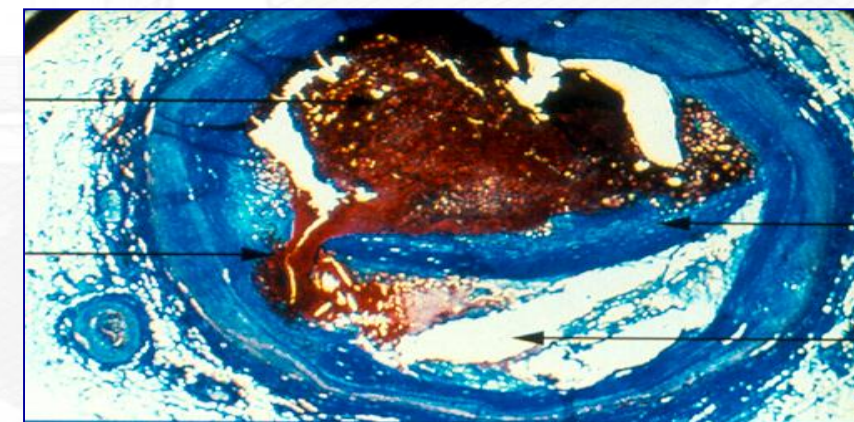
*Servicio de Medicina Interna. Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular. Hospital Universitario de
Bellvitge-Idibell. Universidad de Barcelona. CiberObn*



El cLDL: algo más que un factor de riesgo vascular



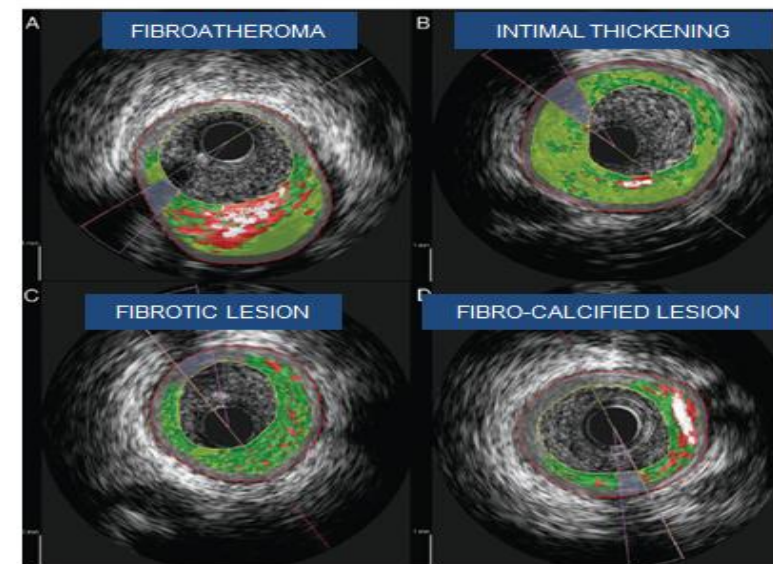
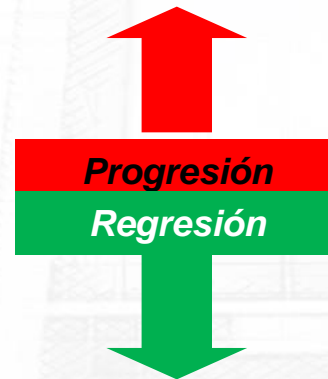
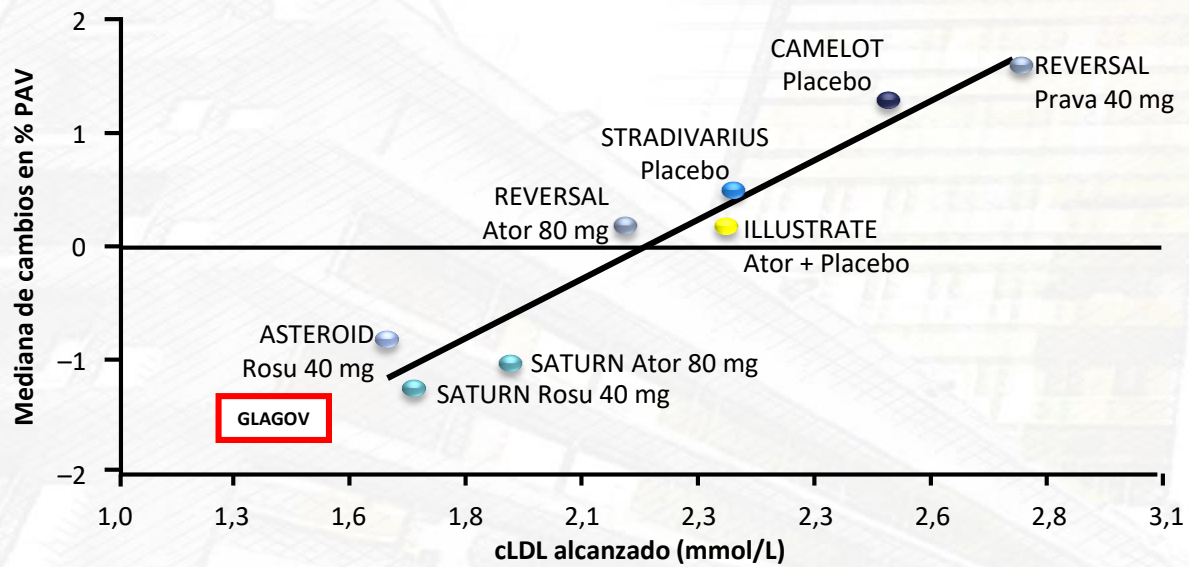
El colesterol vehiculado por las LDL (y otras lipoproteínas) es un agente **ETIOLÓGICO** de la arteriosclerosis





cLDL y progresión aterosclerosis coronaria

Estudios con IVUS





Comparación de los Objetivos terapéuticos del c-LDL en las Guías de 2016 y 2019

Categorías de riesgo CV	Objetivos LDL (inicio sin tratamiento para c-LDL)	
	2016	2019
Riesgo muy alto	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) o >50% ↓ si LDL-C 1.8–3.5 mmol/L (70–135 mg/dL)	<1.4 mmol/L (55 mg/dL) and >50% ↓
Riesgo alto	<2.6 mmol/L (100 mg/dL) o >50% ↓ si LDL-C 2.6–5.2 mmol/L (100–200 mg/dL)	<1.8 mmol/L (70 mg/dL) and >50% ↓
Riesgo moderado	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	<2.6 mmol/L (100 mg/dL)
Riesgo Bajo	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)	<3.0 mmol/L (115 mg/dL)

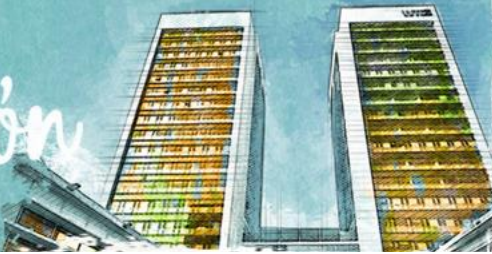
En los pacientes con isquemia aterotrombótica que a pesar de seguir una terapia de alta intensidad con estatinas-ezetimiba sufren una recurrencia en los 2 años siguientes, se recomienda un objetivo de c-LDL <1.0 mmol/L (<40 mg/dL)



