

Concurs de microcasos clínics amb televotació sobre el diagnòstic i tractament del pacient dislipèmic complex



Dislipèmia mixta i IAM

Home de 51 anys amb dislipèmia mixta



Antecedents, motiu de consulta i analítica

- ▶ Sobrepes (IMC 28,6 kg/m²)
- ▶ Hipertensió arterial.
- ▶ Dislipèmia mixta etiquetada d'hiperlipèmia familiar combinada.
- ▶ Tractament: Rosuvastatina 10 mg/d.

- ▶ Acudeix per haver patit un IAM.

- ▶ Perfil lipídic
 - ▶ CT 202 mg/dl
 - ▶ cHDL 35 mg/dl
 - ▶ cLDL 111 mg/dl
 - ▶ TG 258 mg/dl



1. Quin és l'objectiu terapèutic en aquest pacient?

- a. cLDL < 100 mg/dl
- b. cLDL < 70 mg/dl
- c. cLDL < 70 mg/dl i TG < 150 mg/dl
- d. TG < 150 mg/dl i cHDL > 50 mg/dl



2. Què farem?

- a. Canviar a Atorvastatina 80 mg
- b. Incrementar Rosuvastatina a 20 mg/d
- c. Associar Ezetimiba 10 mg
- d. Afegir Fenofibrat



Tratamiento farmacológico de las dislipemias

Clase	Efecto en cLDL	Efecto en cHDL	Efecto en TG	Efectos Secundarios
Estatinas	↓ 35-55%	↑ 5-9%	↓ 15-30%	Mialgia, miopatía, rabdomiólisis, elevación enzimas hepáticos, diabetes incidental
Fibratos	Variable	↑ 5-20%	↓ 25-50%	Molestias gastrointestinales Miopatía (Gemfibrozilo), incremento CPK
AG ω-3	Sin efecto	Sin efecto	↓ 45%	Eructos, dispepsia y disgeusia son los más comunes
Ezetimiba	↓ 20% con estatinas	Sin efecto	↓ 10-15%	Elevación enzimas hepáticos, mialgia, miopatía (excepcional)

3. A les 8 setmanes després d'associar AAS 100 mg/d i ezetimiba, el perfil lipídic mostrava:

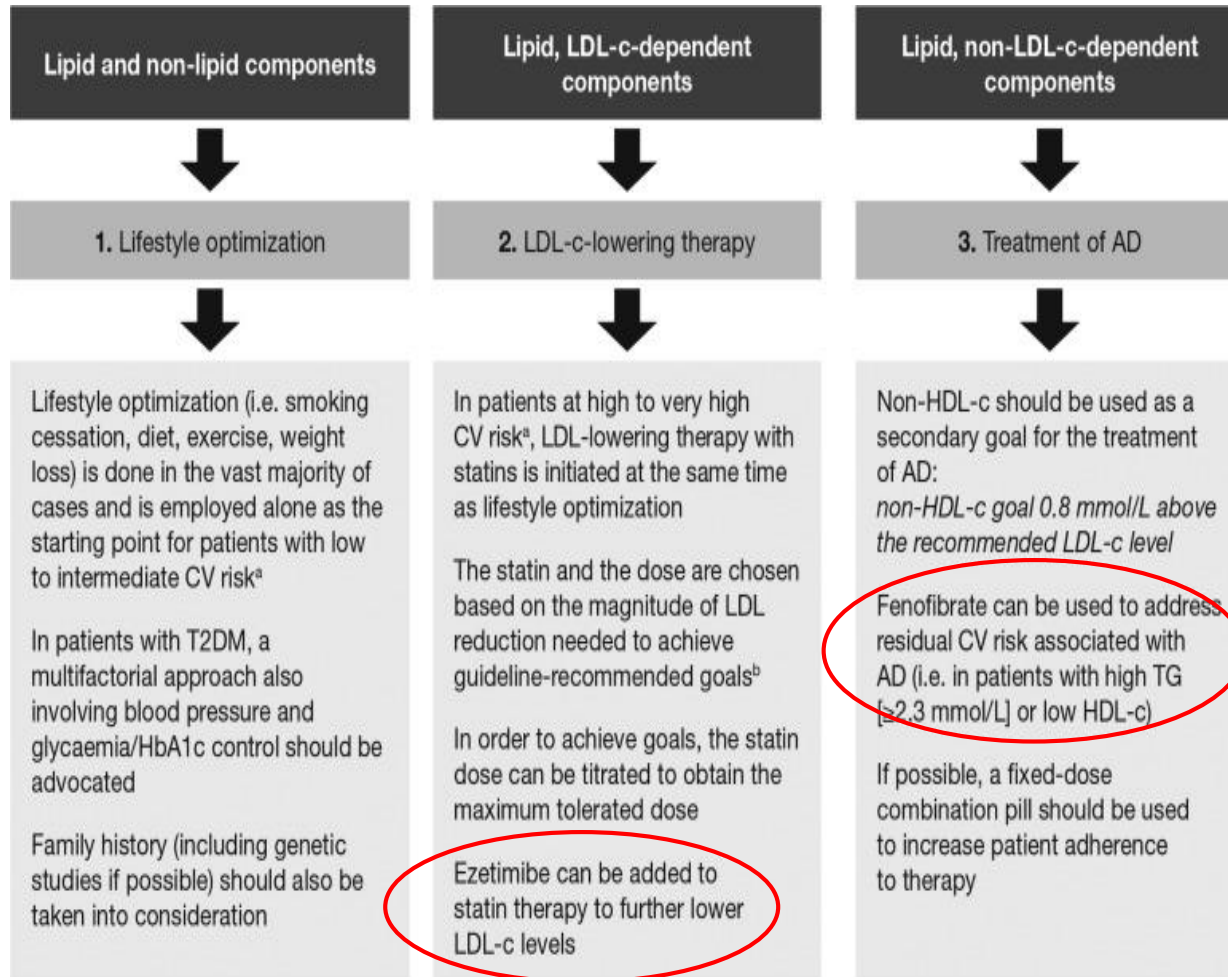
CT 142 mg/dl; cHDL 36 mg/dl; cLDL 80 mg/dl; TG 279 mgdl

Què faria?

