



Escuela de verano de riesgo cardiovascular IX Curso

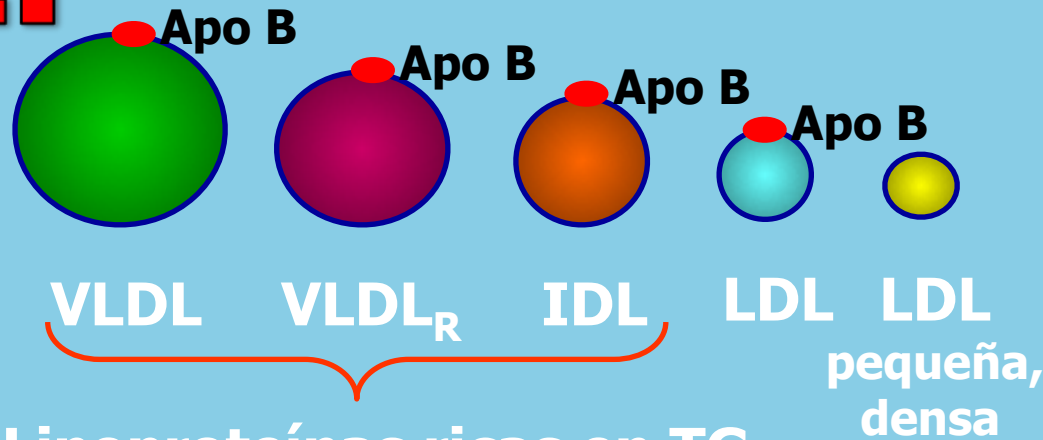
Dr. Fuentes Jiménez
**Unidad de Lípidos y
Arteriosclerosis**

UGC Medicina Interna – HURS
Junio 2015

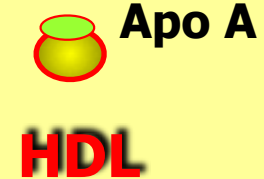


Relación entre cambios en los niveles de cLDL y cHDL y Riesgo Coronario

LP aterogénicas



protectoras



1% disminución
en LDL reduce
riesgo de EC
1%

1% aumento
en HDL reduce riesgo
de EC
3%



PREV-ICTUS. Patrones de lípidos y enfermedad cardiovascular.

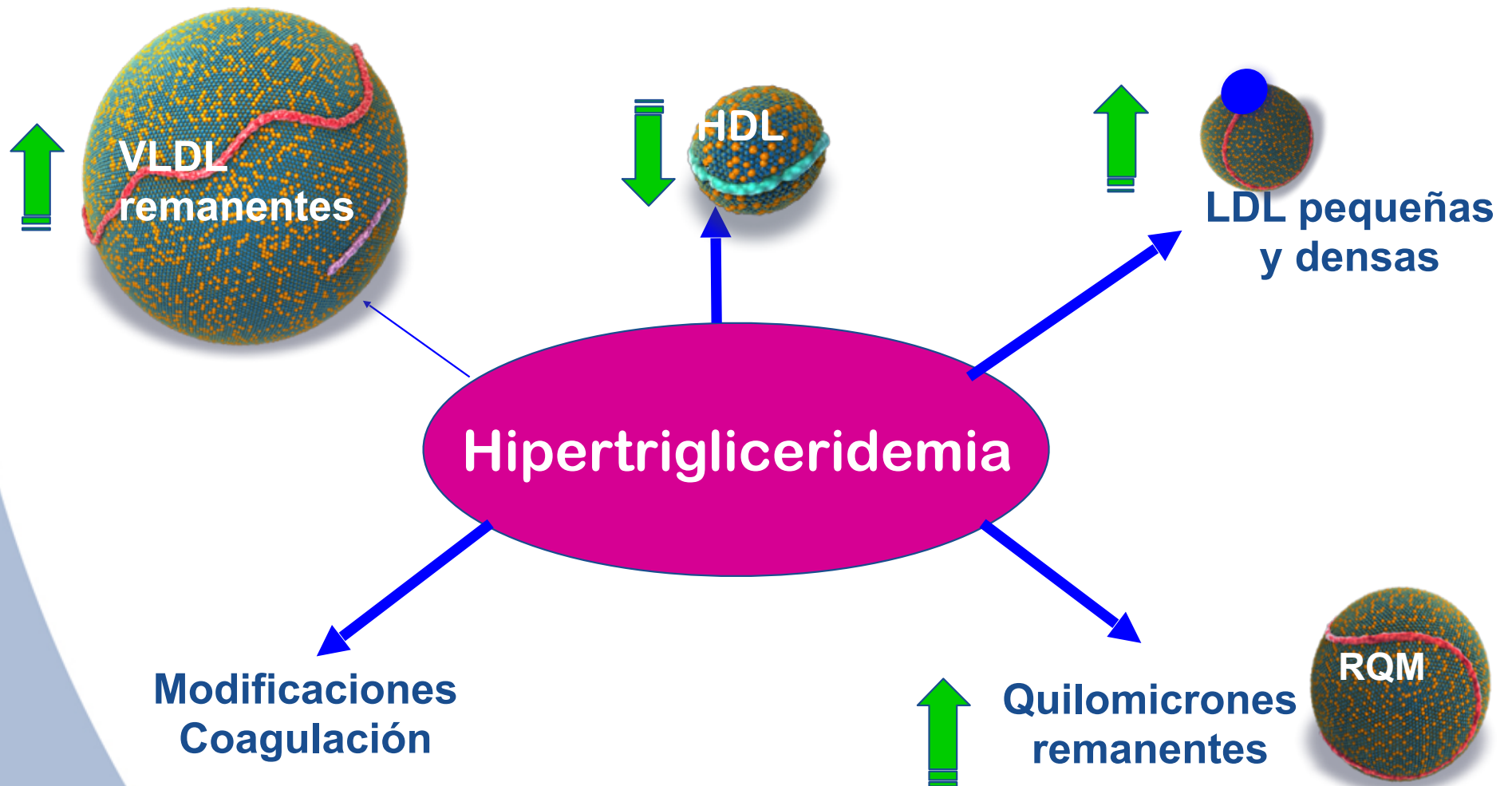
Odd Ratio de enfermedad cardiovascular en sujetos con varias anomalías en los lípidos.

Grupo de referencia: sujetos con LDL elevado aislado

Lipid profile (group)	Overall		Men		Women	
	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	OR (95% CI)	<i>p</i> -value	OR (95% CI)	<i>p</i> -value
Only abnormal LDL-C (B)	1 (Reference)		1 (Reference)		1 (Reference)	
Abnormal LDL-C + HDL-C (E)	1.57 (1.30–1.97)	<0.001	1.42 (0.95–2.14)	0.090	1.62 (1.22–2.15)	0.001
Abnormal LDL-C + TG (F)	1.30 (1.11–1.53)	0.001	1.29 (1.05–1.58)	0.014	1.29 (0.99–1.68)	0.062
Abnormal LDL-C, TG and HDL-C (H)	1.86 (1.52–2.28)	<0.001	1.92 (1.39–2.66)	<0.001	1.79 (1.36–2.34)	<0.001

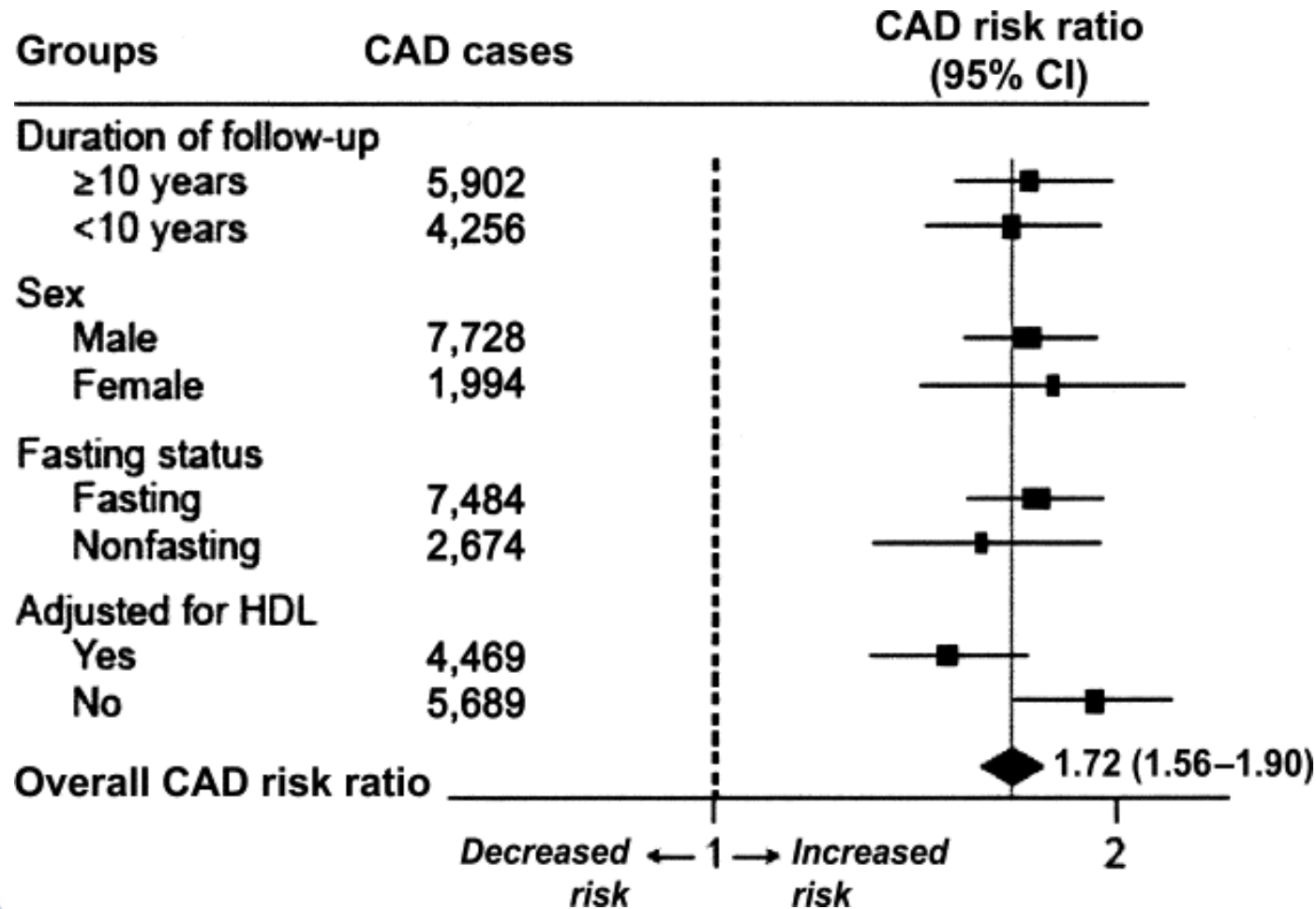
OR, odds ratio; CI, confidence interval; B, standardised beta coefficient; TG, triglycerides; LDL, low-density lipoproteins; HDL, high-density lipoproteins; C, cholesterol. The reference group is the group with isolated abnormal LDL cholesterol. Model included age, sex, systolic and diastolic blood pressure, diabetes mellitus, tobacco and the eight defined lipid profiles. See Table 1 legend for abnormal LDL-C, HDL-C or TG definitions

Mecanismos relacionados con la Hipertrigliceridemia



Los TG altos tanto en ayunas como postprandiales son factores independientes de riesgo cardiovascular

Metaanálisis (29 estudios): los TG son un factor de riesgo significativo de Enfermedad Coronaria