CONSENSUS STATEMENT BY THE AACE/ACE

THE COMPREHENSIVE DYSLIPIDEMIA MANAGEMENT ALGORITHM – 2019 EXECUTIVE SUMMARY

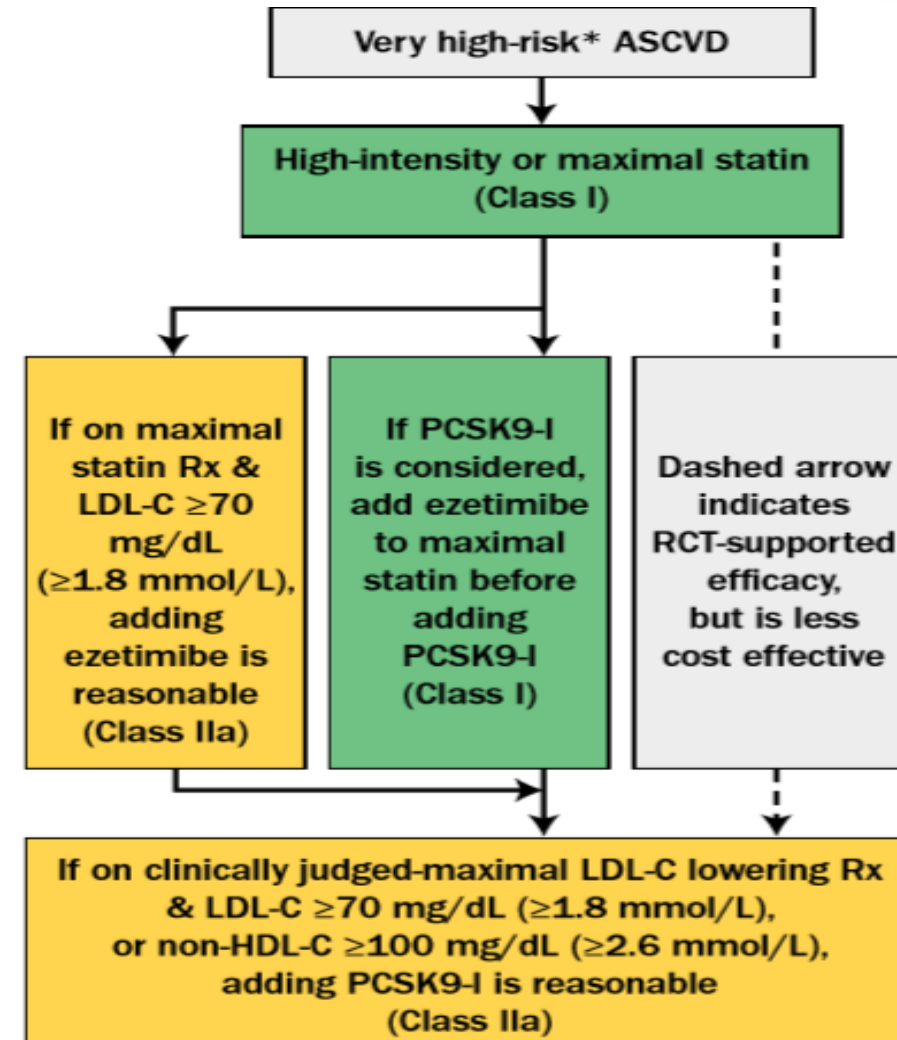
Categoría de riesgo	Factores de riesgo / Riesgo a 10 años	cLDL mg/dl	c-No-HDL mg/dl	Apo B mg/dl
Riesgo extremo	<ul style="list-style-type: none"> – ECV progresiva (incluyendo angina inestable en pacientes con cLDL <70 mg/dl) – ECV establecida en pacientes con DM, ERC 3/4, o hipercolesterolemia familiar – ECV prematura (<55 hombres, <65 mujeres) 	<55	<80	<70
Riesgo muy alto	<ul style="list-style-type: none"> – SCA o enfermedad coronaria, carotídea o periférica establecida, riesgo a 10 años > 20% – Diabetes o ERC 3/4 con ≥ 1 FR – Hipercolesterolemia familiar 	<70	<100	<80
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> – ≥ 2 FR y un riesgo a 10 años de 10%-20% – Diabetes o ERC 3/4 sin otros FR 	<100	<130	<90



2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary

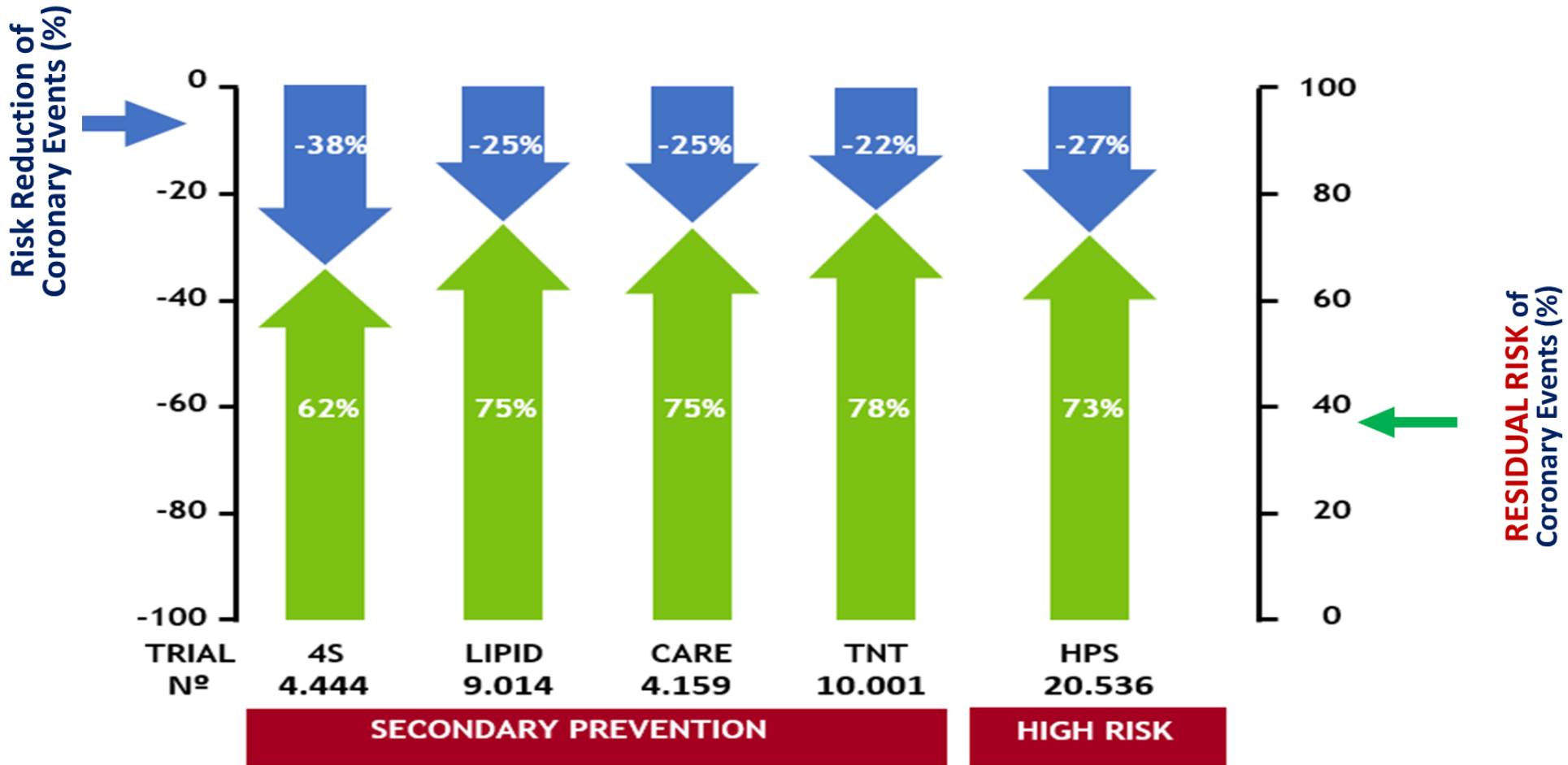


Secondary Prevention in Patients with Clinical ASCV





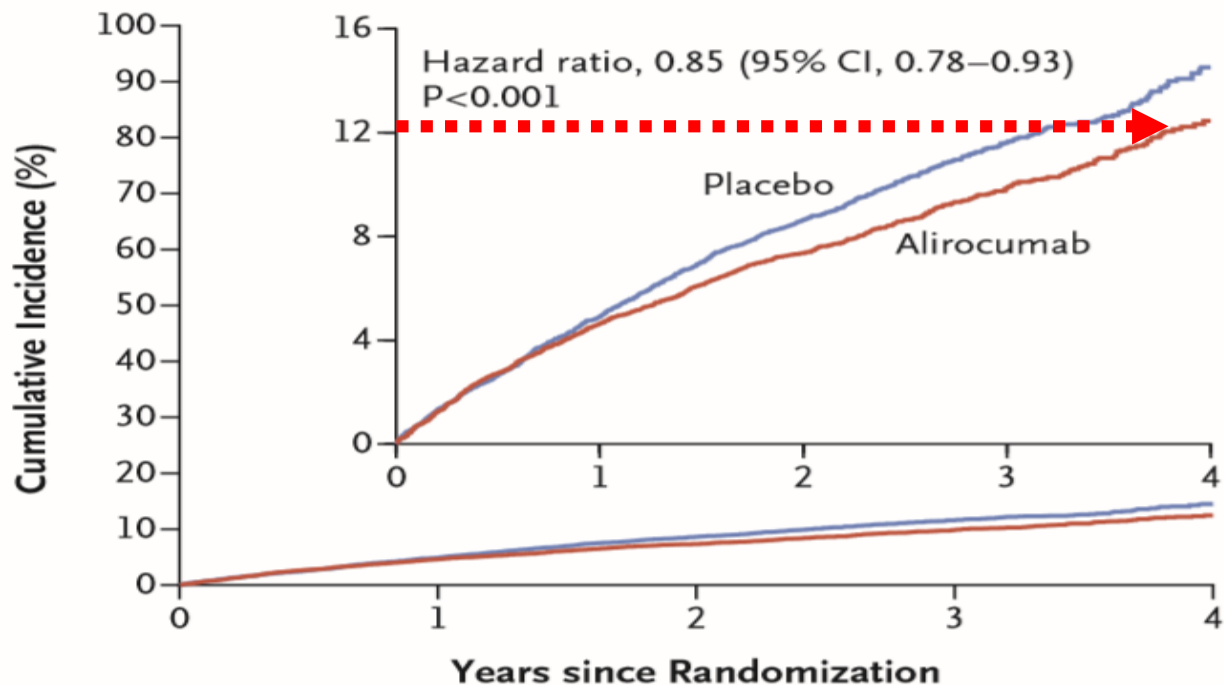
RESIDUAL RISK OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS TREATED WITH STATINS