- a. IPCSK9
- b. Afegir una resina (Colestipol 4 g/d)
- c. Associar Gemfibrocilo 600 mg/d
- d. Associar Fenofibrat 145 mg/d



Control global del riesgo CV según los expertos



Estatina + fibrato

Efectos lipídicos complementarios

	Estatina	Fibrato
Descenso cLDL	+++	+
Disminución LRT	+	+++
Aumento cHDL	+	++
Descenso lipemia postprandial	+	++
Mejoría en el patrón de LDL	±	++
Prevención de oxidación lipoproteica	++	±

Diabetis, dislipèmia e insuficiència renal

Home de 64 anys amb DM tipus 2



Antecedents i motiu de consulta

- ▶ Ex-fumador.
- ▶ DM2 de 12 anys de evolució.
- ▶ Complicacions microangiopàtiques: Retinopatia i nefropatia amb FG 48 ml/min.
- ▶ No macroangiopatia.
- ▶ Tractament:
 - ▶ Insulina glargina 12 U nit +
 - ▶ Linagliptina 5 mg/d +
 - ▶ Pitavastatina 2 mg/d +
 - ▶ Alopurinol 150 mg/d.
- ▶ Acudeix a control semestral.



ANALÍTICA

Glicemia 126 mg/dl

HbA1c 7,1%

FGe 27 ml/min

Urat 6,6 mg/dl

CT 190 mg/dl

cHDL 32 mg/dl

cLDL 89 mg/dl

TG 350 mg/dl



4. Quin és el risc cardiovascular d'aquest pacient?

- a. Es té que calcular amb les taules de risc (Regicor)
- b. Alt
- c. Molt alt
- d. Moderat



Categorías de riesgo y objetivos terapéuticos

Riesgo	Sujetos	Objetivo cLDL	Objetivo C No-HDL	Objetivo apoB
Muy alto	- ECV clínica (IM, SCA, revascularización coronaria u otros procedimientos arteriales de revascularización, ictus establecido y transitorio, aneurisma aórtico, enfermedad arterial periférica) o inequívoca por técnicas de imagen (placa significativa en angiografía coronaria o ecografía carotídea; no incluye parámetros como el GIM carotídeo) - DM con LOD como proteinuria o con un factor de riesgo clásico como tabaquismo, hipercolesterolemia o hipertensión. - Enfermedad renal crónica severa (FGe < 30 mL/min/1,73m²) - Riesgo SCORE a 10 años ≥ 10%	< 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) o una reducción de por lo menos el 50% si el cLDL basal sin tratamiento es de 1,8-3,5 mmol/L (70-135 mg/dL)	<2,59 mmol/L (<100 mg/dL)	<80 mg/dL
Alto	- Elevación marcada de un FRCV, en particular CT > 8 mmol/L (> 310 mg/dl) (por ejemplo, hipercolesterolemia familiar) o PA ≥ 180/110 mm Hg - La mayoría de sujetos con DM (con la excepción del sujeto joven con DM tipo 1 sin FRCV clásicos que puede tener un riesgo bajo o moderado) - Enfermedad renal crónica moderada (FGe 30-59 mL/min/1,73m²) - Riesgo SCORE a 10 años ≥ 5% e < 10%	< 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL) o una reducción de por lo menos el 50% si el cLDL basal sin tratamiento es de 2,6-5,1 mmol/L (100-200 mg/dL)	<3,36 mmol/L (<130 mg/dL)	<100 mg/dL
Moderado	Riesgo SCORE a 10 años ≥ 1% e < 5%	< 3,0 mmol/L (< 115 mg/dL)		
Bajo	Riesgo SCORE a 10 años < 1%			

5. Què faria des del punt de vista terapèutic

- a. Afegir Metformina
- b. Incrementar Pitavastatina a 4 mg/d
- c. Associar Fenofibrato
- d. Afegir Ezetimiba 10 mg



**6. A las 8 setmanes després de associar Ezetimiba el perfil lipídic era:
CT 160 mg/dl; cHDL 34 mg/dl; cLDL 74 mg/dl; TG 279 mg/dl
Qué faría?**

- a. Conducta expectant i control en uns 6 mesos
- b. Canviaria Pitavastatina por Rosuvastatina 20 mg/d
- c. Associar Fenofibrat
- d. Associar àcids grassos omega-3 3g/d



ESTATINES

	LOVA	SIMVA	PRAVA	FLUVA	ATORVA	PITA	ROSU
Dosi habitual (mg/dia)	20-40	10-40	20-40	20-80	10-80	0,2-0,4	5-20
Excrecció urinària %	10	13	20	5	<2	15	10
Metabolisme	CYP3A4	CYP3A4	Sulfatació	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C8CYP2C9	CYP2C9CYP2C19
T1/2 (h)	1-4	2-3	1,3-2,8	0,5-2,3	15-30	12	19
Lipofília	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No

Pacient amb Hipercolesterolèmia Familiar Heterozigota

Home de 27 anys amb c-LDL 251 mg/dL



MOTIU DE CONSULTA

Home de 27 anys que va al metge de família perquè, a la revisió d'empresa, li han trobat un c-LDL de 251.