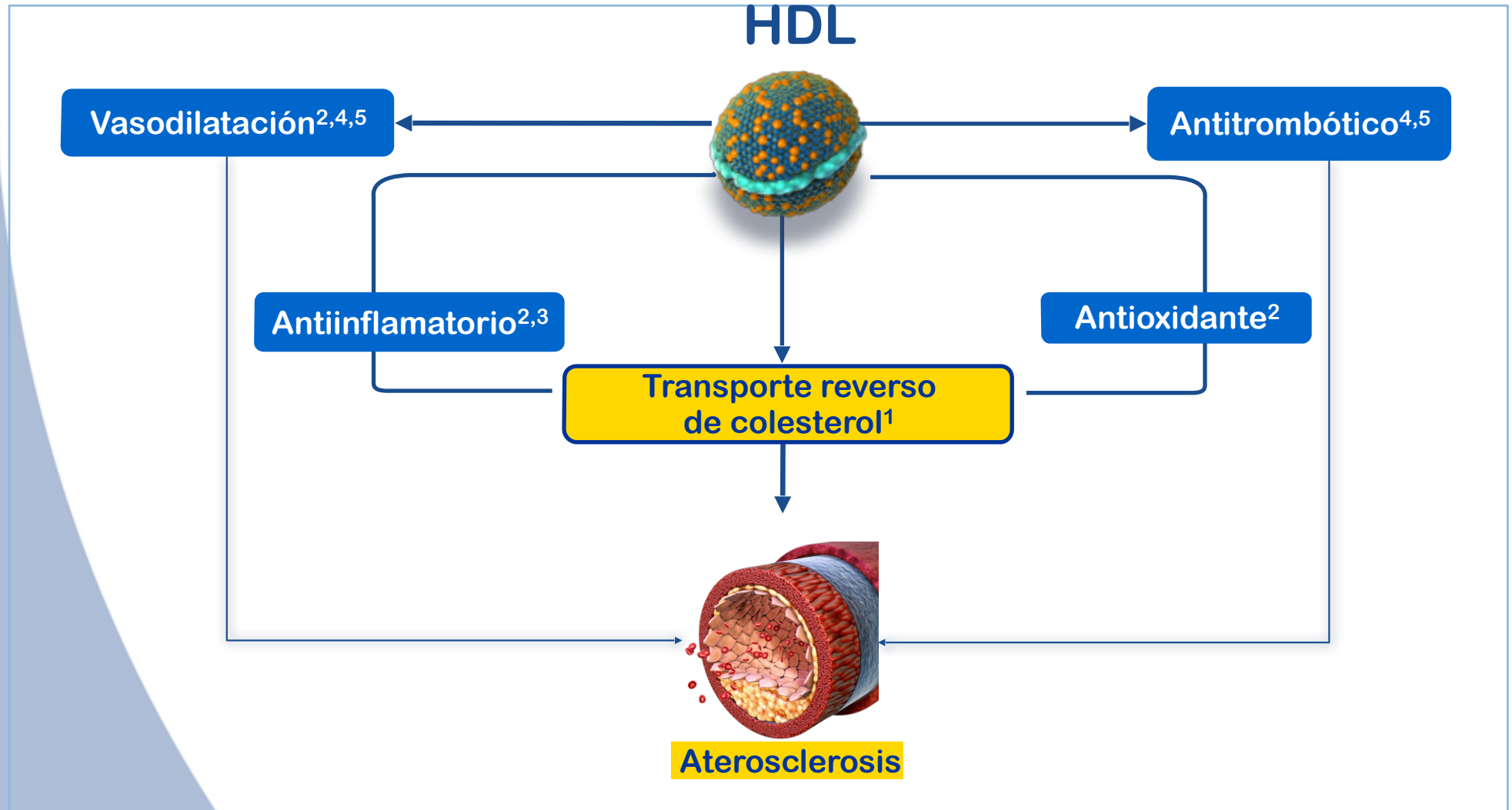


1. Aumento de Triglicéridos

El aumento de los TG son un FRCV independiente de EC y deben considerarse en el tratamiento integral de la dislipemia.

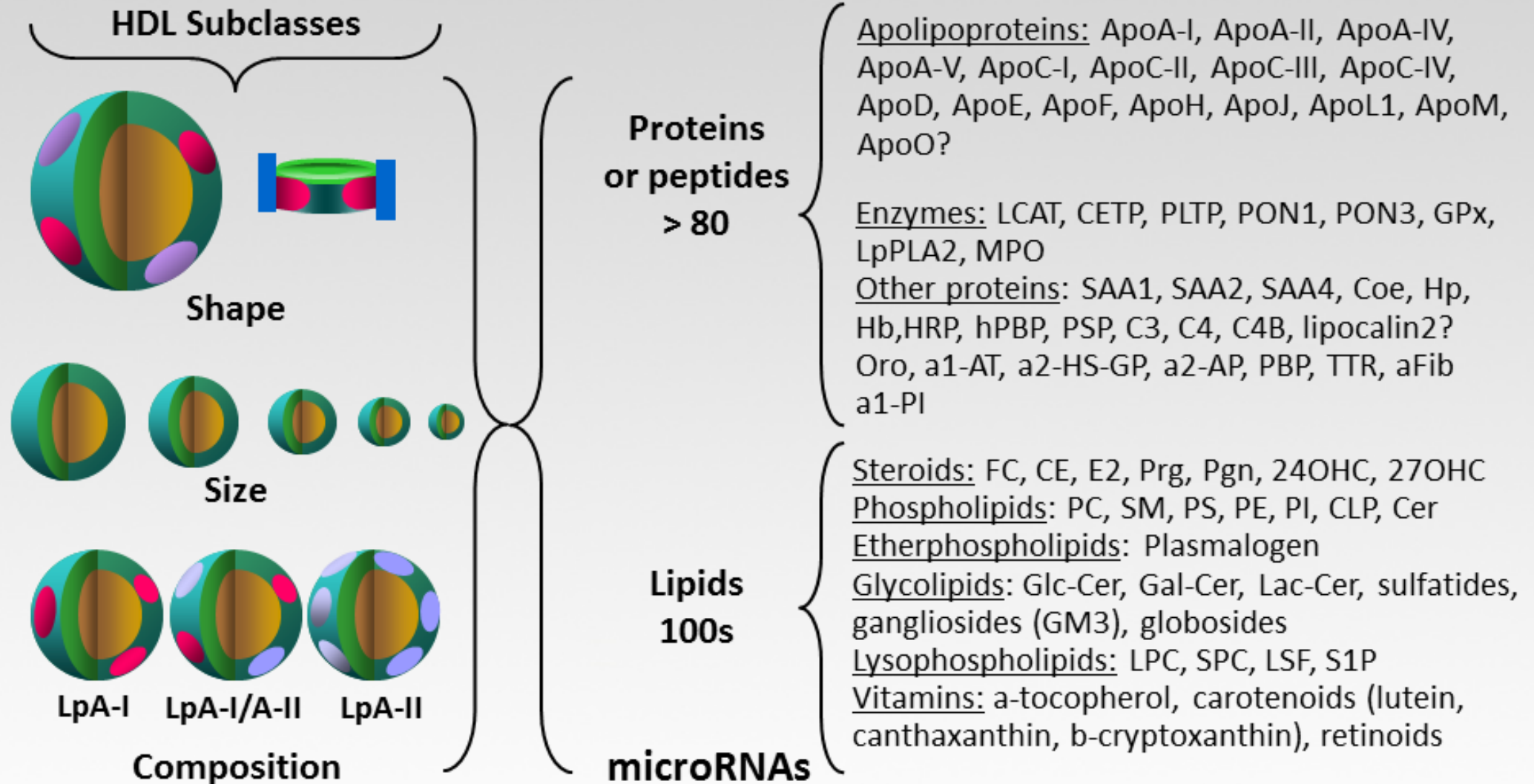


Las HDL tienen múltiples beneficios cardiovasculares

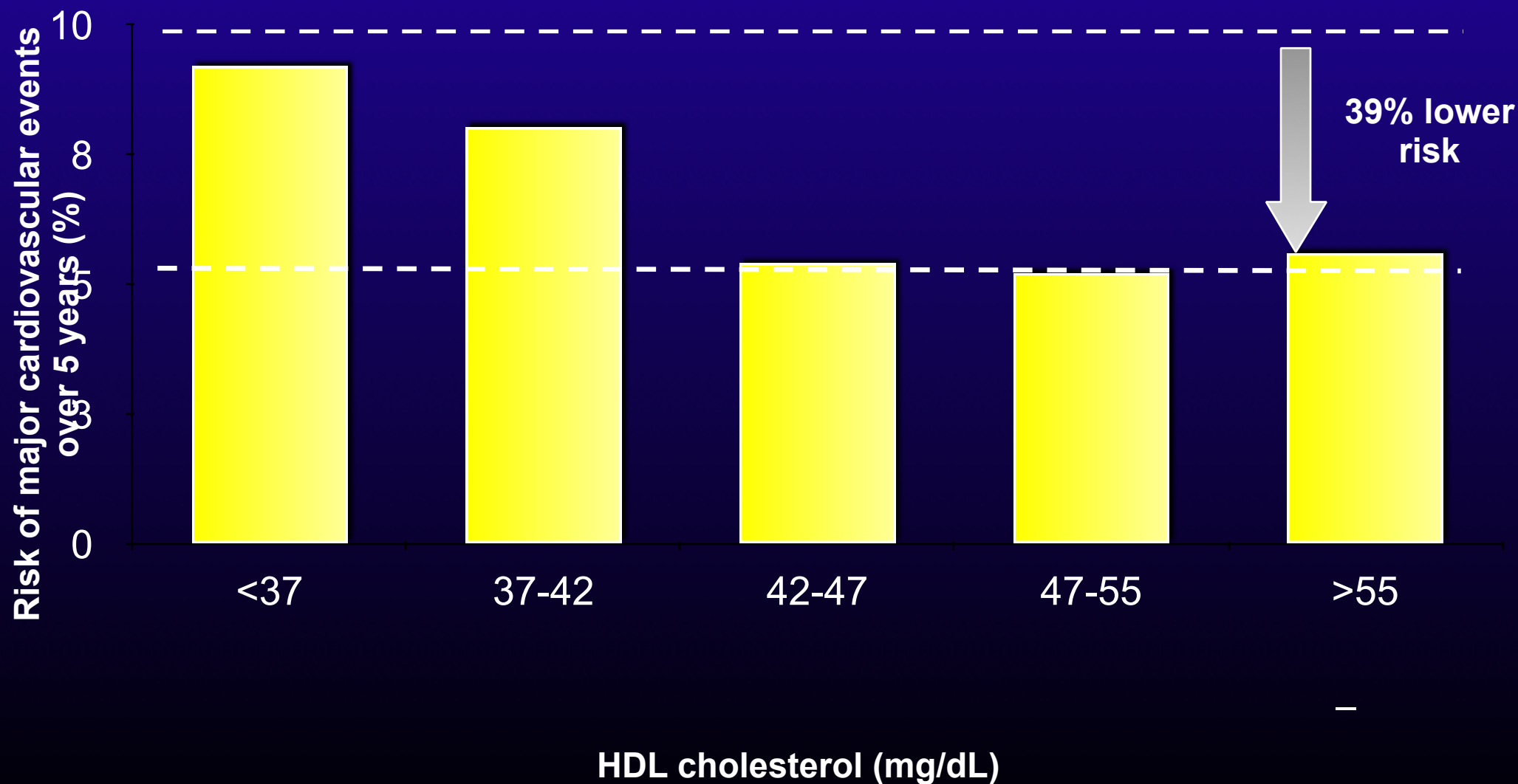


¹Barter P. Eur Heart J Suppl. 2004;6(Suppl. A): A19–A22; ²Tabet F, Rye KA. Clin Sci 2009;116:87-98; ³Yvan-Charvet et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2010;30:139-143; ⁴O’Connell BJ, Genest J, Jr. Circulation. 2001;104:1978–1983; ⁵Calabresi et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23:1724–1731.

Heterogeneity of HDL

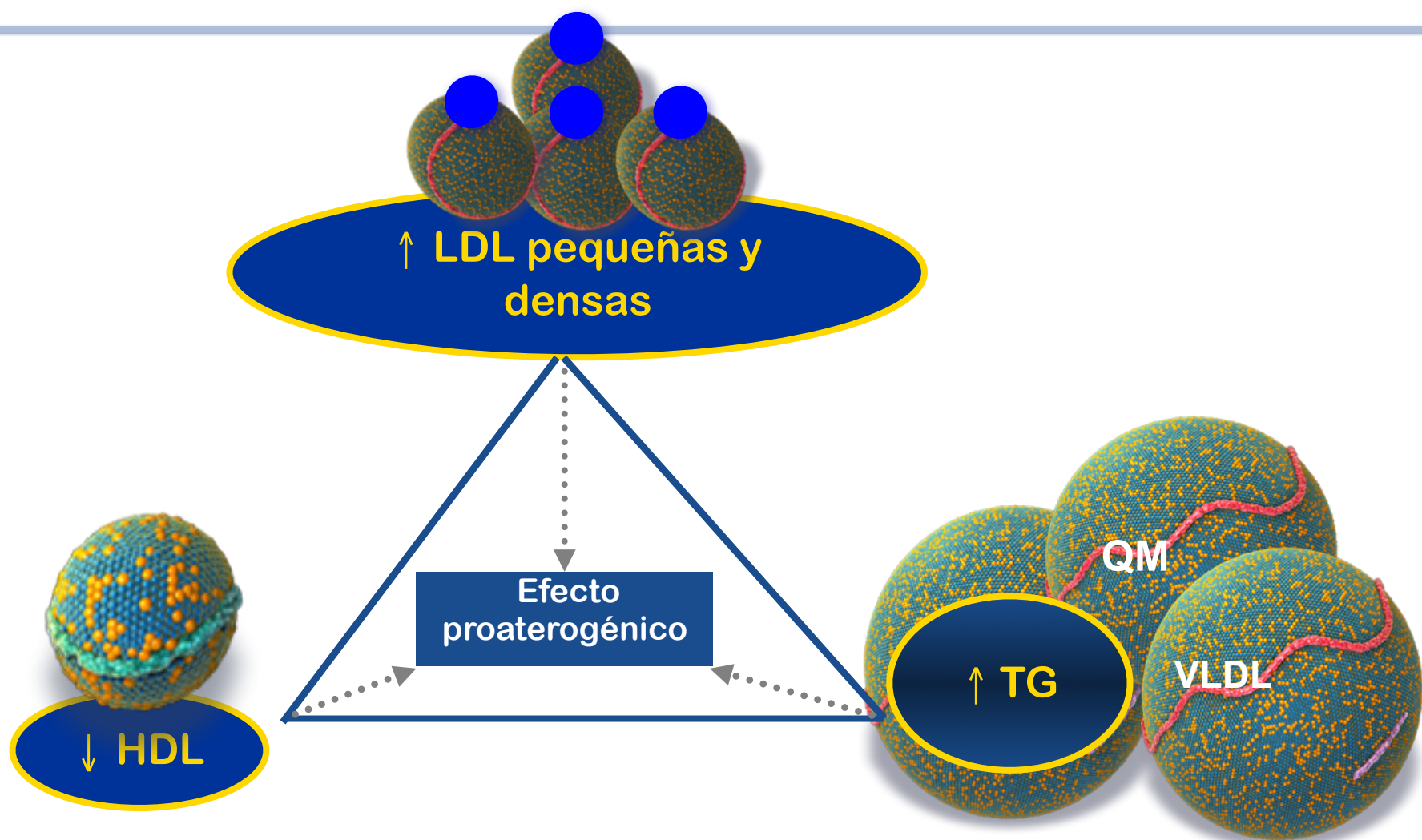


High HDL-C decreases cardiovascular risk at low LDL-C (<70 mg/dL) – TNT study





Dislipemia aterogénica¹: Componentes principales



Es la alteración lipídica más frecuente en los pacientes coronarios (60%)² y en los pacientes con diabetes (90%)

1. 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). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA. 2001;285:2486-97.
2. Austin MA. Triglyceride, small, dense low-density lipoprotein, and the atherogenic lipoprotein phenotype. Curr Atheroscler Rep. 2000 May;2(3):200-7.