ODYSSEY OUTCOMES: CUMULATIVE INCIDENCE OF THE PRIMARY EFFICACY END POINT

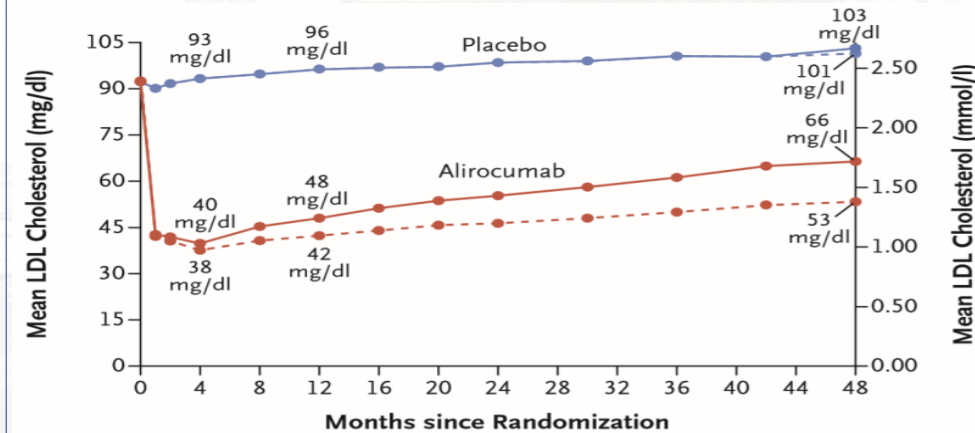
(Composite of death from CHD, nonfatal MI, fatal or nonfatal ischemic stroke, or unstable angina requiring hospitalization)



No. at Risk	0	1	2	3	4
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

Baseline Lipid Characteristics

Characteristic, mg/dL, median (Q1–Q3)	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)
LDL-C	87 (73–104)	87 (73–104)
Non-HDL-C	115 (99–136)	115 (99–137)
Apolipoprotein B	79 (69–93)	80 (69–93)
HDL-C	43 (37–50)	42 (36–50)
Triglycerides	129 (94–181)	129 (95–183)
Lipoprotein(a)	21 (7–59)	22 (7–60)



18,924 patients; Median follow-up: 2.8 years



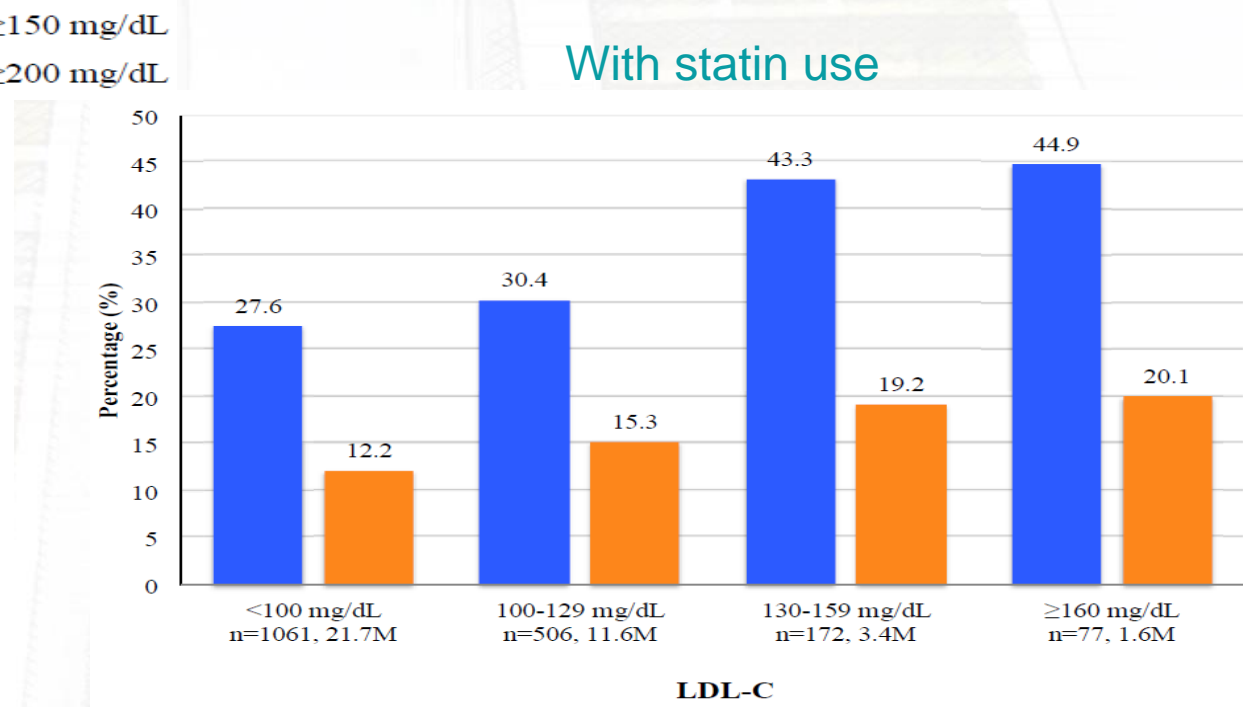
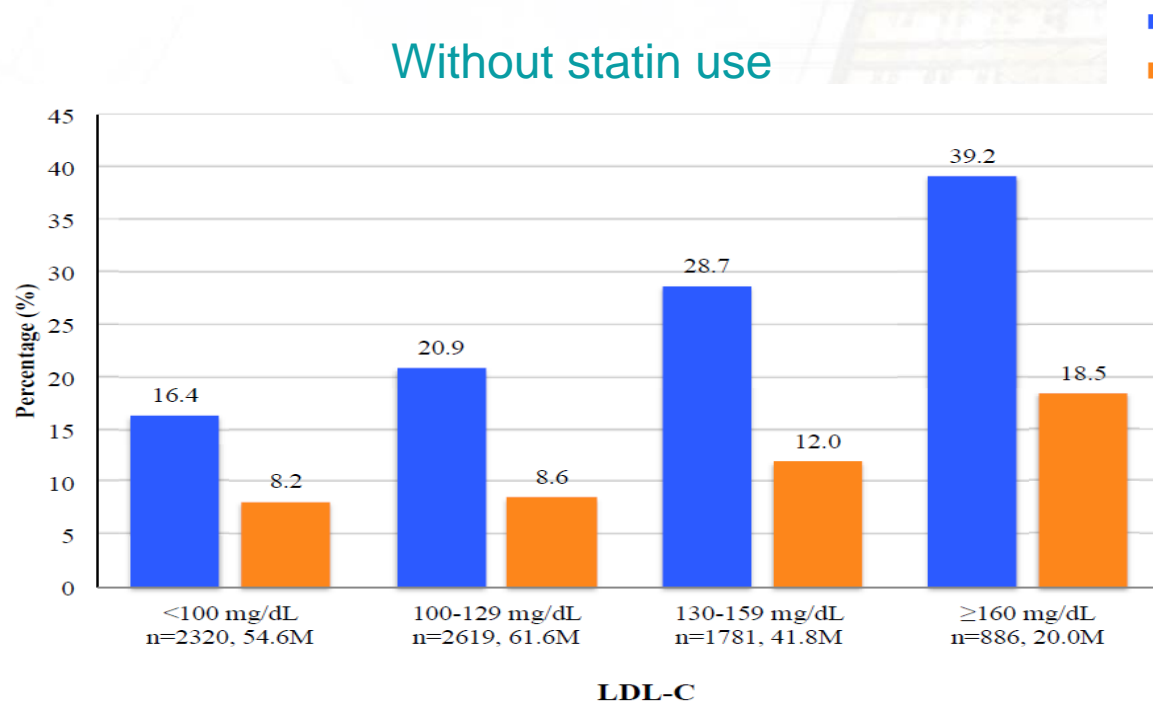
**KEY LIPID RISK FACTORS RELATED
TO ASCVD RESIDUAL RISK**

FACTORES LIPÍDICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

- Hipertrigliceridemia
- Exceso de C-No HDL
- C-HDL disminuido
- Aumento de la proporción de LDL_{pd}



PROPORCIÓN ESTIMADA DE ADULTOS CON HIPERTRIGLICERIDEMIA SEGÚN EL NIVEL DE C-LDL (NHANES 2007 – 2014)