7. Què ha de fer el metge de família a la 1ª visita? Assenyalar la falsa

- a. Explorar antecedents familiars i personals de malaltia cardiovascular
- b. Tractar amb una estatina d'alta potència
- c. Valorar si hi ha altres factors de risc
- d. Descartar una dislipèmia secundària



ANTECEDENTS

▶ FAMILIARS:

- ▶ Mare va patir un IAM als 59 anys.
- ▶ Tiet matern va patir un IAM als 43 anys

▶ PERSONALS:

- ▶ Treballa a Logística a l'aeroport de Barcelona i camina uns 15.000 passos cada dia durant la jornada laboral.
- ▶ Ex-Fumador
- ▶ Hàbits dietètics correctes
- ▶ Sol beure una copa de vi negre al sopar
- ▶ Antecedent d'“arrítmia” fa 3 anys motiu pel que pren diltiazem 240mg.



EXPLORACIÓ

- ▶ Talla 1.79 cm. Pes 78 kg .
- ▶ IMC 24.4 kg/m².
- ▶ Perímetre cintura 92 cm.
- ▶ PA 123/78
- ▶ Arc corneal incomplet
- ▶ No xantomes, ni xantelasmes.



ANALÍTICA

Glucosa	92 mg/dL
Colesterol total	323 mg/dl
Colesterol LDL	251 mg/dL
Colesterol HDL	47 mg/dL
Triglicèrids	125mg/dl
Creatinina	0.65 mg/dL
Filtrat glomerular	>60 mL/min
ALT	41UI/L
GGT	37 UI/L
TSH	3.2mU/L

8. Què s'ha de recomanar al pacient? Assenyalar la certa

- a. No cal derivar-lo doncs el dx d'HF és clar
 - b. Cal derivar perquè te 3 factors de risc HF majors
 - c. Convé tractar amb simvastatina 20mg
 - d. Derivar a la Unitat de Lípids per a confirmar el diagnòstic
-



Taula Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)

	Puntuació
Història familiar	
a) Familiar de 1r grau amb malaltia cardiovascular precoç (< 55 anys en homes i 60 en dones)	1
b) Familiar de 1r grau amb cLDL > P-95 (cLDL > 210 mg/dl)	1
c) Familiar de 1r grau amb xantomes tendinosos o arc corneal	2
d) Menors de 18 anys amb cLDL>P-95 (cLDL > 150 mg/dl)	2
Història personal	
a) El pacient té història de malaltia coronària precoç (< 55 anys en homes i 60 en dones)	2
b) El pacient té història de malaltia cerebrovascular o arterial perifèrica precoç (< 55 anys en homes i 60 en dones)	1
Examen físic	
a) Xantomes tendinosos	6
b) Arc corneal en pacients < 45 anys	4
Dades bioquímiques (cLDL en mg/dl [mmol/l])	
> 330 [8,5]	8
250-329 [6,5-8,4]	5
190-249 [5,0-6,4]	3
155-189 [4,0-4,9]	1
Anàlisi genètica de l'ADN	
a) Mutació funcional en els gens LDLR, APOB o PCSK9	8
8 punts: diagnòstic cert; 6-7: diagnòstic probable; 3-5: diagnòstic possible; < 3: diagnòstic improbable.	

Factors de risc majors en pacients amb HF

- Edat (*Home > 30 anys; Dona > 45 anys o menopausa*)
- Tabaquisme (fumadors actius)
- Història familiar de CI precoç
 - Familiar de 1er grau home (CI abans dels 55 anys)*
 - Familiar de 1er grau dona (CI abans dels 60 anys)*
- cLDL molt alt (>330 mg/dl)
- cHDL baix (<40 mg/dl)
- Hipertensió ($PA \geq 140/90$ mmHg o en tractament)
- Diabetis mellitus
- Lp(a) alta (>50 mg/dl)
- Mutació LDL Tipus 1 al·lel negatiu.

SEGUIMENT

El pacient ha estat derivat a la Unitat de Lípids on se li fa l'estudi genètic i se li prescriu rosuvastatina 10mg i s'assoleix un c-LDL de 151mg/dL .

Es determina lp(a) 154 mg/dL



METABOLISME

Estudi genètic hipercolesterolèmia familiar

Resultats de l'anàlisi amb LIPOCHIP de mutacions relacionades amb hipercolesterolèmia familiar en el gen del receptor d'LDL, en el gen de l'apolipoproteïna B i en el gen PCSK9

Resultat:

**MUTACIÓ EN
HETEROZIGOSI
M126**

Gen:

Receptor d'LDL (exó 3)

**MUTACIÓ TIPUS 1
AL.LEL NUL**

Referència mutacional:

M126

Nom a nivell genètic:

c.313+5G>A

Nom a nivell proteic:

No aplicable

Classe de mutació:

Splicing

Classificació Mutacional:

A

Objectius terapèutics

	Colesterol LDL
Prevenició primària	<100 mg/dL (2.6 mmol/L)
Prevenició secundària o diabetis	<70 mg/dL (1.8 mmol/L)
Nens	<135 mg/dL (3.5 mmol/L)



9. Què més s'ha de fer? Assenyalar la certa

- a. Afegir resines ja que poden disminuir el c-LDL fins a un 20%
- b. Afegir ezetimibe ja que pot reduir el c-LDL un 30%
- c. Afegir llevat d'arròs vermell per potenciar l'estatina
- d. Calcular l'índex DLCN a tots els familiars de 1er grau i, si dx probable, fer l'estudi genètic.