Contribution of High Plasma Triglycerides and Low High-Density Lipoprotein Cholesterol to Residual Risk of Coronary Heart Disease After Establishment of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Control

Vincent J. Carey, PhD^{a,*}, Louise Bishop, BS^b, Nancy Laranjo, BA^a, Benjamin J. Harshfield, BA^a, Carolyn Kwiat, BA^a, and Frank M. Sacks, MD^{a,b}

High-Density Lipoprotein Quintile (mg/dl)	Triglyceride Quintile (mg/dl)				
	22-72	72-102	102-133	133-190	190-838
53-94	1.00	0.86	0.75	0.64	0.56
42-53	1.32	1.28	1.23	1.19	1.15
36-42	1.75	1.89	2.04	2.20	2.39
30-36	2.32	2.80	3.39	4.09	4.95
7-30	3.07	4.15	5.61	7.58	10.25

**EPIDEMIOLOGÍA:
Situación de la dislipemia
como factor de riesgo cardiovascular
en España**

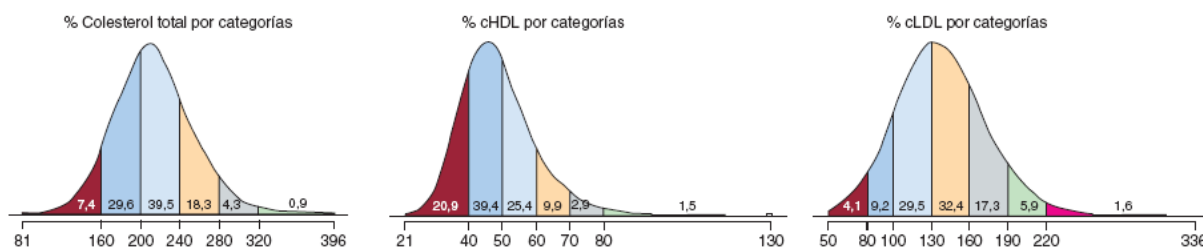
Estudio DARIOS

Prevalencia poblacional de los principales factores de riesgo CV en España

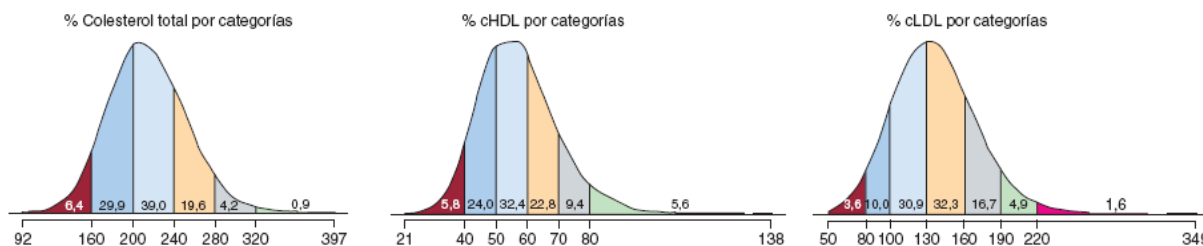
- El estudio poblacional DARIOS analizó la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en personas de 35-74 años en 10 comunidades autónomas españolas.
- Se incluyó a 28.887 participantes. Los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes fueron: hipertensión arterial (el 47% en varones y el 39% en mujeres), **dislipemia con colesterol total ≥ 250 mg/dl (el 43% y el 40%) y ≥ 190 mg/dl (el 81% y 79%)**, obesidad (el 29% en ambos sexos), tabaquismo (el 33 y el 21%) y diabetes mellitus (el 16 y el 11%).

Distribución poblacional de colesterol total, HDLc y LDLc en el estudio DARIOS

Panel A. Varones



Panel B. Mujeres

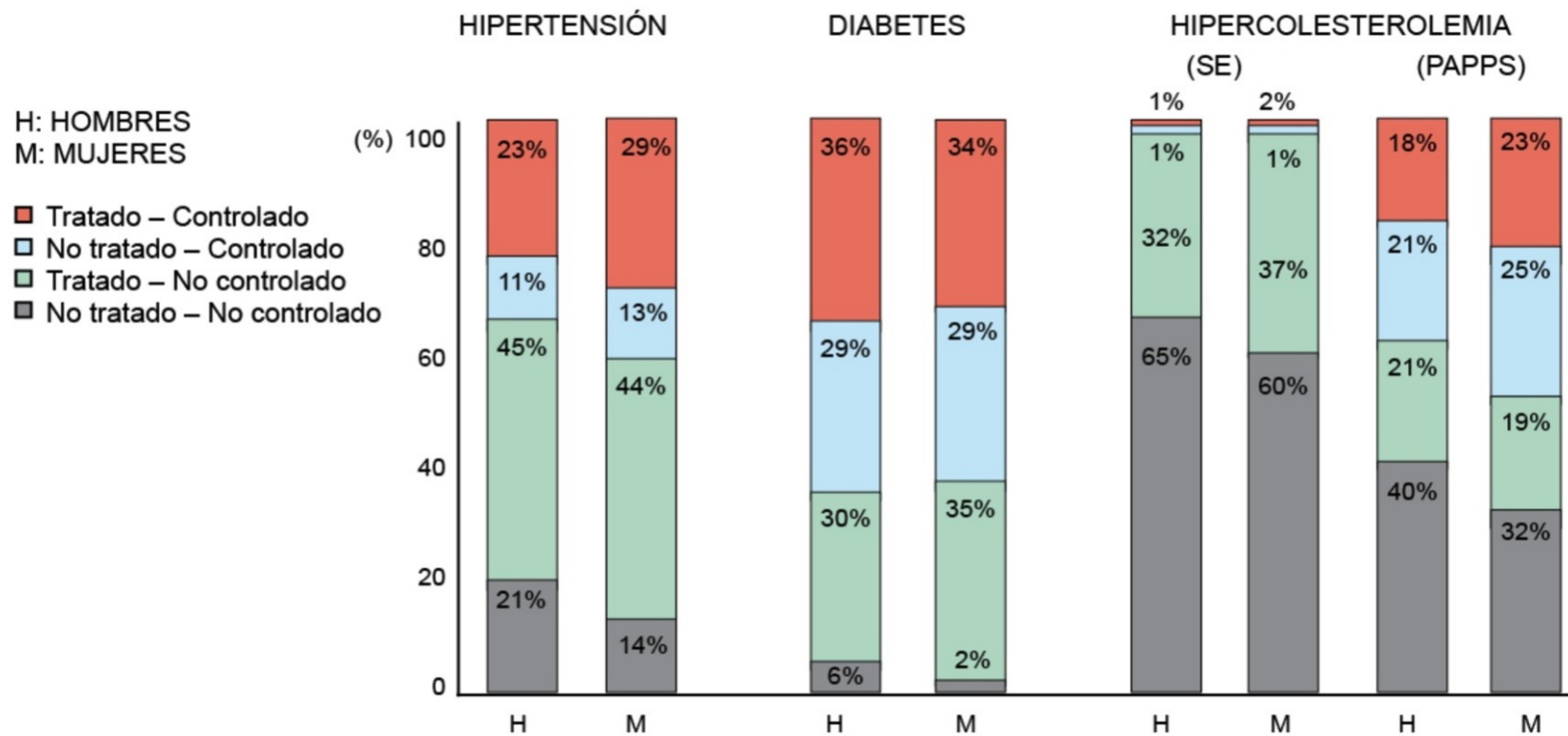


Estudio DARIOS

Prevalencia del tratamiento y el control de los factores de riesgo cardiovascular

Un alto porcentaje de la población española no alcanza el control* de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia).

Prevalencia del tratamiento y el control de los factores de riesgo cardiovascular



Los esfuerzos terapéuticos deben concentrarse en las categorías de RCV elevado

*Control según: SE (Sociedades Europeas, Objetivos Guías Europeas 2007), PAPPS (Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud).

Estudio EURIKA:

Un alto porcentaje de los pacientes tratados no alcanza los objetivos de tratamiento lipídicos

- El estudio EURIKA es un estudio realizado en 7.641 pacientes ambulatorios ≥ 50 años de edad, sin ECV clínica y con al menos un factor principal de riesgo de ECV, seleccionados en 12 países europeos en 2009
- Entre la población española del estudio EURIKA, el 81,2% de los pacientes con dislipemia recibían tratamiento con un hipolipemiente, pero
- **Solo el 31% alcanzaba el objetivo conjunto de colesterol total y LDLc de $<190\text{mg/dl}$ (5mmol/L) y $<115\text{ mg/dl}$ (3mmol/L) respectivamente**
- **El 32,8% el objetivo único de colesterol total $<190\text{mg/dl}$ (5mmol/L)**

	AUS	BEL	FRA	ALE	GRE	NOR	RUS	ESP	SUE	SUI	TUR	RU	Total, n (%)
Dislipemia, n	368	434	336	404	450	335	305	432	313	394	229	407	4407
Tratados farmacológicamente, %	58.7	75.1	81.2	65.1	80.2	75.5	49.8	81.2	85.9	74.6	80.3	82.6	74.4
Controlados (CT $< 5\text{mmol/L}$), % ^a	32.9	54.6	39.9	33.5	39.1	45.8	27.6	32.8	48.0	45.9	30.4	70.8	43.3
Controlados (CT $< 5\text{mmol/L}$ y LDLc $< 3\text{mmol/L}$), % ^a	31.9	52.8	37.7	30.4	37.4	41.9	24.3	31.0	45.3	44.6	30.4	68.4	41.2

CT: Colesterol Total, LDLc: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

^aEn caso de diabetes: presión arterial mmol/L $<130/80$ mmHg, colesterol total $<4,5\text{mmol/L}$ y colesterol LDL $<2,5\text{mmol/L}$.

CLASIFICACIÓN DE LAS DISLIPEMIAS

Clasificación etiopatogénica de las hiperlipemias primarias

Genotipo	Fenotipo	CT	TG	Herencia	Defecto	Frecuencia	RCV
Hipercolesterolemia familiar monogénica	Ila	↑↑	N	Autosómica dominante	Receptores LDL Apo B 100	Heterocigoto 1-2/1.000 Homocigoto 1/1.000.000	++++
Hipercolesterolemia poligénica	Ila	↑	N	Poligénica	Desconocido	5/100	++
Hiperlipemia familiar combinada	Ila, IIb, IV	N o ↑	N o ↑	Autosómica dominante	Desconocido	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 3-5/1.000	+++
Disbetalipoproteinemia	III	↑	↑	Recesiva	Apo E	1/10.000	++++
Hipertrigliceridemia familiar	IV, V	N o ↑	↑	Autosómica dominante	Desconocido	Heterocigoto 1/100 Homocigoto 2/1.000	0 o +
Hiperquilomicronemia	I	N	↑↑↑	Recesiva Autosómica dominante	↓ LPL ↓ Apo C II ↓ Apo A V	1/1.000.000	0
Hiperalfalipoproteinemia	Ila	↑	N	Dominante poligénica	↑ Apo A ₁ ↓ PTEC	1/1.000	--

CT: colesterol total; LDL: lipoproteína de baja densidad; LPL: lipoproteinlipasa; PTEC: proteína transportadora de ésteres de colesterol; RCV: riesgo cardiovascular; TG: triglicéridos.