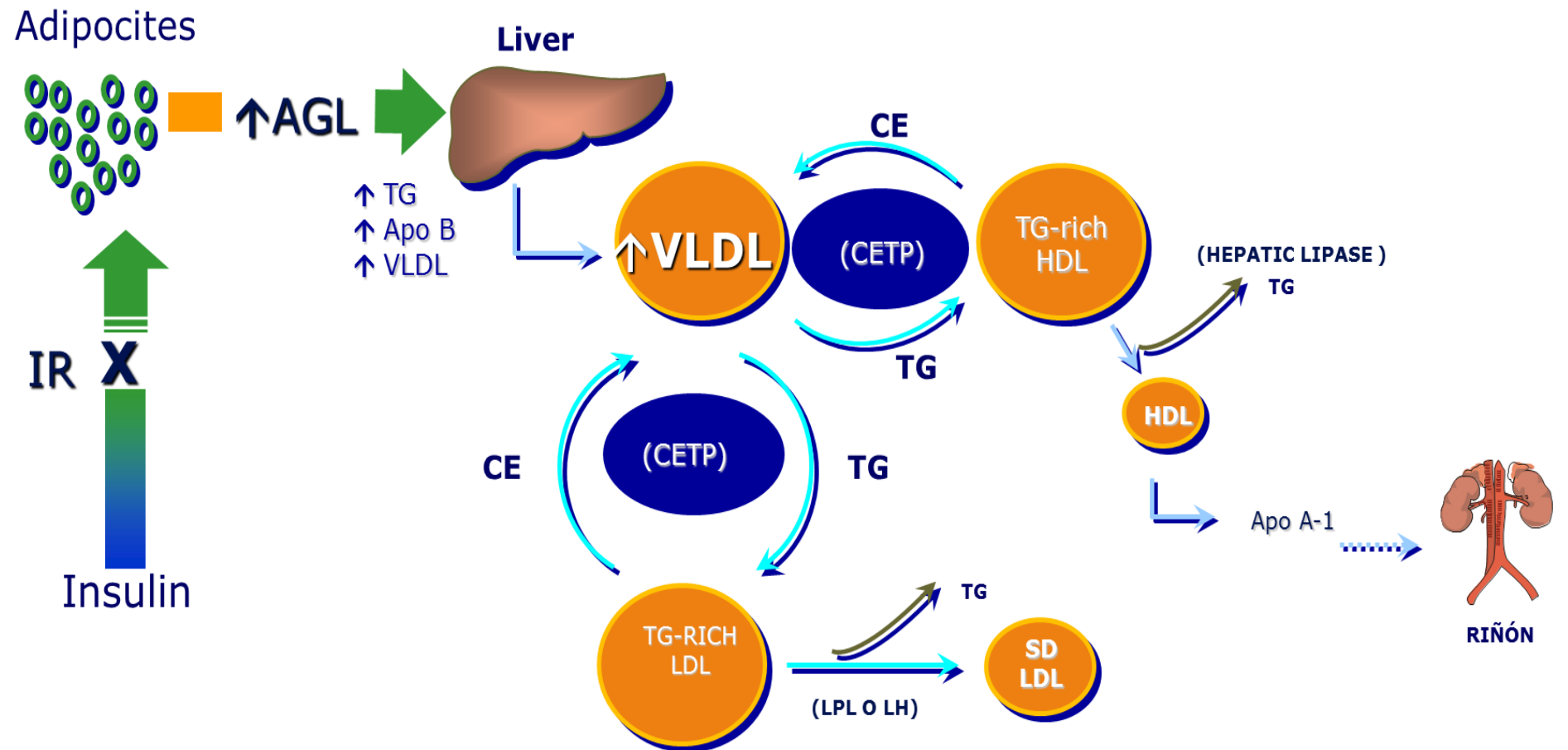


NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey

Use of nonstatin therapy in those with elevated TG remains low (6.3%); among those with TG \geq 150 mg/dL, overall use of niacin was 0.9%, fibrates 2.6%, omega-3 supplements 0.5%, and other lipid-lowering agents 2.8%. Of interest, however, among those taking versus not taking statins, concomitant use of nonstatins was higher

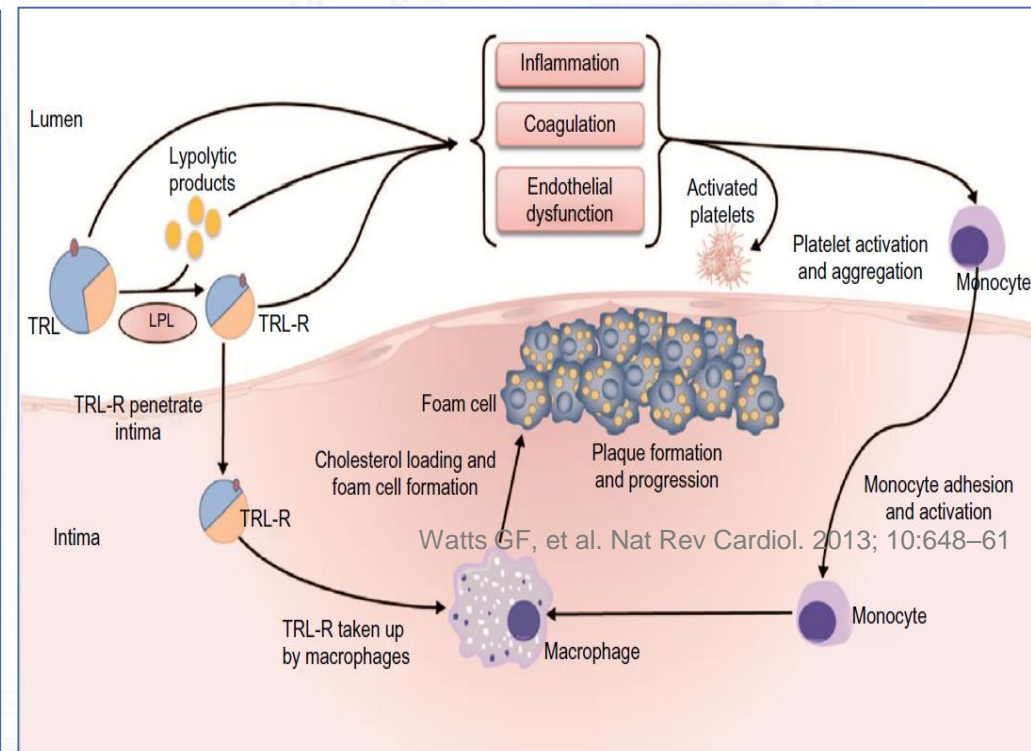
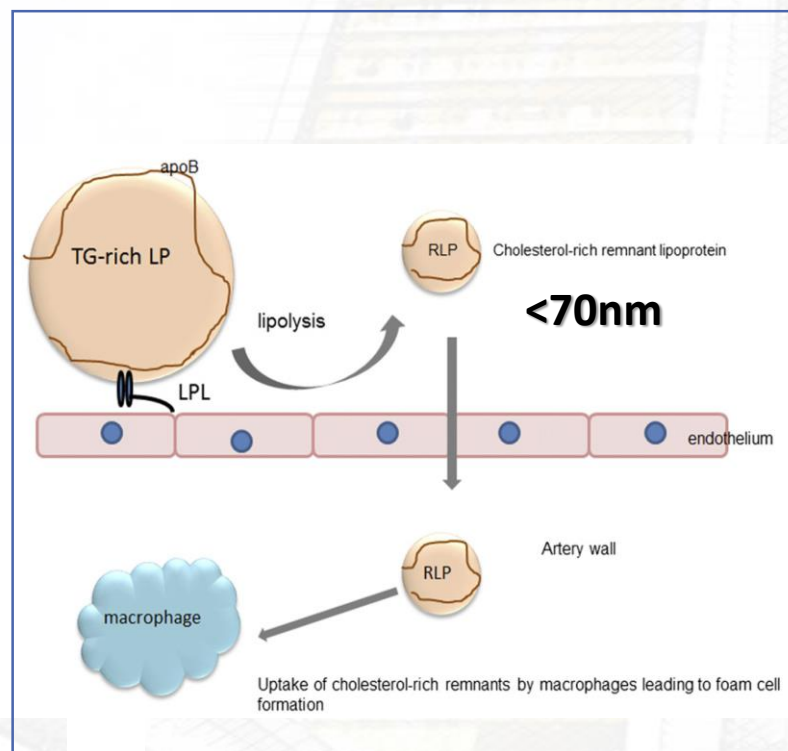