Fàrmac o complement alimentari	Reducció c-LDL
Resines	5-20%
Fibrats	0-15%
Estatines	20-55%
Ezetimibe	12-20%
Inhibidors PCSK9	60%
Omega 3	0-5%
Esterols vegetals	10%
Llevat d'arròs vermell	20-30%



Initial drug monotherapy



Two-drug Combination



Three-drug Combination



Complex-therapy Combination

High-intensity Statin Therapy (>50% LDL-C reduction)
Rosuvastatin or atorvastatin

If LDL-C above goal after 3 months of therapy and patient is adherent,
proceed to two-drug combination

Rosuvastatin or Atorvastatin

+

Ezetimibe

If LDL-C above goal after 3 months of therapy and patient is adherent,
proceed to three-drug combination

Rosuvastatin or Atorvastatin

+

Ezetimibe

+

PCSK9 inhibitors

Rosuvastatin or Atorvastatin

+

Ezetimibe

+

Colesevelam or other
bile acid sequestrant

Rosuvastatin or Atorvastatin

+

Ezetimibe

+

Niacin*

If LDL-C above goal after 3 months of therapy and patient is adherent,
proceed to complex-therapy combination

Consider four-drug combination† and LDL Apheresis

Indicacions de tractament amb inhibidors PCSK9

HFHe Prevenió primària

HFHe + 0-1 factors de risc
cLDL > 160 mg/dl

HFHe + 2 factors de risc
cLDL > 130 mg/dl

HFHe + diabetis tipus 1 o 2
cLDL > 130 mg/dl

HFHe + aterosclerosi subclínica (plaques ateromatoses a caròtides, coronàries...)
cLDL > 130 mg/dl

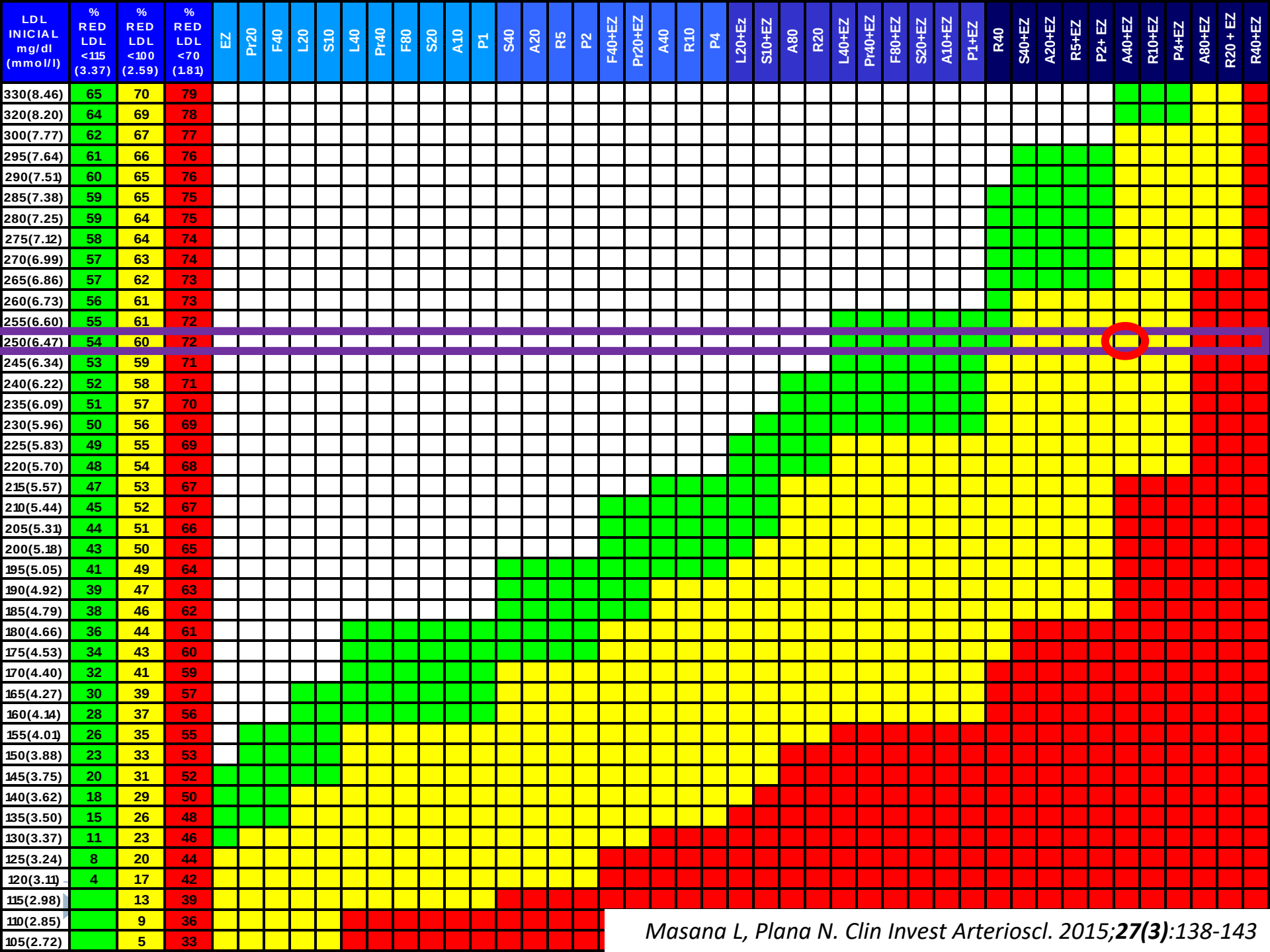
HFHe + diabetis tipus 1 o 2 + (aterosclerosi subclínica [plaques ateromatoses a caròtides, coronàries...] o 2 factors de risc)
cLDL > 100 mg/dl