HIPERLIPEMIAS SECUNDARIAS

Causas	Lípidos elevados
Endocrino-metabólicas	
Obesidad	TG, TG + CT
Diabetes	TG, TG + CT
Hiperuricemia	TG
Hipotiroidismo	CT, CT + TG
Síndrome de Cushing	CT
Ovario poliquístico	TG
Fármacos y tóxicos	
Consumo excesivo de alcohol	TG
Anticonceptivos orales	TG
Estrógenos	TG
Progestágenos	CT
Tamoxifeno	TG
Diuréticos tiazídicos o de asa	TG y/o CT
Bloqueadores beta-adrenérgicos	TG
Glucocorticoides	CT, CT + TG
Anabolizantes	CT
Retinoides	TG y/o CT
Ciclosporina, azatioprina	CT
Inhibidores de las proteasas	CT y/o TG
Anticongulantes (carbamacepina, fenobarbital, fenitoína)	CT
Nefropatías	
Insuficiencia renal crónica	TG
Síndrome nefrótico	CT, CT + TG
Transplante renal	CT + TG
Enfermedades hepatobiliares	
Insuficiencia hepática	TG
Colestasis	CT
Hepatocarcinoma	CT
Otras	
Embarazo y lactancia	CT y/o TG
Anorexia nerviosa	CT
Porfiria	CT
Gammopatías monoclonales	TG, CT + TG
Lupus eritematoso sistémico	TG
SIDA	TG
Estrés, sepsis, quemaduras	TG

Hipotiroidismo
Diabetes
Obesidad
Alcohol
Anticonceptivos
Otros



Proceso Riesgo Vascular

ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

2011

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46

www.escardio.org/guidelines



La Guía semFYC está basada en las recomendaciones de las Guías Europeas ESC/EAS 2011 y en las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012, con el propósito de servir de instrumento para la toma de decisiones prácticas porque...

A pesar de las evidencias sobre la necesidad de alcanzar objetivos en relación con las cifras de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) para reducir el riesgo cardiovascular (RCV) en la población española, solo un 21,1%⁽¹⁾ de los pacientes tratados con estatinas logra llegar a los deseables

¹ González-Juanatey JR et al. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. Rev Esp Cardiol. 2011;64(4):286-94.



ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Aspectos relevantes y/o novedosos

El tratamiento de la dislipemia no debe considerarse como algo aislado sino que debe ser abordado dentro de una **prevención integral** de la enfermedad CV

Para el cálculo del riesgo CV se recomienda la **escala de SCORE** como herramienta básica

Afianzamiento de **objetivos terapéuticos estrictos** (ya no opcionales) para colesterol LDL para pacientes de riesgo muy alto, alto e intermedio

Terapias no farmacológicas: relevancia de la alimentación y el ejercicio no sólo en la reducción del riesgo total sino en el tratamiento específico de las dislipemias

Fármacos hipolipemiantes: énfasis en las estatinas como esenciales en la prevención CV y poco o escaso énfasis en otros hipolipemiantes: fibratos, nicotínico o ezetimibe

Tratamiento de las dislipemias en **situaciones clínicas especiales**

Recommendations for lipid analyses as treatment target in the prevention of CVD

Recommendations	Class	Level
LDL-C is recommended as target for treatment.	I	A
TC should be considered as treatment target if other analyses are not available.	IIa	A
TG should be analysed during the treatment of dyslipidaemias with high TG levels.	IIa	B
Non-HDL-C should be considered as a secondary target in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	IIa	B
Apo B should be considered as a secondary treatment target.	IIa	B
HDL-C is not recommended as a target for treatment.	III	C
The ratios apo B/apo A 1 and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment.	III	C



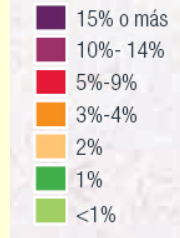
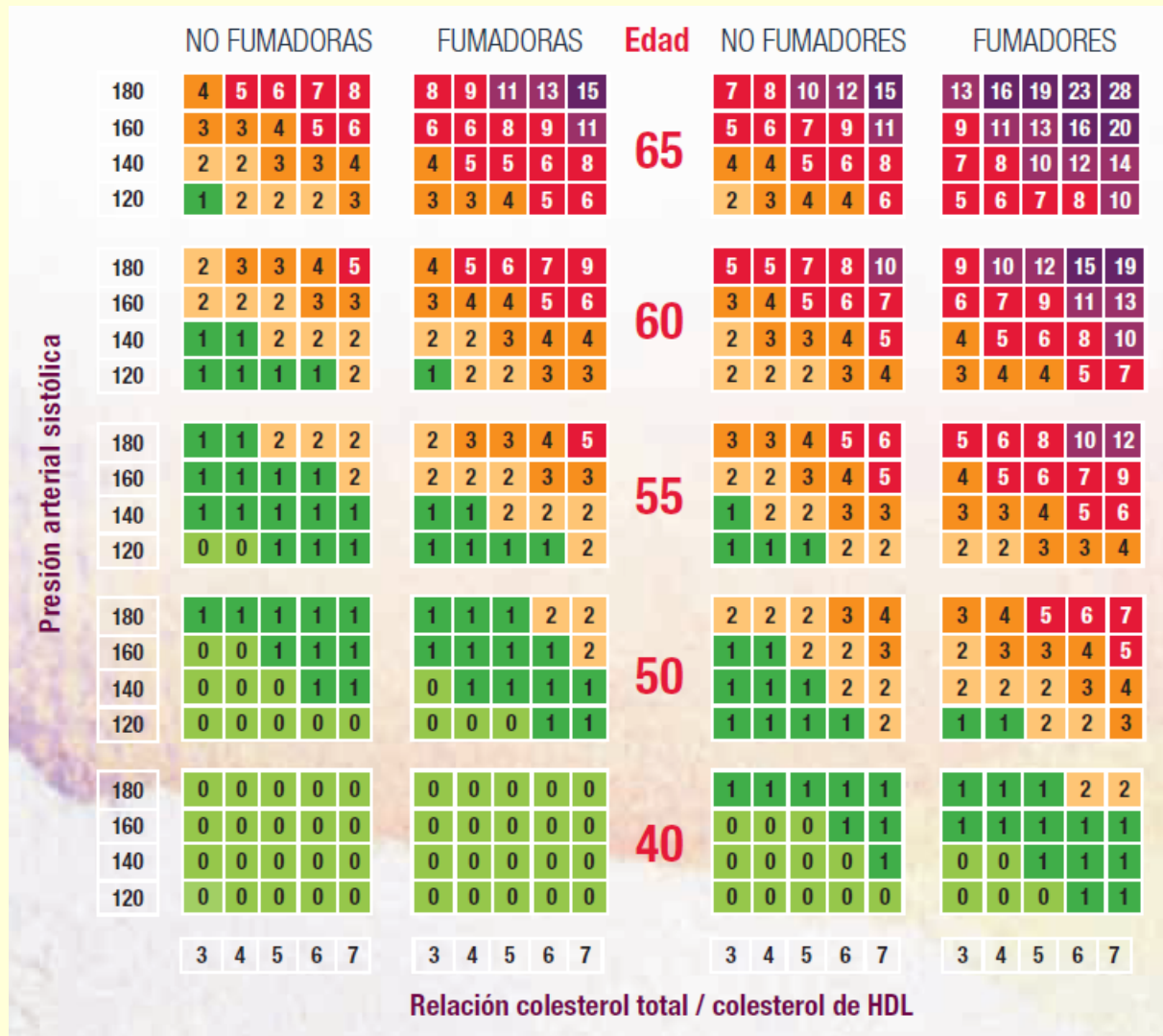
GUÍAS semFYC 2012 para el tratamiento de las dislipemias Atención Primaria

Prevención primaria. Tablas SCORE para valorar el RCV

MUJERES

HOMBRES

SCORE



Los pacientes exfumadores se anotarán como no fumadores cuando cumplan un año del abandono de su hábito.

Los pacientes con CT > 320 mg/dl; c-LDL > 240 mg/dl o tensión arterial (TA) > 180/110 mm Hg se consideran directamente como de ALTO RIESGO.

Tienen más riesgo que el calculado en las tablas los siguientes pacientes:

- Fumadores de > 20 cigarrillos/día.
- Antecedentes familiares de ECV prematura. El riesgo calculado debe aumentarse al menos un 50% como factor de corrección.
- En los pacientes con índice tobillo-brazo (ITB) < 0,9 debe multiplicarse su riesgo por 2,3 o pasarse a la categoría de riesgo superior a la calculada.
- Presencia de xantelasmas (factor de corrección de 1,4).
- PCR ultrasensible elevada > 3 mg/dl sin otra causa que la aterosclerosis (factor de corrección 1,34).
- Síndrome metabólico (factor de corrección 1,5-2).

Prevención secundaria o diabetes:

NO SE CALCULA EL RCV

OBJETIVO cLDL < 70 mg/dl

Y si no es posible la consecución del objetivo, al menos conseguir una reducción del 50% del c-LDL inicial utilizando una dosis máxima de estatinas, coadministrar ezetimiba o resinas para llegar al objetivo.

Guías ESC/EAS 2011: Estrategias de intervención en función del riesgo CV total y el nivel de LDLc

Riesgo CV Total (SCORE) %	Niveles LDLc				
	<70 mg/dL <1,8 mmol/L	70 a <100 mg/dL 1,8 a <2,5 mmol/L	100 a <155 mg/dL 2,5 a <4,0 mmol/L	155 a <190 mg/dL 4,0 a <4,9 mmol/L	>190 mg/dL >4,9 mmol/L
<1	Sin intervención lipídica	Sin intervención lipídica	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 a <5	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
> 5 a < 10, o riesgo alto	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico*	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico*	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase ^a /Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico*	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase ^a /Nivel ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Se propone el siguiente plan:

- Evaluar el riesgo CV total del sujeto
- Involucrar al paciente en decisiones sobre el manejo del riesgo CV
- Identificar los objetivos LDLc para ese nivel de riesgo
- Calcular el porcentaje de reducción de LDLc requerido para alcanzar ese objetivo
- Elegir una estatina que, en promedio, pueda proporcionar esa reducción
- Ya que la respuesta al tratamiento con estatinas es variable, es obligatorio titular para alcanzar el objetivo
- Si la estatina no consigue alcanzar el objetivo, considerar combinaciones

*En pacientes con infarto de miocardio, la terapia con estatinas debería considerarse independientemente de los niveles de LDLc.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Impact of specific lifestyle changes on lipid levels (1)

	Magnitude of the effect	Level of evidence
Lifestyle interventions to reduce TC and LDL-C levels		
Reduce dietary saturated fat	+++	A
Reduce dietary trans fat	+++	A
Increase dietary fibre	++	A
Reduce dietary cholesterol	++	B
Utilize functional foods enriched with phytosterols	+++	A
Reduce excessive body weight	+	B
Utilise soy protein products	+	B
Increase habitual physical activity	+	A
Utilize red yeast rice supplements	+	B
Utilize polycosanol supplements	-	B

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46



Impact of specific lifestyle changes on lipid levels (2)

	Magnitude of the effect	Level of evidence
Lifestyle interventions to reduce TC levels		
Reduce excessive body weight	+++	A
Reduce alcohol intake	+++	A
Reduce intake of mono- and disaccharides	++	A
Increase habitual physical activity	++	A
Reduce total amount of dietary carbohydrate	++	A
Utilize supplements of <i>n</i> -3 polyunsaturated fat	++	A
Replace saturated fat with mono-or polyunsaturated fat	+	B

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46



Impact of specific lifestyle changes on lipid levels (3)

	Magnitude of the effect	Level of evidence
Lifestyle interventions to increase HDL-C levels		
Reduce dietary trans fat	+++	A
Increase habitual physical activity	+++	A
Reduce excessive body weight	++	A
Reduce dietary carbohydrates and replace them with unsaturated fat	++	A
Use alcohol with moderation	++	B
Among carbohydrate-rich foods prefer those with low glycaemic index and high fibre content	+	C
Quit smoking	+	B
Reduce intake of mono- and disaccharides	+	C

European Heart Journal 2011;32 (14):1769–1818
Atherosclerosis 2011 Jul;217(1):3-46



Riesgo Cardiovascular (RCV) y OBJETIVOS de cLDL

Nivel de Riesgo	Objetivo cLDL
RCV Muy alto: Enfermedad CV establecida Diabéticos (con lesión de órgano diana o un FRCV asociado) Enfermedad Renal Crónica (F.G. <60 ml/min/1,73m²) SCORE > 10%	< 70 mg/dl (1,8mmol/l) (o reducción del 50% del cLDL)
RCV Alto: Diabéticos (sin lesión de órgano diana o un FRCV asociado) SCORE 5-10%	< 100 mg/dl (2,5mmol/l)
RCV Moderado: SCORE < 1-5%	< 115 mg/dl (4,0mmol/l)
RCV Bajo: SCORE < 1%	Control de otros FRCV

Y ahora vienen los americanos.....



¿REDUCIR RIESGO CV?