TRANSFERENCIA DE TG DE LAS VLDL A LAS LDL Y HDL EN INTERCAMBIO POR COLESTEROL

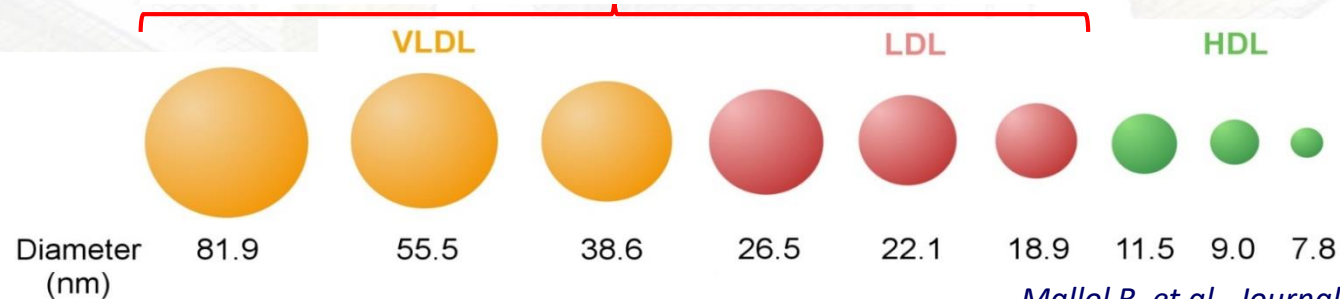




Lipoproteínas ricas en triglicéridos y arteriosclerosis

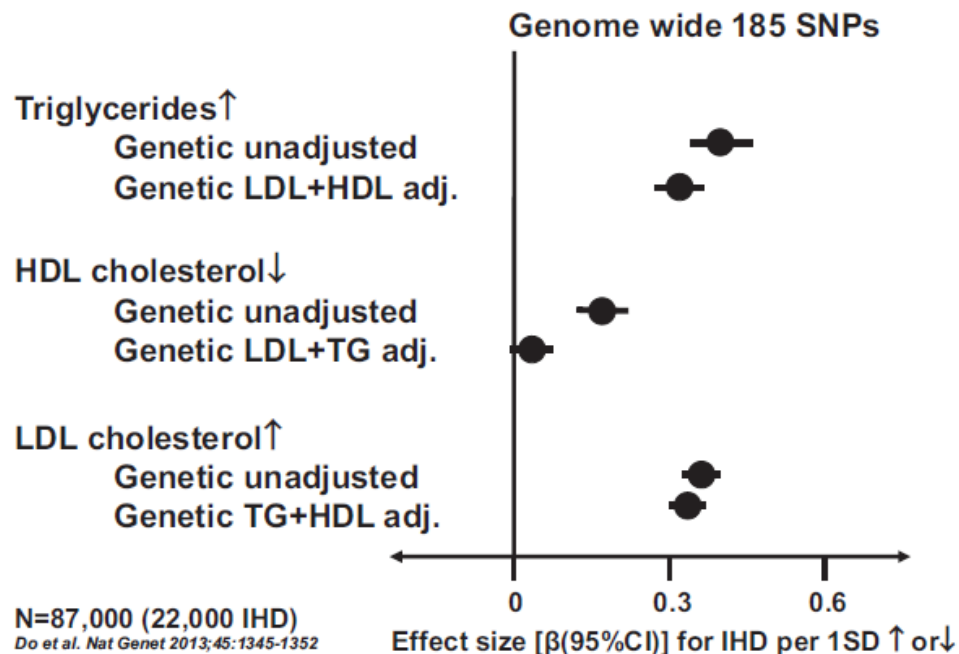


COLESTEROL-NO HDL

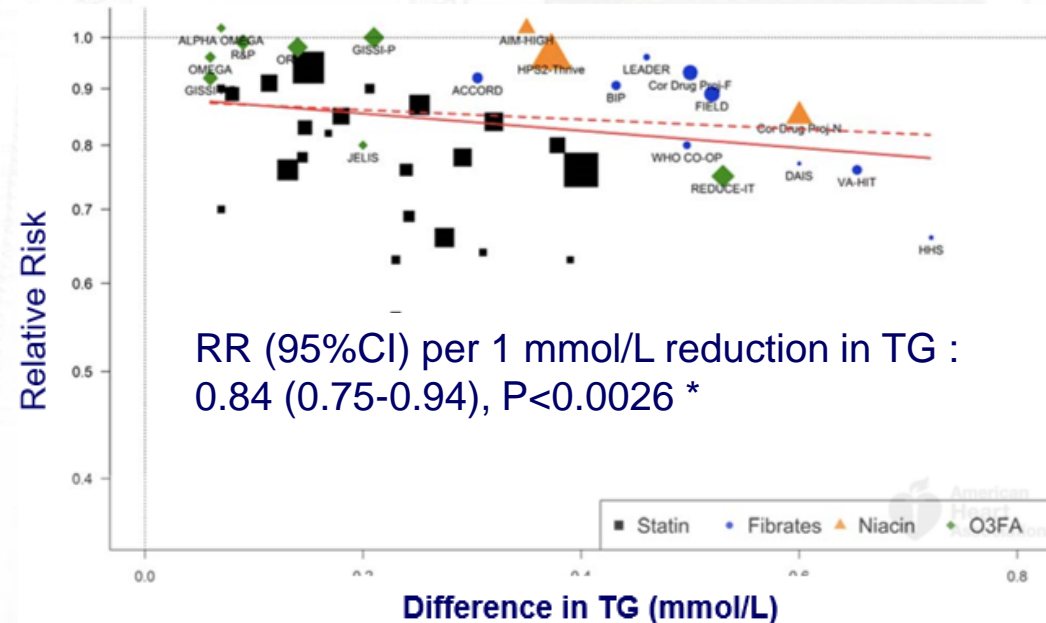




ASOCIACIÓN DEL C-HDL, C-LDL Y LOS TG CON EL RIESGO DE DE ENF. CORONARIA



DISMINUCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR POR CADA mmol/L DE DISMINUCIÓN DE LOS TRIGLICÉRIDOS



RR (95%CI) per 1 mmol/L reduction in TG = 0.84 (0.75-0.94), P<0.0026 (all trials solid regression line); without Reduce-It (dashed regression line) = 0.91 (0.81-1.006), P=0.06 at mean weighted LDL-C (0.5586 mmol/L)



Clin Investig Arterioscler. 2017;29(2):86-91



CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN
ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



DOCUMENTO DE CONSENSO

Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis



Juan F. Ascaso^{a,*}, Jesús Millán^b, Antonio Hernández-Mijares^c, Mariano Blasco^d, Ángel Brea^e, Ángel Díaz^f, Teresa Mantilla^g, Juan Pedro-Botet^h, Xavier Pintóⁱ y Grupo de trabajo sobre Dislipemia Aterogénica de la SEA

Actualización 2019. Documento de consenso del Grupo de Dislipemia Aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis 2019 (en prensa)