FACTORS DE RISC:

- Home > 40 anys; dona > 45 anys.
- Antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç
- Lp(a) > 50 mg/dl
- HDL < 40 i TG > 200
- Hipertensió
- Tabaquisme
- FGe (MDRD) < 60 ml/min/1,74 m²
- Síndrome metabòlica; obesitat; prediabetis.

Gràcies





Classificació de les teràpies hipolipemiants segons la intensitat de reducció del c-LDL.

Tractament de baixa intensitat ↓ cLDL (<30%)	Tractament de Moderada intensitat ↓ cLDL (30-49%)	Tractament d'alta intensitat ↓ cLDL (50-60%)	Tractament de molt alta intensitat ↓ cLDL (>60%)
Simvastatina 10 mg	Atorvastatina 10-20 mg	Atorvastatina 40-80 mg	Atorvastatina 40-80 mg + Ezetimiba 10 mg
Pravastatina 10-20 mg	Rosuvastatina 5-10 mg	Rosuvastatina 20-40 mg	
Lovastatina 10-20 mg	Simvastatina 20-40 mg	Simvastatina 20-40 mg + Ezetimiba 10 mg	Rosuvastatina 20-40 mg + Ezetimiba 10 mg
Fluvastatina 40 mg	Pravastatina 40mg	Pravastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg	
Pitavastatina 1 mg	Lovastatina 40mg	Lovastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg	
Ezetimiba 10 mg	Fluvastatina XL 80 mg	Fluvastatina 80 mg + Ezetimiba 10 mg	
	Pitavastatina 2 mg	Pitavastatina 2-4 mg + Ezetimiba 10 mg	
	Simvastatina 10 mg + Ezetimiba 10 mg	Atorvastatina 10-20 mg + Ezetimiba 10 mg	
	Pravastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg	Rosuvastatin 5-10 mg + Ezetimiba 10 mg	
	Lovastatina 20 mg + Ezetimiba 10 mg		
	Fluvastatina 40 mg + Ezetimiba 10 mg		
	Pitavastatina 1 mg + Ezetimiba 10 mg		

Indicacions de tractament amb inhibidors PCSK9

HFHe Prevenció primària	HFHe + 0-1 factors de risc cLDL > 160 mg/dl
	HFHe + 2 factors de risc cLDL > 130 mg/dl
	HFHe + diabetis tipus 1 o 2 cLDL > 130 mg/dl
	HFHe + aterosclerosi subclínica (plaques ateromatoses a caròtides, coronàries...) cLDL > 130 mg/dl
	HFHe + diabetis tipus 1 o 2 + (aterosclerosi subclínica [plaques ateromatoses a caròtides, coronàries...] o 2 factors de risc) cLDL > 100 mg/dl
HFHe Prevenció secundària	HFHe + malaltia vascular ateromatosa* cLDL > 100 mg/dl
Hipercolesterolèmia no familiar o dislipidèmia mixta Prevenció secundària	Malaltia vascular ateromatosa [#] crònica i estable cLDL > 130mg/dl
	Malaltia vascular ateromatosa [#] crònica i estable + diabetis 1 o 2 o 2 factors de risc addicionals cLDL > 100 mg/dl
	Malaltia coronària isquèmica severa i/o inestable ^{##} cLDL > 100 mg/dl

[#]malaltia vascular ateromatosa: cardiopatia isquèmica, ictus isquèmic, malaltia vascular perifèrica

^{##} Malaltia coronària isquèmica severa i/o inestable: síndrome coronària aguda (SCA): primer any o inestable amb clínica recidivant o malaltia de tres vasos o de tronc comú

Taala Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)

Criteria	Points
1) Family history	
First-degree relative with known premature (men: <55 years; women: <60 years) coronary or vascular disease, or	
First-degree relative with known LDL-C above the 95th percentile	1
First-degree relative with tendinous xanthomata and/or arcus cornealis, or	
children <18 years of age with LDL-C above the 95th percentile (see 9.1.2.3)	2
2) Clinical history	
Patient with premature (men: <55 years; women: <60 years) coronary artery disease	2
Patient with premature (men: <55 years; women: <60 years) cerebral or peripheral vascular disease	1
3) Physical examination*	
Tendinous xanthomata	6
Arcus cornealis before age 45 years	4
4) LDL-C levels	
LDL-C $\geq$ 8.5 mmol/L (325 mg/dL)	8
LDL-C 6.5–8.4 mmol/L (251–325 mg/dL)	5
LDL-C 5.0–6.4 mmol/L (191–250 mg/dL)	3
LDL-C 4.0–4.9 mmol/L (155–190 mg/dL)	1
5) DNA analysis	
Functional mutation in the LDLR, apoB or PCSK9 gene	8

Choose only one score per group, the highest applicable
Diagnosis (diagnosis is based on the total number of points obtained)