~~¿NIVELES LDI OBJETIVO?~~



Stone NJ, et al.
2013 ACC/AHA Blood Cholesterol Guideline

2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults

A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, American Pharmacists Association, American Society for Preventive Cardiology, Association of Black Cardiologists, Preventive Cardiovascular Nurses Association, and WomenHeart: The National Coalition for Women with Heart Disease

Guía de la ACC/AHA de 2013 sobre el tratamiento del colesterol elevado en sangre para reducir el riesgo aterosclerótico cardiovascular en adultos¹

Guía de la ACC/AHA
ACCESO

Entre las novedades más destacables, se encuentra la **recomendación de:**

Uso del **tratamiento con estatinas de alta intensidad** (reducciones de c-LDL \geq 50%) en pacientes:¹

- con enfermedad cardiovascular (ECV)
- con una concentración de c-LDL \geq 190 mg/dl
- de 40 a 75 años de edad con una concentración de c-LDL entre 70 y 189 mg/dl y riesgo estimado de presentar enfermedad cardiovascular en 10 años del 7,5% o mayor¹

Uso del **tratamiento con estatinas de moderada intensidad** (del 30% al < 50%) en pacientes:¹

- con diabetes tipo 2 de 40 a 75 años de edad

Las guías clasifican a las estatinas en grupos para **terapias de alta, moderada y baja intensidad**, para poder alcanzar los objetivos de tratamiento*:

1 Four Statin Benefit Groups



- ▶ Individuals with **clinical atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)**

– acute coronary syndromes, or a history of myocardial infarction, stable or unstable angina, coronary or other arterial revascularization, stroke, TIA, or peripheral arterial disease presumed to be of atherosclerotic origin – without New York Heart Association (NYHA) class II-IV heart failure or receiving hemodialysis.



- ▶ Individuals with primary elevations of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ≥ 190 mg/dL.



- ▶ Individuals **40-75** years of age with **diabetes**, and **LDL-C 70-189** mg/dL without clinical ASCVD.



- ▶ Individuals without clinical ASCVD or diabetes, who are **40-75** years of age with **LDL-C 70-189** mg/dL, and have an estimated 10-year **ASCVD risk of 7.5% or higher.**



4

There is **no evidence** to support **continued use of specific LDL-C and/or non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) treatment targets.** It's important to have a physician-patient **discussion** about risk before the statin is prescribed for those who have **$\geq 7.5\%$ risk.**

Pooled Cohort Risk Assessment Equations

Predicts 10-year risk for a first atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) event

Risk Factors for ASCVD

Gender

Male Female

Systolic BP

mmHg

Age

years

Receiving treatment for high blood pressure (if SBP > 120 mmHg)

No Yes

Race

White or other

Diabetes

No Yes

Total Cholesterol

mg/dL

Smoker

No Yes

HDL Cholesterol

mg/dL

<http://clincalc.com/Cardiology/ASCVD/PooledCohort.aspx>

ALGORITMO DE DECISIÓN

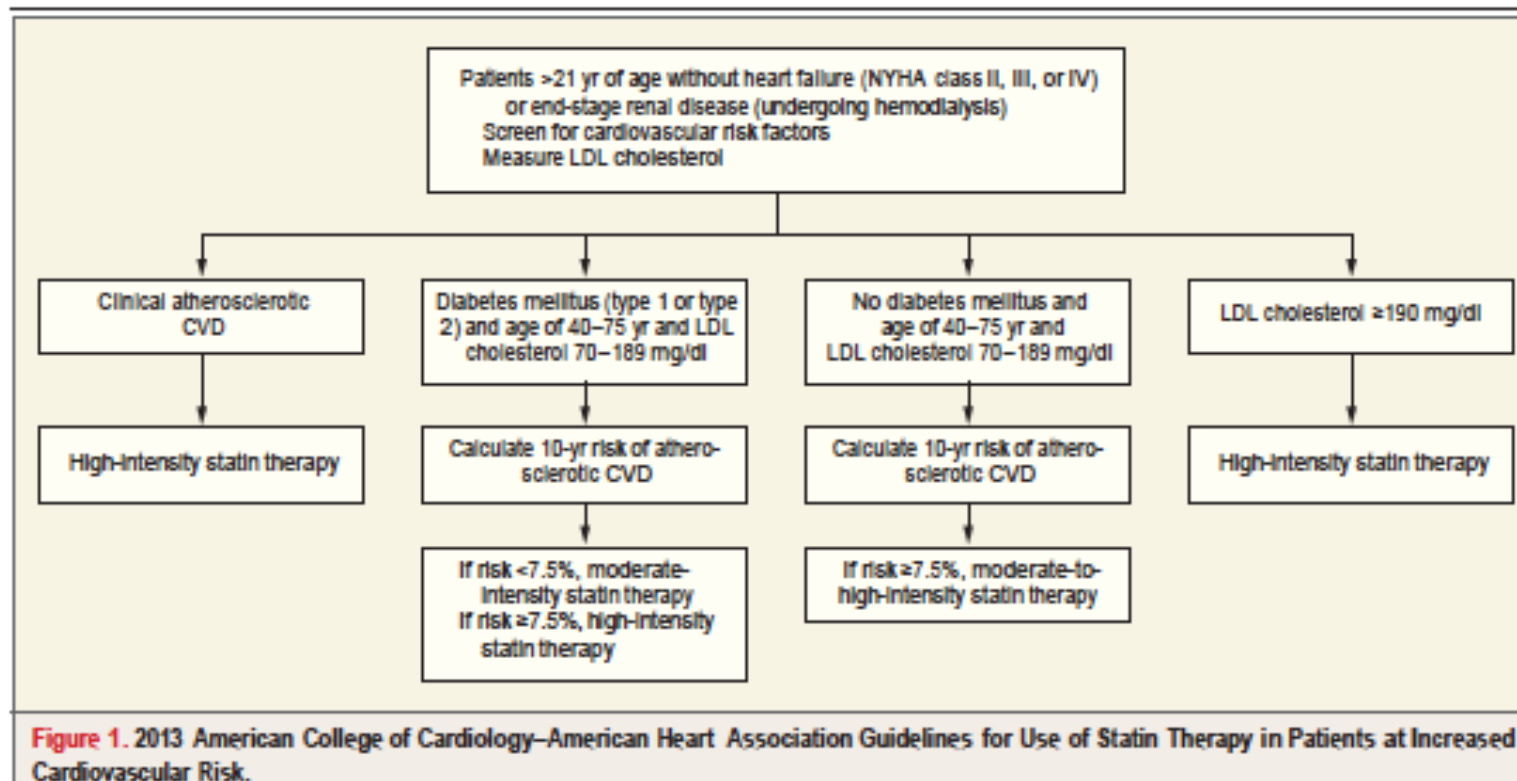


Figure 1. 2013 American College of Cardiology–American Heart Association Guidelines for Use of Statin Therapy in Patients at Increased Cardiovascular Risk.

STATINS

HIGH INTENSITY THERAPY	MODERATE INTENSITY THERAPY	LOW INTENSITY THERAPY
Daily dose lowers LDL-C on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL – C on average, by approximately 30-50%	Daily dose lowers LDL –C $< 30\%$
Atorvastatin (40) 80 mg	Atorvastatin 10 (20) mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20 (40) mg	Rosuvastatin (5) 10 mg	Pravastatin 10-20 mg
	Simvastatin 20-40 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 40 (80) mg	Fluvastatin 20-40 mg
	Lovastatin 40 mg	Pitavastatin 1 mg
	Fluvastatin XL 80 mg	
	Fluvastatin 40 mg bid	
	Pitavastatin 2-4 mg	

Estatinas



¿Y cuando no es suficiente?



- Exceso cLDL
 - Resinas
 - Ezetimiba
- Exceso TGs / cHDL bajo
 - Fibratos
 - Ac nicotínico
 - Omega-3



Efectos adversos graves relacionados con las estatinas

- Efectos sobre el hígado
- Efectos sobre el músculo

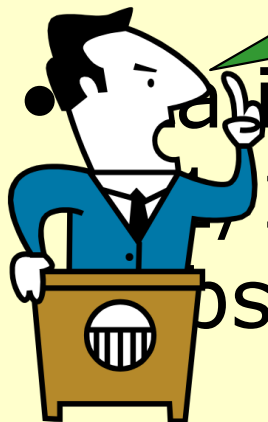
Estatinas e hígado

- Las elevaciones ligeras, y a menudo transitorias, de las **transaminasas** son poco predictoras de toxicidad

- Las tasas de elevación (1/1000) de las transaminasas en otros fármacos

FDA warning:
abril 2012, no
es necesario monitorizar
las transaminasas en pacientes
que toman estatinas

con



- La incidencia de **fracaso hepático** agudo (1/130.000) sería equivalente a la observada en la población general

Terminología para describir la afectación muscular

Condición	Definición
Mialgia	Debilidad o dolor muscular <u>sin</u> elevación de creatina kinasa (CK) ¹
Miopatía	Síntomas musculares <u>con</u> niveles de CK >10 x ULN ²
Rabdomiolisis	Síntomas musculares <u>con</u> marcada elevación de CK (generalmente >10 x ULN) y <u>con</u> elevación de creatinina (normalmente con orinas oscuras y mioglobinuria) ¹

¹Pasternak RC et al. *Circulation*. 2002;106:1024-1028

²Evans M, Rees A. *Drug Saf*. 2002;25:649-663

Incidencia de efectos adversos musculares con estatinas en ensayos clínicos

Efectos adversos	Incidencia más que placebo (por 100.000)
Mialgias	1500 to 3000
Miopatía (Síntomas + [↑] CK)	5
Rabdomiolisis	1,6

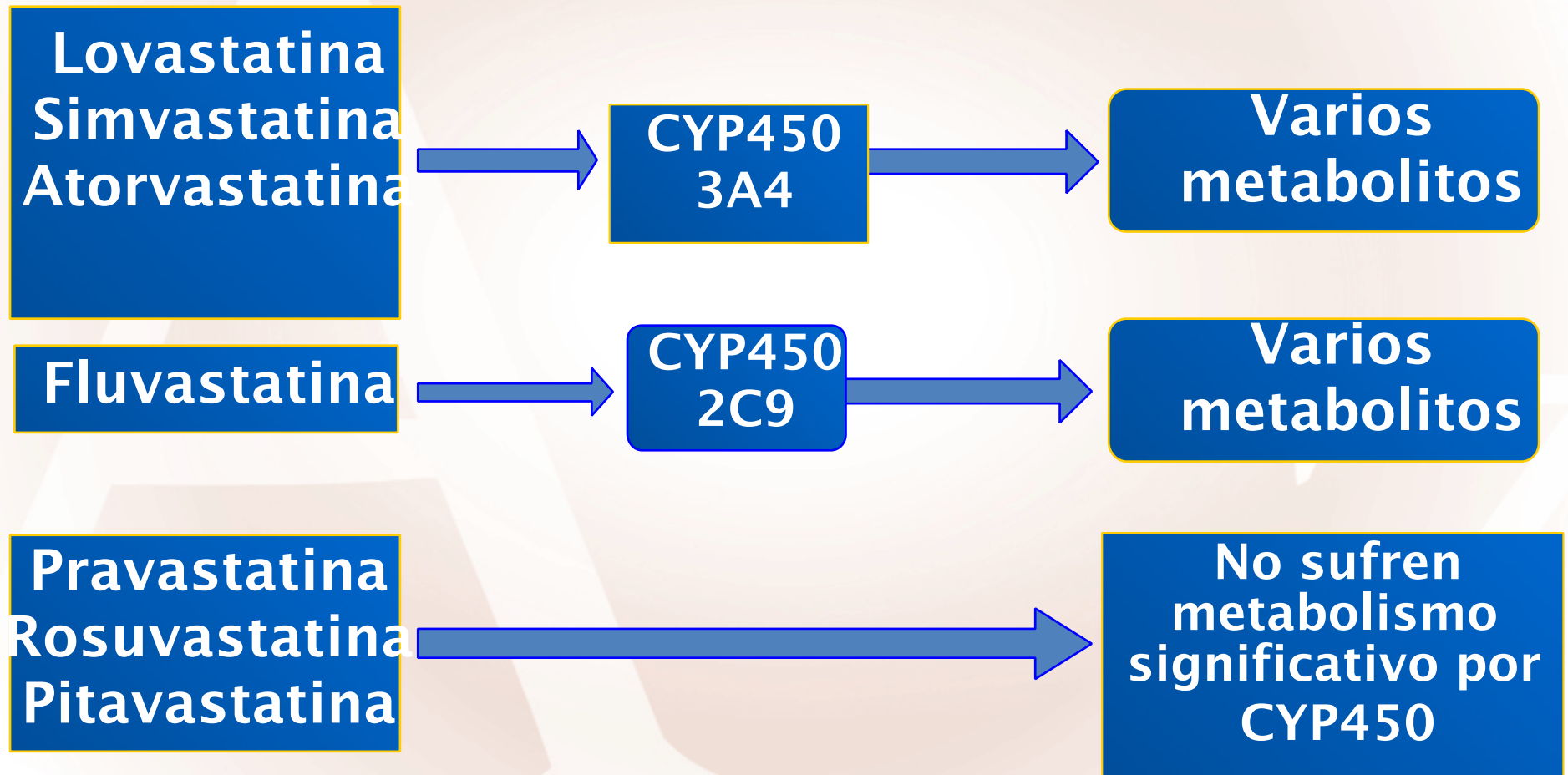
Casos de rabdomiolisis grave por estatinas declarados al Sistema de Información de Efectos Adversos (AERS de EEUU)