HIPERTRIGLICERIDEMIA – DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

**HIPERTRIGLI-
CERIDEMIA**

+

**DÉFICIT DE
C-HDL**

+

**LDL_{PD} +
Lipoproteínas
Remanentes**

**+ HIPERLIPEMIA POSTPRANDIAL
+ RESISTENCIA A LA INSULINA
+ AUMENTO DEL RIESGO TROMBÓTICO**

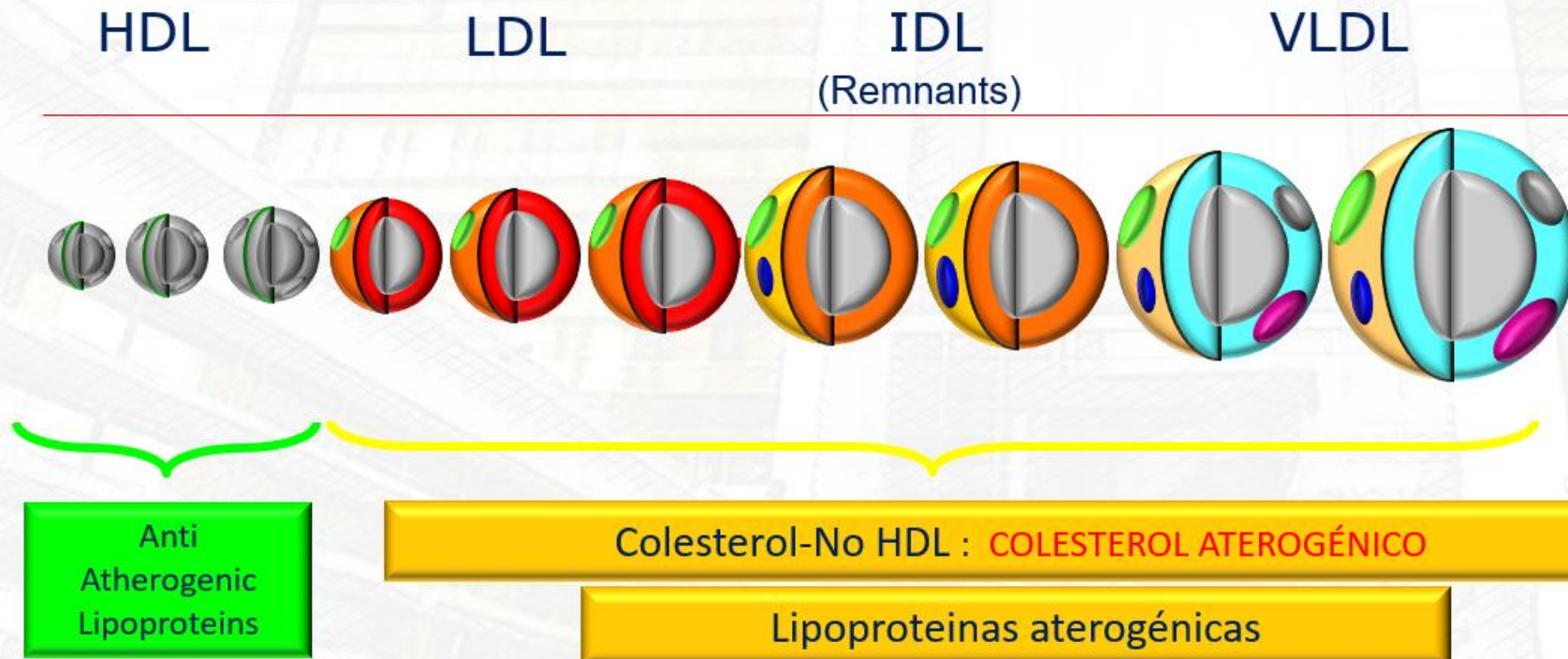
Dislipemia aterogénica

TG	> 150 mg/dL
cHDL	< 40 mg/dL en H y <45 mg/dL en M
cLDL	> 100 mg/dL
c-no-HDL	> 130 mg/dL
CT/cHDL	> 5 en H y > 4,5 en M
LDL pequeñas y densas	TG/cHDL > 2



C-NO HDL = COLESTEROL TOTAL – C-HDL

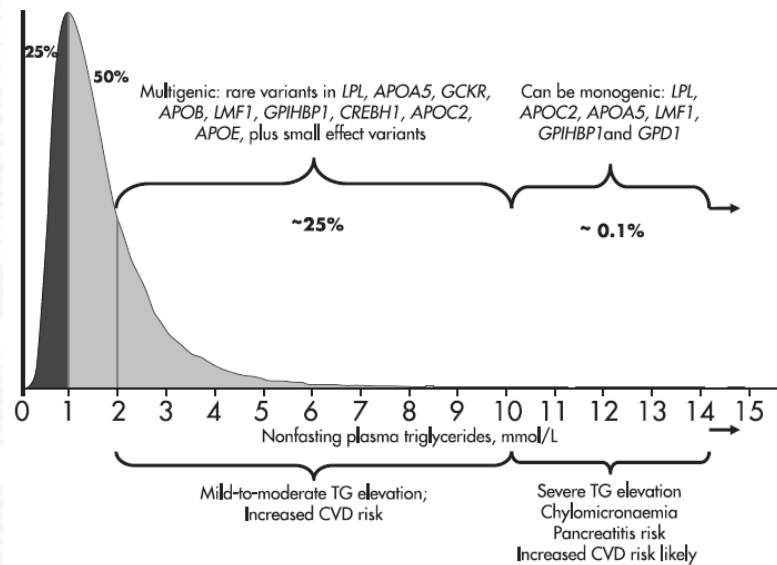
C-LDL = CT – (C-HDL + TG/5) (mg/dL) (TG/2.21 en mmol/L)





ETIOLOGÍA DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

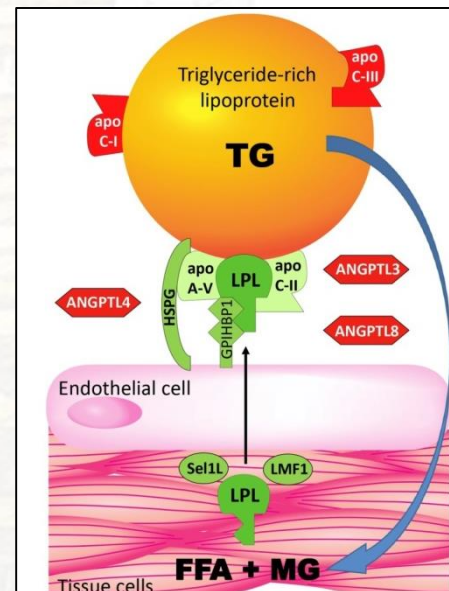
Causas primarias

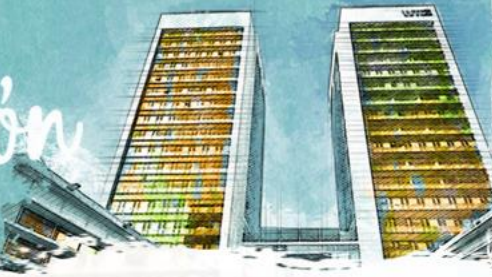


45 POLIMORFISMOS DE NUCLEÓTIPO SIMPLE ASOCIADOS A LAS CONCENTRACIONES DE TG

Causas secundarias

- OBESIDAD
- DIABETES
- DIETA
- ALCOHOL
- SEDENTARISMO
- INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA
- LIPODISTROFIAS
- LES, SIDA, LINFOMAS
- FÁRMACOS





TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

A. De los factores desencadenantes/agravantes

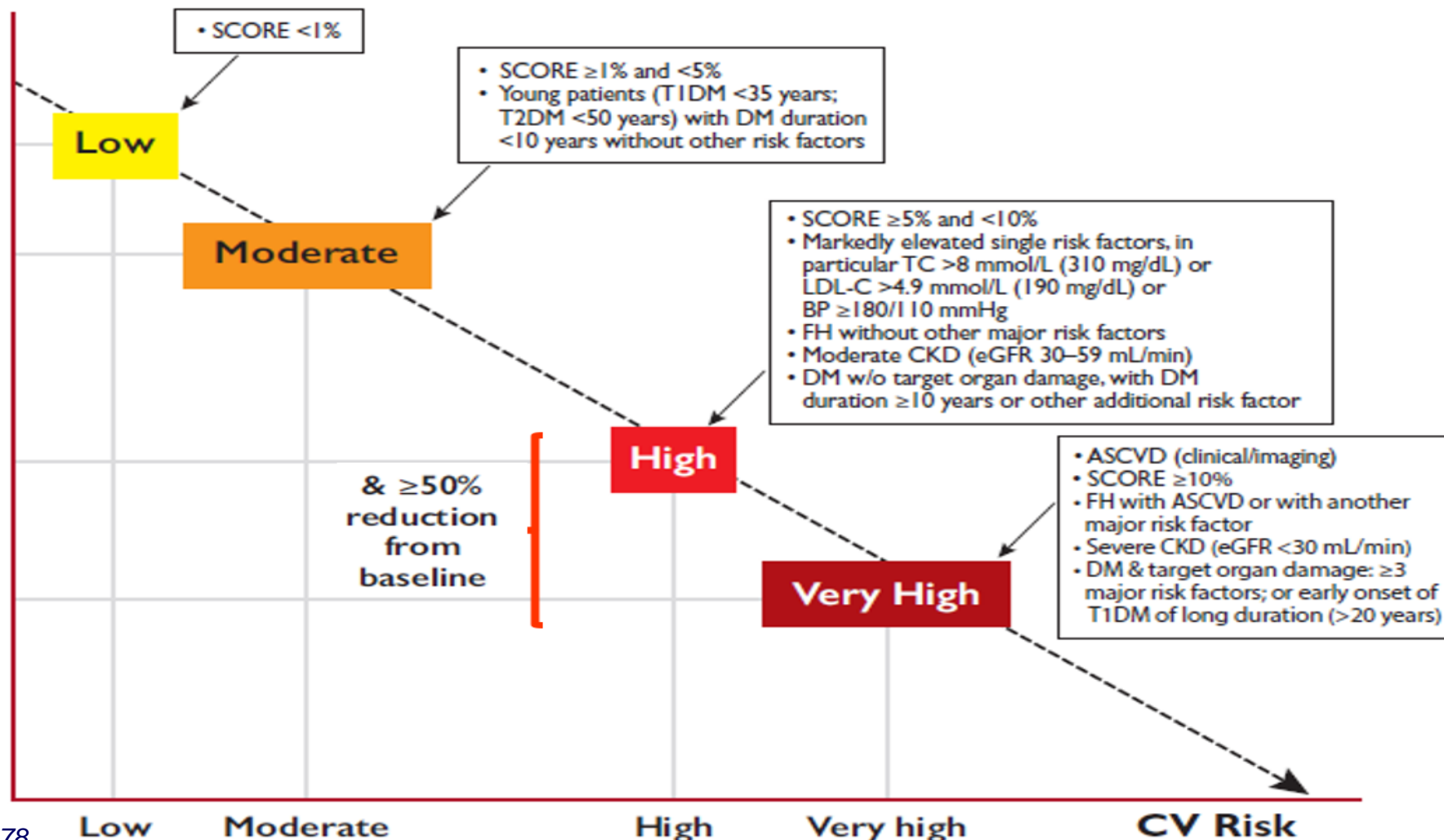
B. Fármacos hipolipemiantes

1. Primer objetivo: controlar el colesterol aterogénico (c-No HDL)
Las estatinas son el fármaco de primera elección
2. Segundo objetivo: controlar la hipertrigliceridemia:
 - > 135 mg/dL: se ha de considerar la asociación con AG n-3
 - > 200 mg/dL: se puede considerar la asociación con fibratos