A 'definite' FH diagnosis requires >8 points

A 'probable' FH diagnosis requires 6–8 points

A 'possible' FH diagnosis requires 3–5 points

Atherosclerosis 253 (2016) 281–344

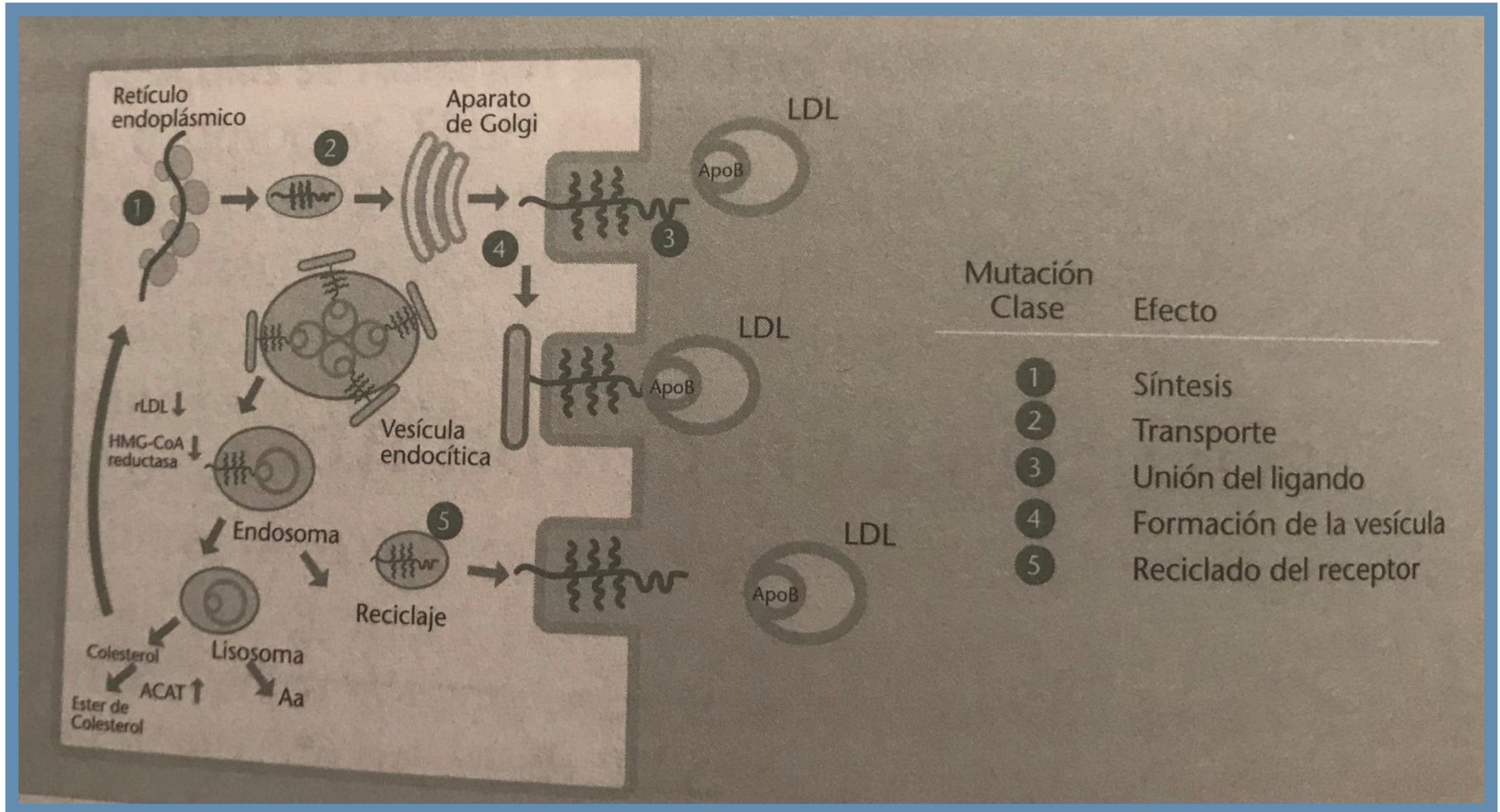
J.C. Defesche, P.J. Lansberg, M.A. Umans-Eckenhausen, J.J. Kastelein, Advanced method for the identification of patients with inherited hypercholesterolemia, *Semin Vasc Med* 4 (2004) 59–65.

TIPUS DE MUTACIONS

- Mutacions en el gen del receptor de LDL (>95%)
 - **Tipus 1: al·lel nul. Afecta a la síntesi del receptor de LDL**
 - Tipus 2. Afecta al transport del receptor de LDL a la superfície de la cèl·lula
 - Tipus 3. Afecta a la unió de l'apo B 100 al receptor de LDL
 - Tipus 4. Afecta a la internalització del receptor de LDL
 - Tipus 5. Afecta al reciclatge intracel·lular del receptor de LDL
- Mutacions en el gen de l'apolipoproteïna B (2-5%) :
 - ApoB-100 defectuosa
- Mutacions de PCSK9 (<1%)
- Mutacions de LDLRAP1 (<1%)



Classificació de les mutacions del gen del receptor de LDL



Pacient amb intolerància a estatines

Home de 53 anys que consulta per miàlgies



Concepte

“Intolerància a estatines”

“Incapacitat per a tolerar almenys 1 estatina a la dosi diària d’inici i una altra estatina a qualsevol dosi”