Categoría	Toda	Ator	Flu	Lov	Prava	Rosu	Simva	Ezet
	s	va	va	a				
Rabdomiolisis graves declaradas	1362	348	56	45	75	103	760	68
Total de prescripciones en millones	383.9	209.5	16.3	16.7	46.0	7.61	87.74	15.2
Tasa por millón de prescripciones	3.55	1.66	3.50	2.65	1.63	12.88	8.64	4.53
Total de eventos adversos declarados	10842	3713	517	251	965	2562	3072	920
Tasa proporcional	0.13	0.09	0.11	0.18	0.08	0.04	0.25	0.07

Factores que incrementan el riesgo de miopatía inducida por estatinas

Pacientes	Propiedades estatinas
Mayor edad	Elevada exposición
Sexo femenino	Lipofilia
Insuficiencia renal	Elevada biodisponibilidad
Disfunción hepática	Baja unión a proteínas
Hipotiroidismo	Potencial interacción droga-droga, via CYP (s/t CYP450 3A4)
Dieta (ej. Zumo pomelo)	
Polimedicación	

METABOLISMO DIFERENCIAL DE LAS ESTATINAS POR ISOENZIMAS DEL CYP450



FÁRMACOS QUE AUMENTAN EL RIESGO DE MIOPATÍA Y RABDOMIOLISIS COMBINADOS CON ESTATINAS

CYP3A4 Inhibidores/sustratos	Otros
Macrólidos (eritromicina, azitromicina, claritromicina)	Digoxina
Antifúngicos azoles (itraconazol, ketoconazol)	Fibratos (gemfibrozilo)
Antagonistas del calcio (diltiazem, verapamil)	Niacina
Nefazodona	
Inhibidores de la proteasa	
Sildenafil	
Dicumarol/Warfarina	

FDA drug safety report sobre Simvastatina (junio 11)

- **Contraindicados con simvastatina:**

- Itraconazol, ketoconazol, posaconazol
- Eritromicina, claritromicina, telitromicina
- Inhibidores de la proteasa del VIH
- Nefazadona
- Ciclosporina
- Danazol
- Gemfibrozilo

- **No sobrepasar la dosis de 10 mg/d de simvastatina:**

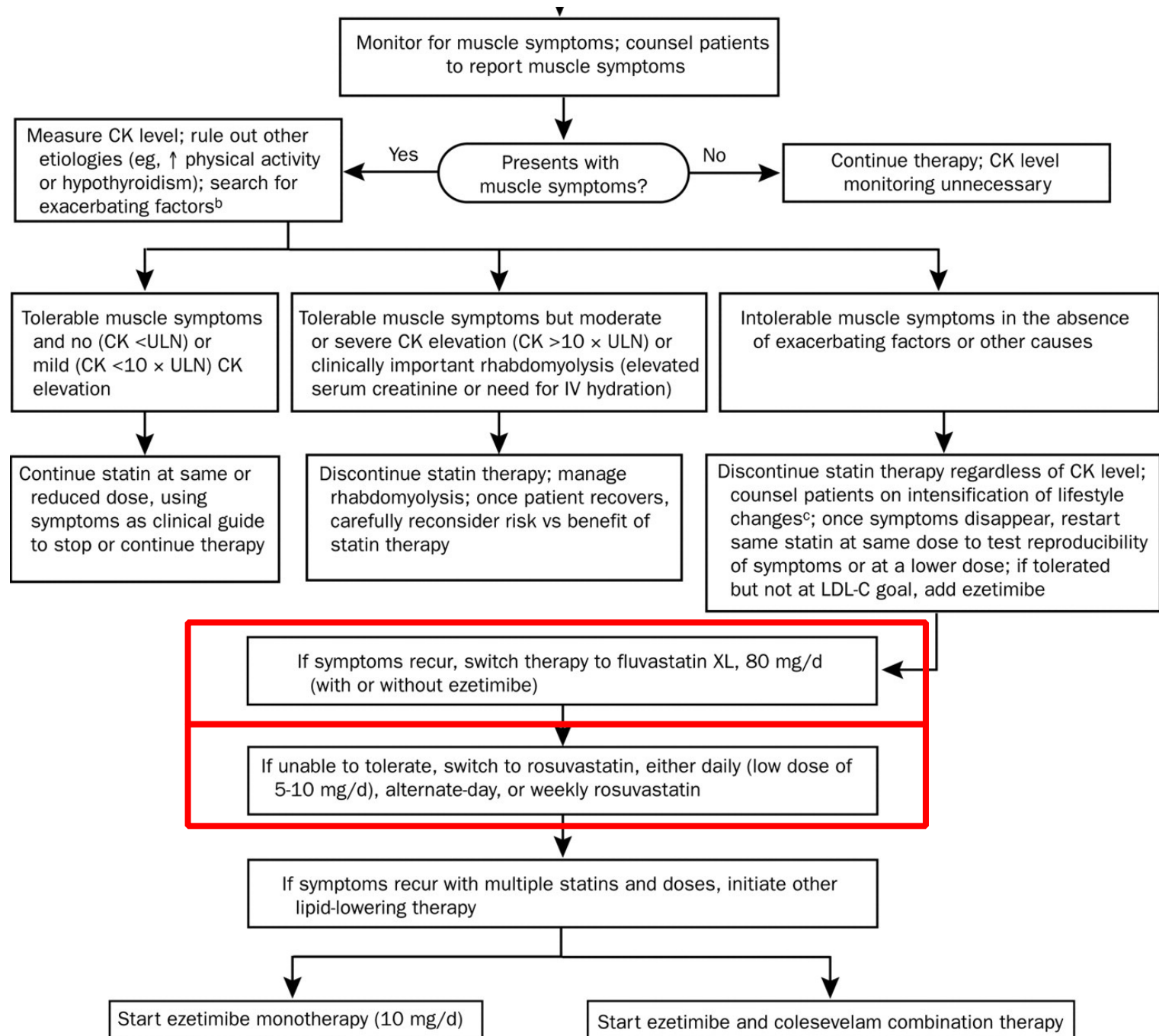
- Amiodarona
- Verapamilo
- Diltiazem

- **No sobrepasar la dosis de 20 mg/d de simvastatina:**

- Amlodipino
- Ranolazina

- No iniciar ningún tratamiento nuevo con la dosis de **simvastatina 80 mg/d**, si el paciente la tomaba previamente y es bien tolerado, puede continuar con ella.

Algorithm for monitoring and management of suspected statin-associated myopathy



¿CÓMO REDUCIR EL RIESGO DE MIOPATÍA EN TERAPIAS COMBINADAS: ESTATINAS – FIBRATOS?

- Usar estatina sola para objetivos de no-HDL-C
- Mantener dosis bajas de estatinas y fibratos en combinación
- Dosis de fibrato en la mañana y de estatina en la noche
- Evitar o usar con precaución en insuficiencia renal
- Asegurar que no haya interacciones
- Enseñar al paciente a reconocer los síntomas de miopatía
- Suspender el tratamiento si hay síntomas de miopatía y/o la CPK es > 10 veces el límite superior de lo normal

Hipolipemiantes e insuficiencia renal

Ajuste de dosis según filtrado glomerular (mil/min)			
Fármacos	60-90	15-59	<15
Atorvastatina	NO	NO	NO
Fluvastatina	¿?	¿?	¿?
Lovastatina	NO	50%	50%
Pravastatina	NO	NO	NO
Simvastatina	¿?	¿?	¿?
Rosuvastatina	NO	5 mg/d	Evitar
Pitavastatina	NO	NO	NO
Ácido nicotínico	NO	NO	50%
Ezetimibe	NO	NO	NO
Colestipol	NO	NO	NO
Colestiramina	NO	NO	NO
Colesevelam	NO	NO	NO
Gemfibrocilo	NO	NO	NO
Fenofibrato	50%	25%	Evitar
Bezafibrato	50%	25%	Evitar
Omega-3	NO	NO	NO


INTERACCIÓN HIPOLIPEMIANTE CON ANTIRRETROVIRALES EN PACIENTES CON VIH

Statin Dose Limitations

Statin	Interacting protease inhibitor(s)	Prescribing recommendation
Atorvastatin	<ul style="list-style-type: none"> • Tipranavir + ritonavir • Telaprevir 	Avoid atorvastatin
	<ul style="list-style-type: none"> • Lopinavir + ritonavir 	Use with caution and use with the lowest atorvastatin dose necessary
	<ul style="list-style-type: none"> • Darunavir + ritonavir • Fosamprenavir • Fosamprenavir + ritonavir • Saquinavir + ritonavir 	Do not exceed 20 mg atorvastatin daily
	<ul style="list-style-type: none"> • Nelfinavir 	Do not exceed 40 mg atorvastatin daily
Fluvastatin		No data available
Lovastatin	<ul style="list-style-type: none"> • HIV protease inhibitors • Boceprevir • Telaprevir 	Contraindicated
	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir ± ritonavir • Darunavir + ritonavir • Lopinavir + ritonavir 	No dose limitations
	<ul style="list-style-type: none"> • Darunavir + ritonavir • Lopinavir + ritonavir 	No dose limitations
Pravastatin		No dose limitations
Rosuvastatin	<ul style="list-style-type: none"> • Atazanavir ± ritonavir • Lopinavir + ritonavir 	Limit rosuvastatin dose to 10 mg once daily
	<ul style="list-style-type: none"> • HIV protease inhibitors • Boceprevir • Telaprevir 	Contraindicated

HIV=human immunodeficiency virus

U.S. Food & Drug Administration



MANEJO DE HIPOLIPEMIANTE

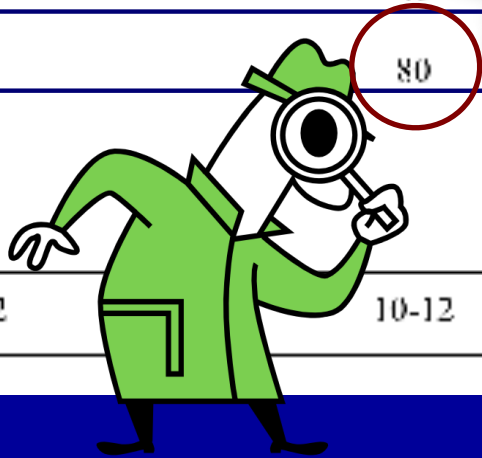
FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTE COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

ESTATINAS	DOSIS Mg/día	FIBRATOS	DOSIS Mg/día	RESINAS	DOSIS	OTROS	DOSIS Mg/día
Lovastatina	20-80	Gemfibrozilo	900-1200	Colestiramina	4g/8-12 h	Ezetimiba	10
Pravastatina	10-40	Bezafibrato	200-600	Colestipol	5g/12-24 h	Ác. Nicotínico	1-2 g/d
Fluvastatina	20-80	Fenofibrato	145-250	Colesevelam	625 mg/8 h	Omega-3	1 a 4 g/d
Simvastatina	10-80						
Atorvastatina	10-80						
Rosuvastatina	5-40						
Pitavastatina	2-4						

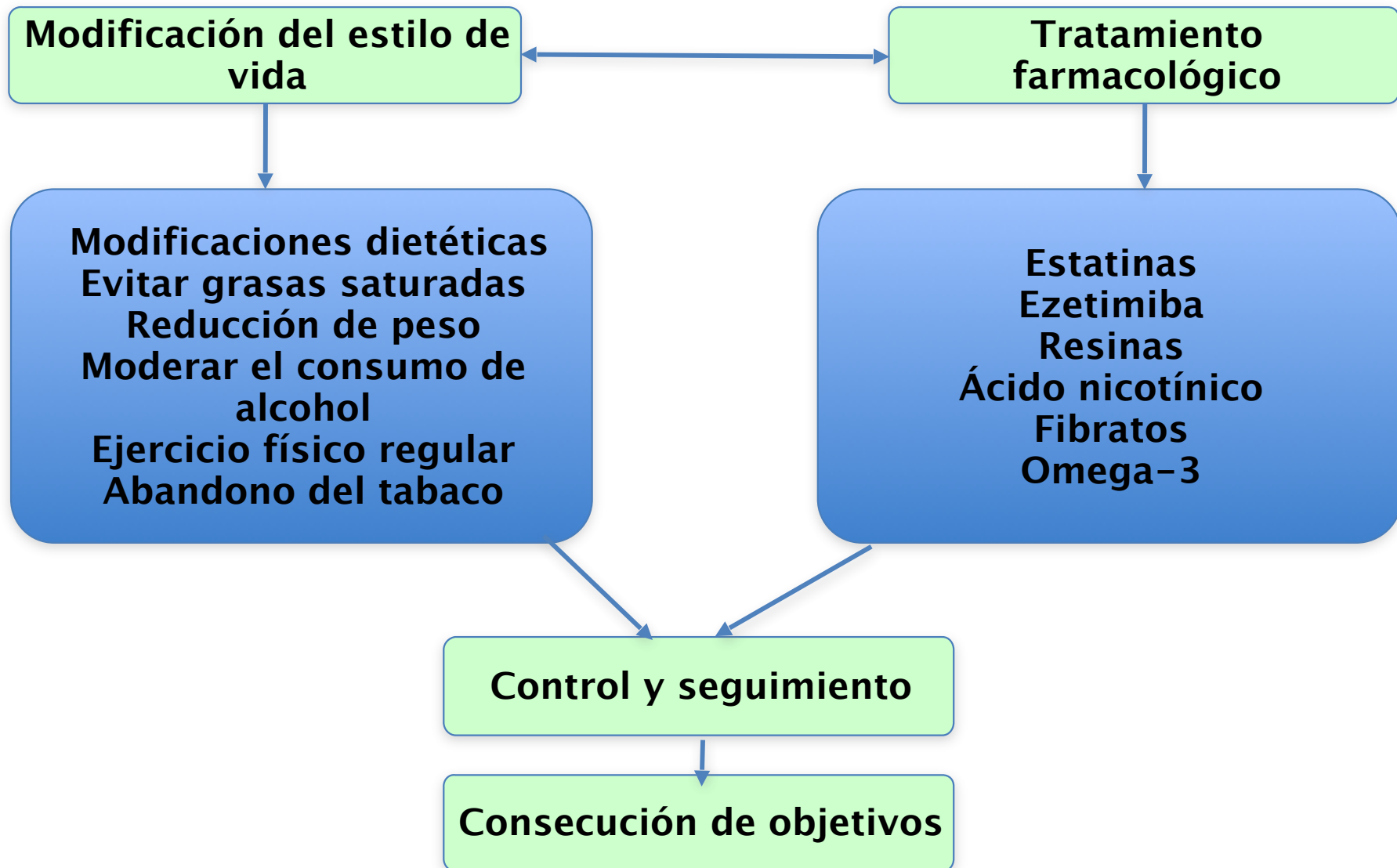
Eficacia estatinas

Lovastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Simvastatina	Atorvastatina	Rosuvastatina	Disminución CT (%)	Disminución c-LDL (%)
20	20	40	40	2	5	17-27	27-30
40	40	80	80	4	10	22-27	36-39
80			80	8	20	28-32	43-45
			80	16	40	33-37	50-52
			80	32	80	38-42	53-55
			80	64	160	40-46	63
8-9	10-12		10-12	6-8	8-12	Aumento c-HDL (%) [†]	