OBJETIVOS TERAPÉUTICOS EN LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA

Treatment Goal		
ApoB	C-No HDL	C-LDL
		3.0 mmol/L (116 mg/dL)
100 mg/dL	3,4 mmol/L 130 mg/dL	2.6 mmol/L (100 mg/dL)
80 mg/dL	2,6 mmol/L 100 mg/dL	1.8 mmol/L (70 mg/dL)
65 mg/dL	2,2 mmol/L 85 mg/dL	1.4 mmol/L (55 mg/dL)





Fármacos para disminuir el colesterol aterogénico (primer paso)

	Disminución del c-LDL	
	Monoterapia	Asociación
Estatina	- 20 – 50 %	
Ezetimiba	- 15 – 25 %	60 %
Resinas de intercambio		
Anti-PCSK9	- 45 – 65 %	> 80 %



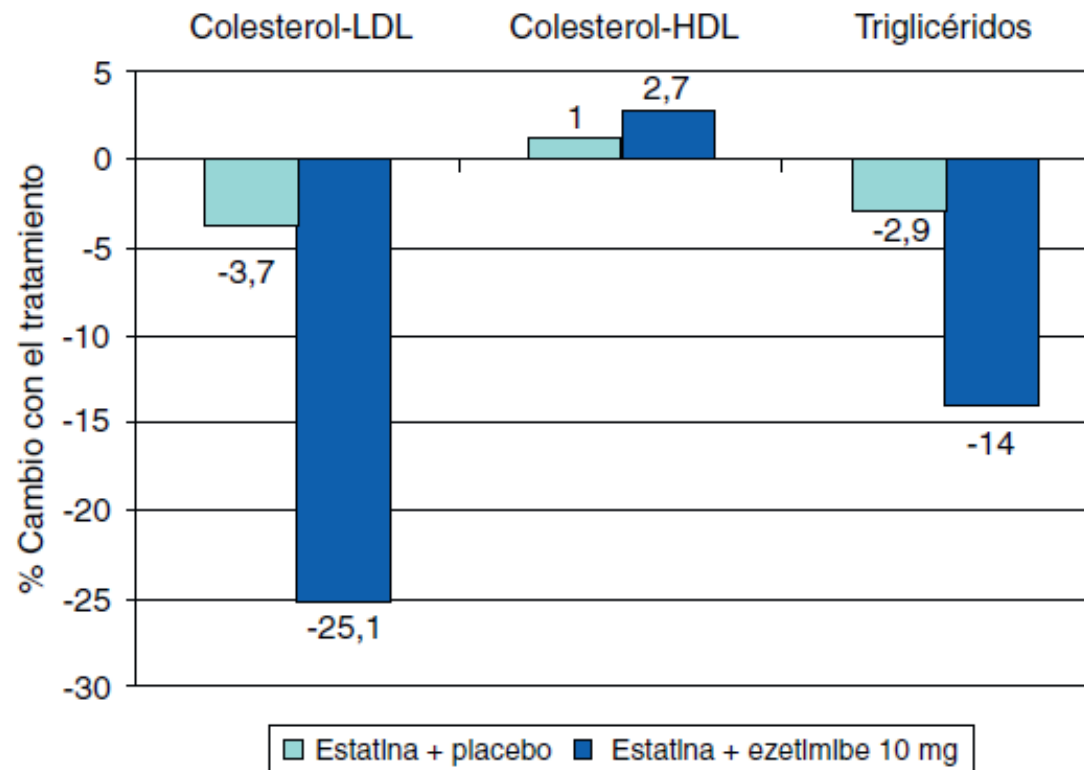
EFICACIA DE LAS ESTATINAS PARA DISMINUIR EL C-LDL

% ↓cLDL	Atorvastatina	Fluvastatina	Pitavastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
30	-	40 mg	1 mg	20 mg	20 mg	-	10 mg
38	10 mg	80 mg	2 mg	40 o 80 mg	40 mg	-	20 mg
41	20 mg	-	4 mg	80 mg	80 mg	5 mg	40 mg
47	40 mg	-	-	-	-	10 mg	80 mg
55	80 mg	-	-	-	-	20 mg	-
63	-	-	-	-	-	40 mg	-

cLDL = Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad
US Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: June 8, 2011.



EFFECTOS LIPÍDICOS DE LA ASOCIACIÓN ESTATINA - EZETIMIBA





Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hipertrigliceridemia

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk

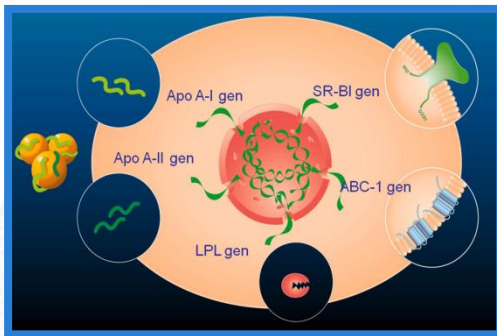
The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Statin treatment is recommended as the first drug of choice to reduce CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia [TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)]. ³⁵⁵	I	B
In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5–5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2×2 g/day) should be considered in combination with a statin. ¹⁹⁴	IIa	B
In primary prevention patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins. ^{305–307,356}	IIb	B
In high-risk patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins. ^{305–307,356}	IIb	C



FIBRATOS

- Activación PPAR alfa



- Efectos lipídicos

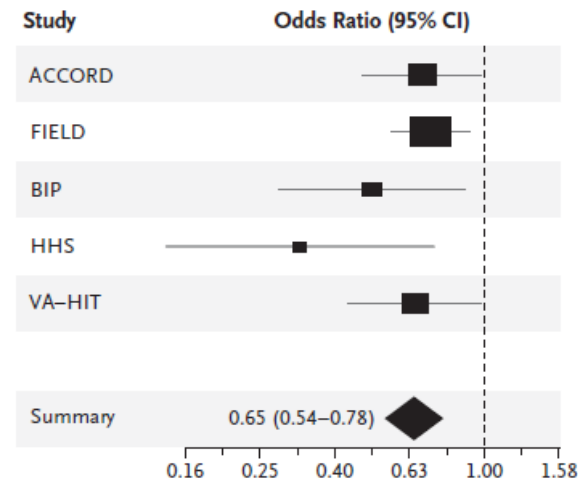
- Triglicéridos: - 20-50 %
- c-HDL: + 5-15 %
- < proporción de LDL pd
- +/- c-LDL

Dosis de fenofibrato: 145 mg/día

Efectos 2os: Litiasis biliar, ↑ transaminasas, miopatía

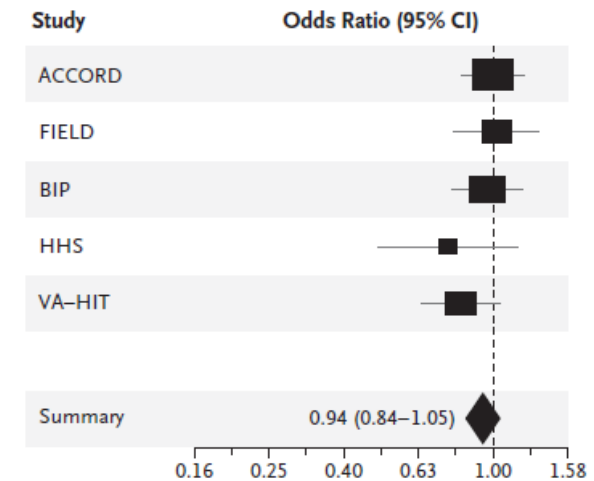
Contraindicaciones: I. Renal con FG < 45 ml/min