ClinicalTrials.gov identifier: NCT01709513



ANTECEDENTS

- ▶ **FAMILIARS:**

- Mare amb ictus als 64 anys

- ▶ **PERSONALS:**

- ▶ Treballa de cambrer en un restaurant a la platja
- ▶ Fumador
- ▶ Hàbits dietètics millorables
- ▶ Beu uns 30g d'alcohol al dia
- ▶ Va patir un IAM fa 3 anys



EXPLORACIÓ

- ▶ Talla 1.67 cm. Pes 79.8 kg .
- ▶ IMC 28.6 kg/m².
- ▶ Perímetre cintura 94cm.
- ▶ PA 137/78



ANALÍTICA

Glucosa	98 mg/dL
Colesterol total	210 mg/dl
Colesterol LDL	131 mg/dL
Colesterol HDL	45 mg/dL
Triglicèrids	170 mg/dl
Creatinina	0.61 mg/dL
Filtrat glomerular	>60 mL/min
ALT	32 UI/L
GGT	42 UI/L
TSH	3.2mU/L

TRACTAMENT

- ▶ Àcid acetilsal.licílic 100mg
- ▶ Bisoprolol 2.5mg
- ▶ Simvastatina 40mg



MOTIU DE CONSULTA

Fa uns 2 mesos que té molesties a l'esquena i a les cames i , fa 3 setmanes que ha deixat de prendre la simvastatina doncs la seva dona ha llegit en una revista que dona problemes musculars.

S'ha decidit a venir a la consulta perquè segueix tinguent molesties i està preocupat.



10. Amb les dades que coneixem, creu que pot ser una intoleràcia a la simvastatina? Assenyalar la correcta.

- a. No, ja que després de deixar l'estatina, encara té miàlgies.
- b. No, unes miàlgies que comencen quan el pacient porta més d'un any prenent estatines, ho fa molt improbable.
- c. Sí. Quan les miàlgies són simètriques és pràcticament segur que seran per l'estatina.
- d. Sí. Quan s'estàn prenent estatines i apareixen miàlgies, el més probable és que sigui una intolerància a estatines.



FACTORES QUE ORIENTAN A MIOPATÍA POR ESTATINAS

HISTORIA:

- Dolor o debilidad simétrico en grupos musculares proximales
- Síntomas que empeoran con el ejercicio.
- Síntomas que se resuelven en 2 semanas tras la retirada de estatinas y reaparecen a las 2 semanas del cambio de estatina

EXAMEN FÍSICO:

- Dolor muscular difuso, proximal
- Leve hiporreflexia
- Sentido posicional y vibratorio normal

LABORATORIO:

- CPK, TSH, VSG , PCR y vitamina D normales



REEVALUAR OBJETIVOS DE TERAPIA HIPOLIPEMIANTE



SUSPENDER ESTATINA

(si bajo riesgo)
Dieta y Ejercicio Físico



SUSPENDER ESTATINA 6

SEMANAS (alto riesgo)
± coenzima Q10



SINTOMAS
DESAPARECEN

Probar otra estatina



SINTOMAS
PERSISTEN

Referir al paciente

FACTORES QUE ORIENTAN A OTROS DIAGNÓSTICOS

HISTORIA

- Dolor o debilidad asimétrico o afectación a grupos musculares distales. Síntomas continuos
- Síntomas que continúan a las 2 semanas tras la retirada de estatina.

EXAMEN FÍSICO

- Debilidad muscular focal o asimétrica
- Hiperreflexia
- Sentido posicional y vibratorio alterado.

LABORATORIO

- CPK ↑; TSH ↑; VSG ↑y/o vitamina D ↓



REFERIR AL PACIENTE PARA COMPLETAR ESTUDIO SI LA
EVALUACIÓN SUGIERE UNA ENFERMEDAD
NEUROMUSCULAR O REUMATOLÓGICA



Statin-associated Muscle Symptom Clinical Index (SAMS)

Patró de distribució regional	
- Dolors simètrics a flexors malucs/cuixes	3
- Dolors simètrics als panxells cames	2
- Dolors simètrics zona proximal tren superior	2
- Dolors asimètrics, inespecífics, intermitents	1
Patró temporal	
- Inici de símptomes < 4 setmanes de l'inici estatina	3
- Inici de símptomes entre 4-12 setmanes de l'inici estatina	2
- Inici de símptomes > 12 setmanes de l'inici estatina	1
Resposta a la retirada	
- Millora al retirar l'estatina en < 2 setmanes	2
- Millorar al retirar l'estatina en 2-4 setmanes	1
- No millora al retirar l'estatina en > 4 setmanes	0
Resposta a la reintroducció de l'estatina	
- Aparició dels mateixos símptomes en < 4 setmanes	3
- Aparició dels mateixos símptomes a les 4-12 setmanes	1
Puntuació miàlgies per estatines (puntuació total):	
Probable	9-11
Possible	7-8
Improbable	<7

II. Quins factors predisposen a la intolerància a estatines?

Assenyalar la falsa

- a. La diabetis
- b. El dèficit de vitamina D
- c. La hipocalcèmia
- d. L'alcoholisme



Factors de risc per intolerància a estatines

Característiques del pacient:

- Edat >80 anys
- Sexe femení
- IMC baix i fragilitat
- Origen asiàtic (per rosuvastatina)
- Consum de suc d'aranja
- Activitat física excessiva
- Història de miopatia o d'elevació CPK en tractaments amb altres hipolipemiants
- Rampes inexplicables
- Problemes de dolor crònic
- Història familiar de miopatia o de miopatia induïda per estatines