Warning FDA:
simvastatina 80
mg



Estrategias de tratamiento en las dislipemias





J. Millán Núñez-Cortés et al.
Clin Invest Arterioscler 2012;
24 (1): 40-52.

Tabla 5 Principales asociaciones de dos fármacos hipolipemiantes para el tratamiento de las dislipidemias

Hipercolesterolemia aislada (exceso de c-LDL)

1. Estatinas y ezetimiba
2. Estatinas y resinas^a
3. Estatinas y ácido nicotínico^b
4. Estatinas y esteroles vegetales

Hiperlipemia mixta (hipercolesterolemia con hipertrigliceridemia)

1. Estatinas y fibratos^c
2. Estatinas y ácido nicotínico^b
3. Estatinas y ácidos grasos omega-3^d

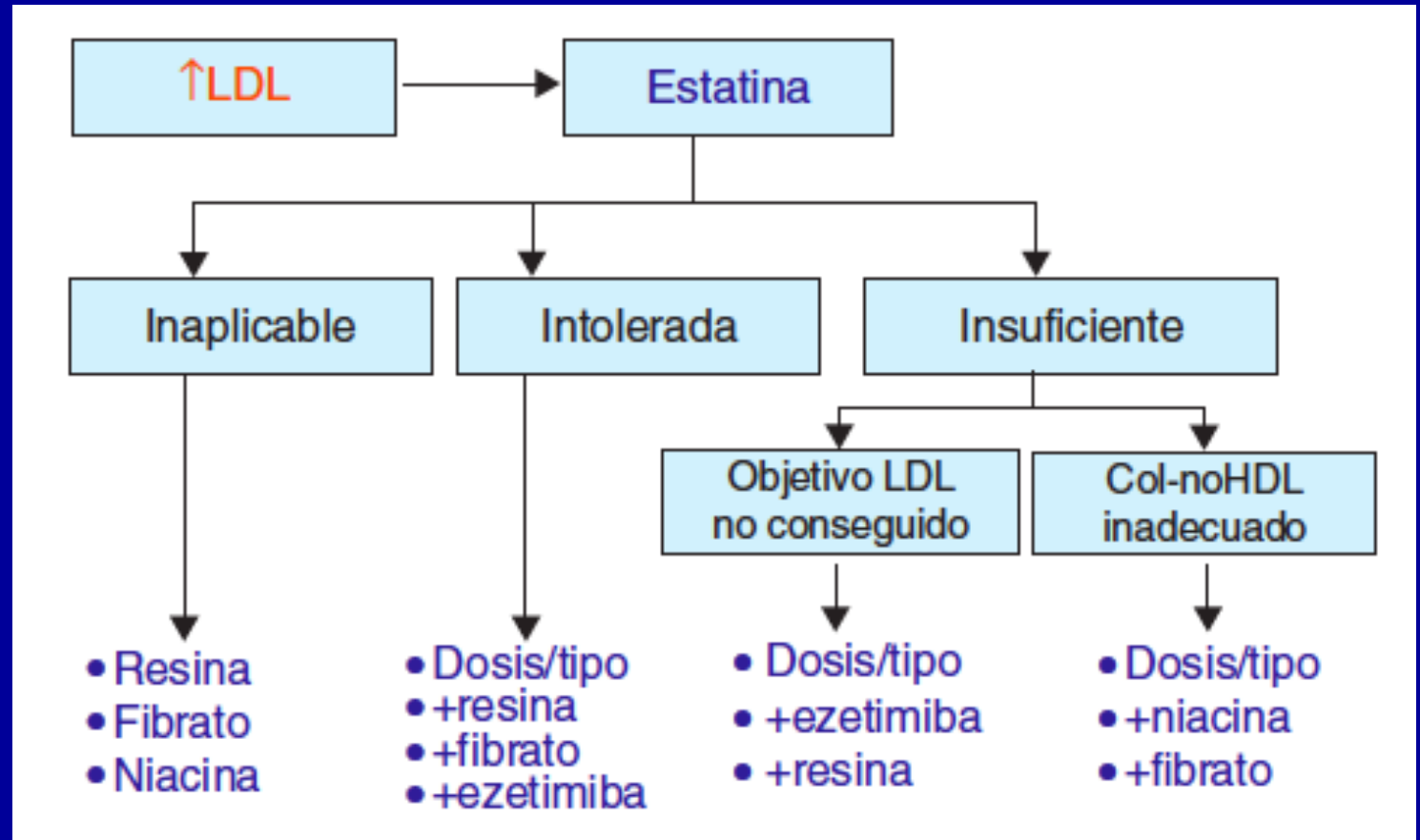
Hipercolesterolemia asociada a un déficit de c-HDL (con o sin hipertrigliceridemia)

1. Estatinas y ácido nicotínico^b
2. Estatinas y Fibratos^c

Hipertrigliceridemia

1. Fibratos y ácido nicotínico
2. Fibratos y ácidos grasos omega-3
3. Ácido nicotínico y ácidos grasos omega-3

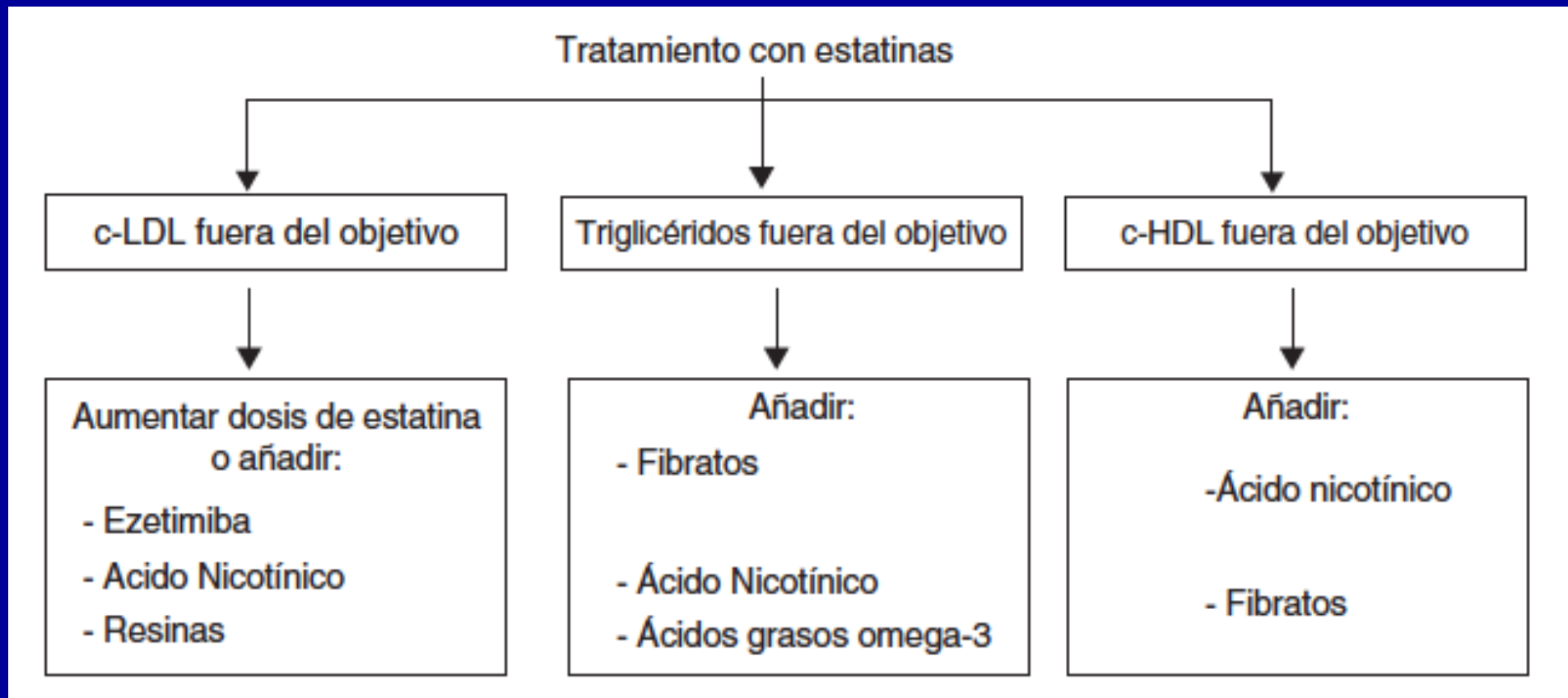
^a Las resinas deben administrarse 1 h después y 4 h antes de la toma de otros fármacos.



J. Millán Núñez-Cortés et al. Clin Invest Arterioscler 2012; 24 (1): 40-52.



Terapia combinada en pacientes con hipercolesterolemia asociada a hipertrigliceridemia o HDL bajo