A Subgroups with Dyslipidemia

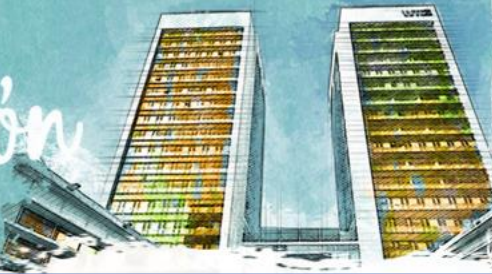


Panel A con exceso de TG y déficit de C-HDL

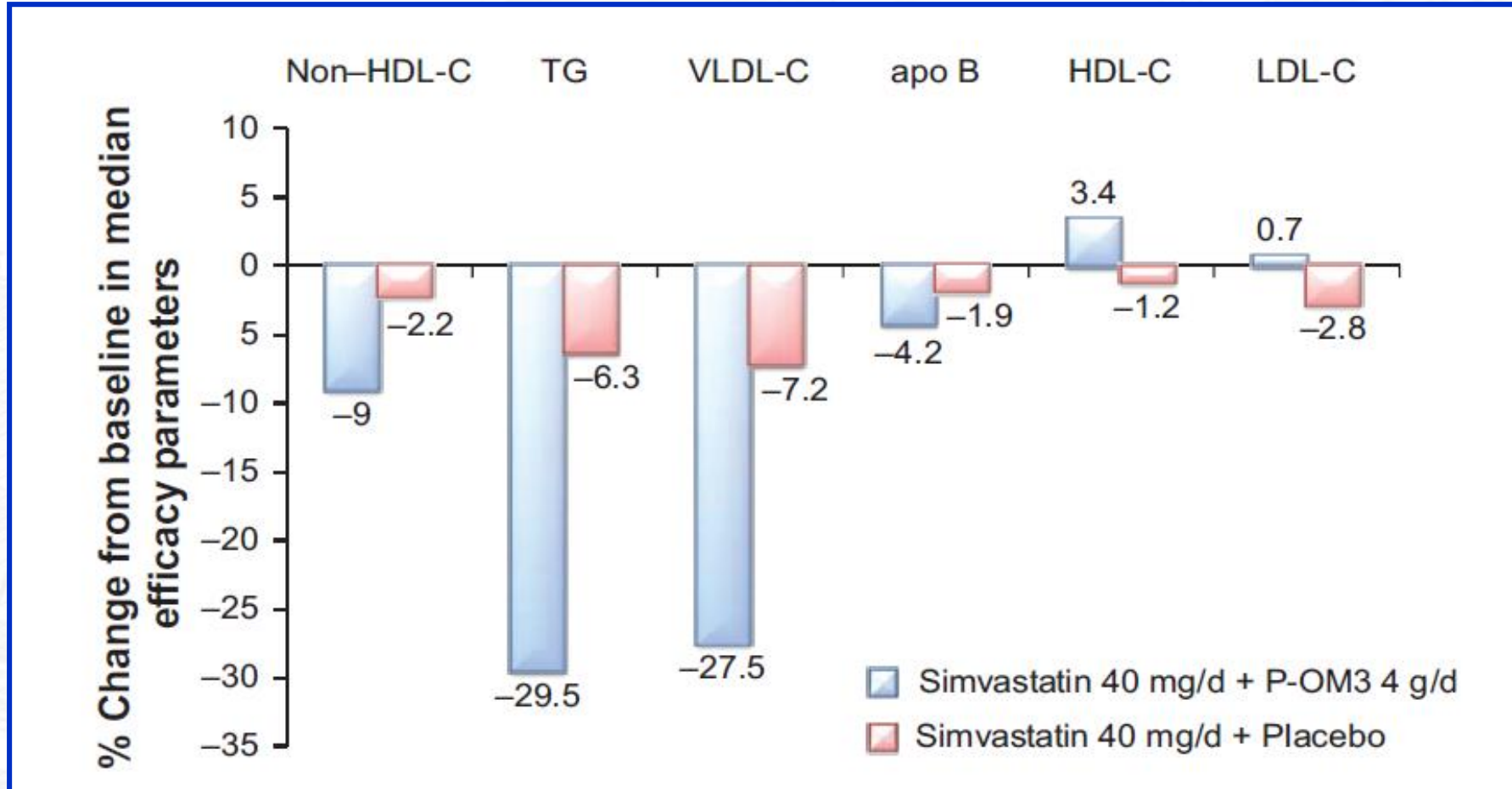
B Complementary Subgroups



Panel B sin dislipidemia



EFFECTOS LIPÍDICOS DE LOS AG OMEGA-3 EN PACIENTES TRATADOS CON ESTATINAS*



* CON TG BASALES: 200 – 499 mg/dL

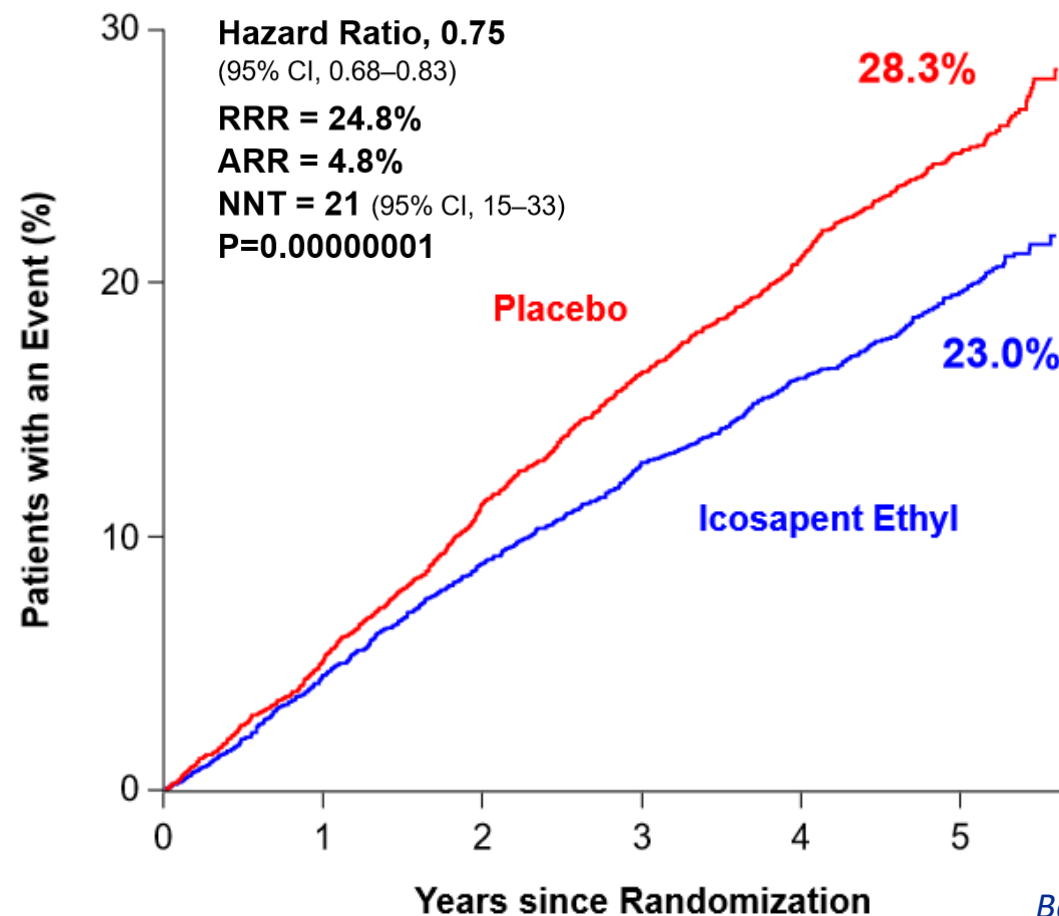
Jacobson TA. Am J Clin Nutr 2008; 87(suppl):1981S–90S

Davidson MH et al. Clin Ther 2007;29: 1354-66



REDUCE-IT. VARIABLE PRINCIPAL

Muerte de causa CV, IAM, Ictus, Revascularización coronaria, Angina inestable



- ↓ 20 % CV death
- ↓ 31 % AMI
- ↓ 28% Stroke
- ↓ 31% Sudden death

n= 8179
CVD or DM + RF
TG 135-499mg/dL
LDL-C 40-100 mg/dL



VALORACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS

≥ 890 mg/dL
(≥ 10 mmol/L)

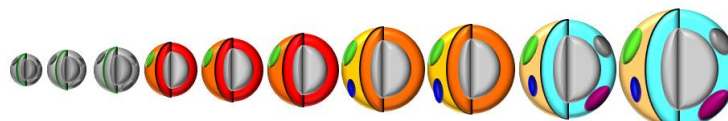
**HIPERTRIGLICERIDEMIA
GRAVE**

150 - 890 mg/dL
(2,2 – 10 mmol/L)

**HIPERTRIGLICERIDEMIA
MODERADA**

< 150 mg/dL
(1,7 mmol/L)

CONCENTRACIÓN NORMAL





CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La dislipemia aterogénica es un problema clínico frecuente asociado a un aumento del RCV y a otras alteraciones metabólicas
2. Su origen se debe a factores poligénicos asociados a factores desencadenantes o agravantes
3. El primer paso terapéutico es mejorar el estilo de vida y corregir los factores asociados
4. Las estatinas son el fármaco de primera elección con el objetivo de conseguir normalizar el C-No HDL
5. En un segundo paso, si persiste la hipertrigliceridemia, es necesario considerar la asociación con un segundo fármaco: fibratos o AG n-3