J. Millán Núñez-Cortés et al. Clin Invest Arterioscler 2012; 24 (1): 40-52.

POSOLOGÍA

OMEGA-3

FIBR

ROS

ROS

PITA

ATO

PRA

FLU

LOV

SIM

ROS

RESI



EZE



EZE



EZE

NIA/LP

FIBR

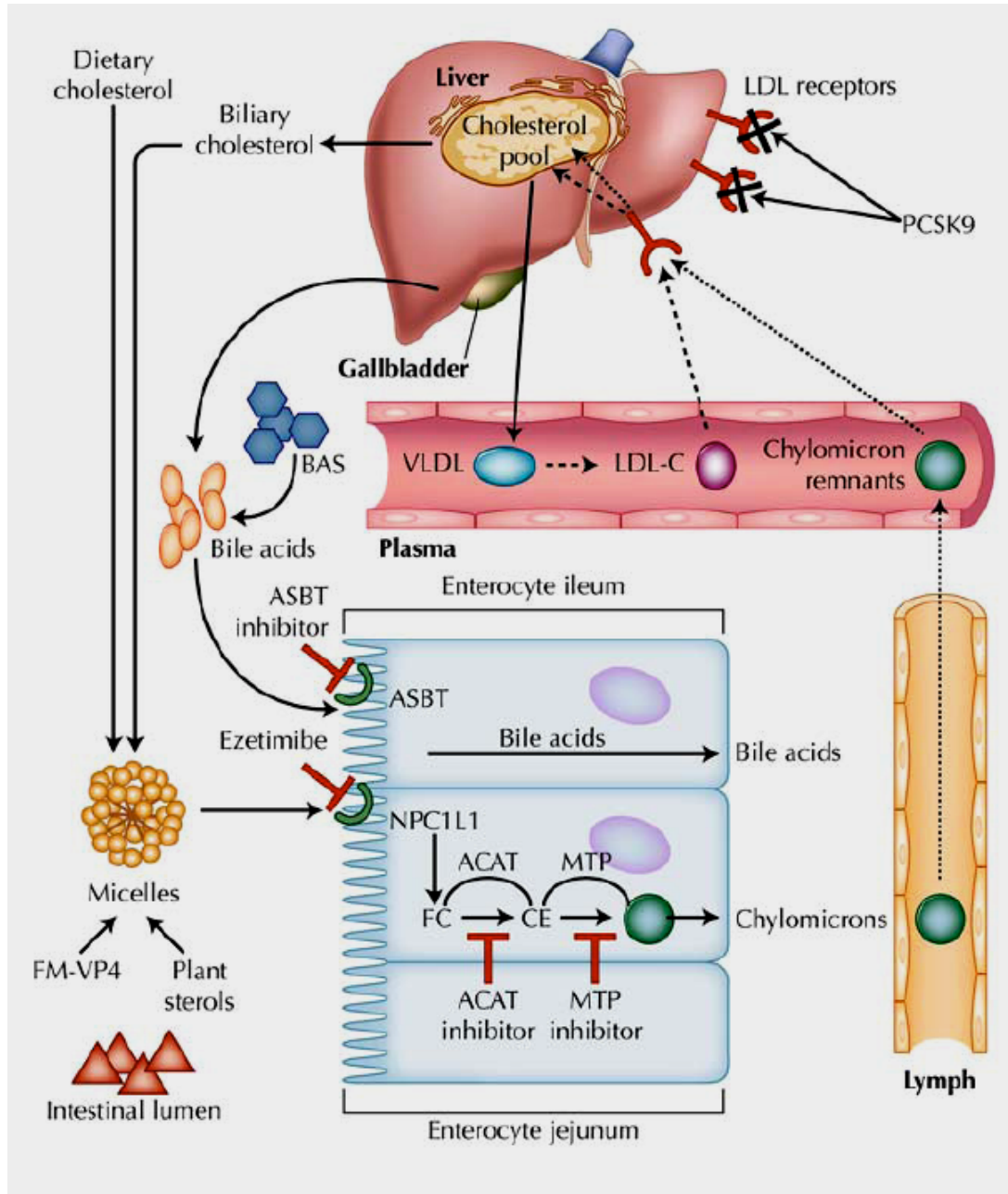
COSTE - EFICACIA

LDL paciente		Riesgo muy alto: c-LDL < 70 mg/dL		LDL		Riesgo alto: c-LDL < 100 mg/dL			LDL			Riesgo moderado: c-LDL < 130 mg/dL			LDL			Riesgo bajo: c-LDL < 160 mg/dL				
mmol/L	mg/L	% c-LDL	Fármaco	mg/L	% c-LDL	Fármaco	mg/L	% c-LDL	Fármaco	mg/L	% c-LDL	Fármaco	mg/L	% c-LDL	Fármaco	mg/L	% c-LDL	Fármaco	mg/L	% c-LDL	Fármaco	
7,8	300	77,0	Rosuvastatina 40 + Ezetimiba	300	67,0	Rosuvastatina 20	300	57,0	Simvastatina 40	300	47,0	Rosuvastatina 20										
7,6	295	76,6		295	66,4	+ Ezetimiba	295	56,3	+ Ezetimiba	295	46,1											
7,5	290	76,2		290	65,9	Rosuvastatina 10	290	55,5		290	45,2	Rosuvastatina 10										
7,4	285	75,8		285	65,3	+ Ezetimiba	285	54,7	Atorvastatina 80	285	44,2											
7,2	280	75,4		280	64,6		280	53,9		280	43,2											
7,1	275	74,9	Atorvastatina 80 + Ezetimiba	275	64,0		275	53,1		275	42,2											
7,0	270	74,4		270	63,3		270	52,2		270	41,1	Simvastatina 80										
6,9	265	74,0		265	62,6		265	51,3	Rosuvastatina 20	265	40,0											
6,7	260	73,5		260	61,9	Simvastatina 80	260	50,4		260	38,8											
6,6	255	72,9		255	61,2	+ Ezetimiba	255	49,4		255	37,6											
6,6	254	72,8		254	61,0		254	49,2		254	37,4											
6,5	250	72,4		250	60,4		250	48,4		250	36,4	Simvastatina 40										
6,3	245	71,8		245	59,6		245	47,3		245	35,1											
6,2	240	71,3		240	58,8		240	46,3		240	33,8											
6,2	239	71,1		239	58,6		239	46,0	Rosuvastatina 10	239	33,5											
6,1	235	70,6	235	57,9		235	45,1		235	32,3	Simvastatina 20											
5,9	230	70,0	Rosuvastatina 20 + Ezetimiba	230	57,0	Simvastatina 40	230	43,9		230	30,9											
5,8	225	69,3		225	56,0	+ Ezetimiba	225	42,7		225	29,3											
5,7	220	68,6		220	55,0	Atorvastatina 80	220	41,4	Simvastatina 80	220	27,7											
5,7	219	68,5		219	54,8		219	41,1		219	27,4											
5,6	218	68,3		218	54,6		218	40,8		218	27,1											
5,6	215	67,9		215	54,0		215	40,0		215	26,0	Simvastatina 10										
5,5	211	67,3		211	53,1		211	38,9		211	24,6											
5,4	210	67,1		210	52,9		210	38,6		210	24,3											
5,3	205	66,3		205	51,7	Rosuvastatina 20	205	37,1		205	22,4											
5,2	200	65,5		Rosuvastatina 10 + Ezetimiba	200	50,5		200	35,5	Simvastatina 40	200	20,5										
5,0	195	64,6	195		49,2		195	33,8		195	18,5											
4,9	190	63,7	190		47,9		190	32,1	Simvastatina 20	190	16,3											
4,8	185	62,7	185		46,5		185	30,3		185	14,1											
4,8	184	62,5	184	46,2		184	29,9		184	13,6												
4,7	183	62,3	183	45,9	Rosuvastatina 10	183	29,5		183	13,1												
4,7	180	61,7	Simvastatina 80 + Ezetimiba	180	45,0		180	28,3		180	11,7											
4,6	177	61,0		177	44,1		177	27,1		177	10,2											
4,6	176	60,8		176	43,8		176	26,7	Simvastatina 10	176	9,7											
4,5	175	60,6		175	43,4		175	26,3		175	9,1											
4,4	170	59,4		170	41,8	Simvastatina 80	170	24,1		170	6,5											
4,3	165	58,2		165	40,0		165	21,8		165	3,6											
4,1	160	56,9		160	38,1		160	19,4		160	0,6											
4,0	155	55,5		155	36,1	Simvastatina 40	155	16,8		155												
3,9	150	54,0		150	34,0		150	14,0		150												
3,7	145	52,4		145	31,7	Simvastatina 20	145	11,0		145												
3,6	140	50,7	140	29,3		140	7,9		140													
3,5	135	48,9	135	26,7	Simvastatina 10	135	4,4		135													
3,4	130	46,9	130	23,8		130	0,8		130													
3,2	125	44,8	Rosuvastatina 10	125	20,8																	
3,1	120	42,5		120	17,5																	
3,0	115	40,0	Simvastatina 80	115	13,9																	
2,8	110	37,3		110	10,0																	
2,7	105	34,3	Simvastatina 40	105	5,7																	
2,6	100	31,0	Simvastatina 20	100	1,0																	
2,5	95	27,4																				
2,2	85	18,8	Simvastatina 10																			
2,1	80	13,8																				
1,9	75	8,0																				
1,8	70	1,4																				

LDL Inicial mg/dl (mmol/l)	% RED LDL < 115 (3,37)	% RED LDL < 100 (2,59)	% RED LDL < 70 (1,81)	EZ	Pr00	R40	L20	S10	L40	P40	R80	S20	A10	P1	S40	A20	R6	P2	F40 + EZ	P20 + EZ	A40	R10	P4	L20 + Ez	S10 + EZ	A60	R20	L40 + EZ	P40 + EZ	R80 + EZ	S20 + EZ	A10 + EZ	P1 + EZ	R40	S40 + EZ	A20 + EZ	R6 + EZ	P2 + EZ	A40 + EZ	R10 + EZ	P4 + EZ	A80 + EZ	R20 + EZ	R40 + EZ						
330 (8,46)	65	70	79																																															
320 (8,20)	64	69	78																																															
300 (7,77)	62	67	77																																															
295 (7,64)	61	66	76																																															
290 (7,51)	60	65	76																																															
285 (7,38)	59	65	75																																															
280 (7,25)	58	64	75																																															
275 (7,12)	58	64	74																																															
270 (6,99)	57	63	74																																															
265 (6,86)	57	62	73																																															
260 (6,73)	56	61	73																																															
255 (6,60)	55	61	72																																															
250 (6,47)	54	60	72																																															
245 (6,34)	53	59	71																																															
240 (6,22)	52	58	71																																															
235 (6,09)	51	57	70																																															
230 (5,96)	50	56	69																																															
225 (5,83)	49	55	69																																															
220 (5,70)	48	54	68																																															
215 (5,57)	47	53	67																																															
210 (5,44)	45	52	67																																															
205 (5,31)	44	51	68																																															
200 (5,18)	43	50	65																																															
195 (5,05)	41	49	64																																															
190 (4,92)	39	47	63																																															
185 (4,79)	38	46	62																																															
180 (4,66)	36	44	61																																															
175 (4,53)	34	43	60																																															
170 (4,40)	32	41	59																																															
165 (4,27)	30	39	57																																															
160 (4,14)	28	37	58																																															
155 (4,01)	26	35	55																																															
150 (3,88)	23	33	53																																															
145 (3,75)	20	31	52																																															
140 (3,62)	18	29	50																																															
135 (3,50)	15	28	48																																															
130 (3,37)	11	23	46																																															
125 (3,24)	8	20	44																																															
120 (3,11)	4	17	42																																															
115 (2,98)		13	39																																															
110 (2,85)		9	38																																															
105 (2,72)		5	33																																															

Figura 1 Guía para la prescripción de tratamiento hipocolesterolemizante orientado a la obtención de objetivos terapéuticos. ● Columna 1: valor de LDL inicial del paciente a tratar. Clin Invest Arterioscl. 2015;27(3):138-143

Nuevas estrategias para reducir el C-LDL



- **Tratamientos más intensivos: triple-terapia**
- **Inhibidores de la ACAT (Pactimibe) X 2009**
- **Inhibidores de la Escualeno Sintasa (Lapaquistat) X 2011**
- **Agonistas H.Tiroideas (Eprotirome) X 2012**
- **Inhibidores MTP**
- **Anti sentido mRNA Apo B**
- **Inhibidores PCSK9**
- **Inhibidores de la CETP**



GRACIAS POR
SU ATENCIÓN

fppt.com



1. Hombre de 60 años de edad, remitido por triglicéridos de 620 mg/dl, colesterol total de 220 mg/dl. No es obseso, fuma diez cigarrillos diarios y se toma dos vasos de vino con las comidas y tres copas de coñac diarios. ¿Cuál debe ser la primera medida para reducir su trigliceridemia?:

- 1) Dejar el tabaco por completo.
- 2) Suspender el alcohol por completo.
- 3) Prescribir un fibrato.
- 4) Dar una estatina.
- 5) Suspender por completo el consumo de aceites y productos de pastelería, añadiendo además dosis moderadas de una resina.

2. ¿Cuál de los hallazgos descritos NO acompaña a la dislipemia del diabético?:

- 1) Niveles de LDL-colesterol en el rango normal.
- 2) Niveles bajos de HDL-colesterol.
- 3) Niveles elevados de Lipoproteína (a).
- 4) Niveles elevados de Triglicéridos plasmáticos.
- 5) Presencia de LDL pequeñas y densas.

3. Ante un paciente de 50 años con antecedentes de enfermedad coronaria de 3 vasos con angioplastia y portador de 4 stents, diabético tipo 2 con buen control metabólico actual, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?:

- 1) Debe tener un colesterol LDL < 100 mg/dl.
- 2) Debe tener un colesterol LDL < 70 mg/dl.
- 3) Como tiene un buen control metabólico de su diabetes con que tenga un colesterol LDL por debajo de 100 mg/dl es suficiente.
- 4) Si no tiene colesterol elevado no hay que prescribirle estatinas.
- 5) No es necesario añadirle estatinas porque tiene más de 50 años.

4. Un paciente de 67 años con antecedentes de insuficiencia renal crónica con un filtrado glomerular actual de 35 ml/min, HTA, dislipemia mixta a expensas de los triglicéridos, presenta el siguiente perfil lipídico: colesterol total 256 mg/dl, HDLc 33 mg/dl, triglicéridos 376 mg/dl, LDL 148 mg/dl. ¿Cuál de las siguientes opciones considera que es la más adecuada?:

- 1) No se le debe indicar tratamiento hipolipemiante por su insuficiencia renal.
- 2) Hay que decirle que haga dieta y ejercicio para mejorar sus lípidos y no hace falta de momento indicar hipolipemiantes.
- 3) Como es un paciente de alto riesgo cardiovascular se debe iniciar tratamiento hipolipemiante para tratar de conseguir un objetivo de LDLc < 100 mg/dl al menos, para ello la mejor opción es una estatina.
- 4) Inicialmente habría que reducir los niveles de triglicéridos y dejar para más adelante al colesterol LDL, por ello empezaría con un fibrato a dosis plenas.
- 5) Ninguna de las anteriores es correcta.

5. Si estamos tratando el perfil lipídico alterado de un paciente con VIH con una dislipemia secundaria al tratamiento con TARGA, de entre las siguientes estatinas indique cuál de ellas no tiene descrita ninguna interacción a cualquier dosis de inhibidor de la proteasa:

- 1) Simvastatina
- 2) Atorvastatina
- 3) Lovastatina
- 4) Rosuvastatina
- 5) Pitavastatina