Genètica

Polimorfismes dels isoenzims CYP o en els gens dels transportadors de fàrmacs com l'anió transportador del membre de la família 1B1 (SLCO1B1)

Factors de risc per intolerància a estatines

Condicions de comorbiditat

- Hipotiroïdisme
- Malaltia renal crònica
- Diabetis mellitus
- Alcoholisme
- Obesitat
- Malaltia hepàtica
- Cirurgia major o període peroperatori
- Infeccions intercurrents
- Malalties musculars (ex. Malaltia de McArdle, deficiència de mioadenilat deaminasa)
- Dèficit de vitamina D

Medicaments

- Ús de medicaments que interaccionen amb les estatines
- Ús d'antidepressius i antipsicòtics
- Ús de drogues prohibides
- Dosis altes d'estatines

12. Quines són les primeres opcions terapèutiques quan s'ha diagnosticat d'intolerància a estatines? Assenyalar la falsa

- a. Escollir una estatina de vida mitja llarga , com pravastatina, i administrar-la a dies alterns.
 - b. Provar amb una altra estatina de farmacocinètica totalment diferent.
 - c. Prescriure nutracèutics
 - d. Prescriure ezetimibe
-



ESTATINES

	LOVA	SIMVA	PRAVA	FLUVA	ATORVA	PITA	ROSU
Dosi habitual (mg/dia)	20-40	10-40	20-40	20-80	10-80	0,2-0,4	5-20
Excrecció urinària %	10	13	20	5	<2	15	10
Metabolisme	CYP3A4	CYP3A4	Sulfatació	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C8CYP2C9	CYP2C9CYP2C19
T1/2 (h)	1-4	2-3	1,3-2,8	0,5-2,3	15-30	12	19
Lipofília	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No

Opcions terapèutiques si intolerància a estatines

- Canviar a una estatina amb farmacocinètica diferent.
- Escollir una estatina de vida mitja llarga (atorvastatina o rosuvastatina) i donar-la a dies alterns.
- Millorar l'estil de vida: dieta saludable, normopès, no fumar i fer exercici.
- Prescriure altres fàrmacs: ezetimibe, inhibidors PCSK9, resines...
- Valorar l'ús de nutracèutics



Fins aquí



Diagnòstics diferencials de toxicitat muscular per estatines

DIAGNÒSTICO	CARACTERÍSTICAS	DIAGNÒSTICO	CARACTERÍSTICAS
MIOPATÍA RELACIONADA CON EL ALCOHOL	Historia de consumo crónico de alcohol y evidencia de daño hepático asociado; caracterizado por debilidad; los síntomas mejoran en las 6 semanas posteriores de abandonar el consumo de alcohol	MIOPATÍA POR OTROS FÁRMACOS	Dolor muscular relacionado con la administración de determinados fármacos como los bifosfonatos, vitamina E o retrovir (zidovudina)
ARTRITIS (artritis inflamatoria o degenerativa)	Dolor articular pudiendo existir derrame articular; la musculatura periarticular puede estar debilitada, pero no dolorida; radiografía compatible.	MIELOPATÍA, ESTENOSIS ESPINAL	Dolor prominente en espalda, hiperreflexia (mielopatía cervical); reducción de capacidad propioceptiva y vibratoria; respuesta expensora plantar.
ENFERMEDAD TEJIDO CONECTIVO (LES, A. reumatoide, Sdre. Sjögren, polimialgia reumática)	Evidencia de enfermedad inflamatoria sistémica; serología positiva; elevación de VSG o PCR; entesopatía o artropatía	MIOSITIS (Polimiositis, dermatomiositis, miositis cuerpos de inclusión)	Serologías inflamatorias positivas; elevación de CPK que persiste a pesar de retirada de estatinas; biopsia muscular muestra datos de inflamación o inclusión; la miositis puede ser primaria o desencadenada por el uso de estatinas.
ALTERACIONES ELECTROLÍTICAS (hipocalcemia e hipomagnesemia 2ª a diuréticos)	Calambres, fatiga y debilidad; alteraciones iónicas en análisis	NEUROPATÍA PERIFÉRICA (Neuropatía secundaria a diabetes, idiopática, esclerosis espinal, déficit de vitamina B12)	Parestesias y alteración en la sensibilidad con debilidad muscular; electromiograma anormal (velocidad de conducción nerviosa)
ALTERACIONES ENDOCRINAS (Enf. de Addison, acromegalia, sdre. Cushing, hipoparatiroidismo, hipo e hipertiroidismo)	Alteraciones físicas y en test endocrinológicos (dependiente de enfermedad basal)	ENFERMEDAD VASCULAR PERIFÉRICA	Índice tobillo – brazo anormal. Alteración en los pulsos periféricos; dolor y debilidad muscular habitualmente más asimétrico que en la miopatía inducida por estatinas
FIBROMIALGIA	Puntos dolorosos; dolor generalizado; síntomas de al menos 3 meses y no relacionados con el inicio de estatina	ATROFIA NEUROMUSCULAR PROGRESIVA (Esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Charcot – Marie – Tooth, esclerosis múltiple, atrofia espinal muscular)	Debilidad progresiva con alteraciones neurológicas asociadas; en el caso de la esclerosis lateral amiotrófica puede observarse elevación de CPK
SÍNDROME GUILLAIN - BARRE	Debilidad periférica progresiva sin elevación de CPK; no relacionada con la administración de estatina	DÉFICIT DE VITAMINA D	Dolor óseo difuso y debilidad que acompaña al dolor muscular; dolor a la palpación esternal.
MIOPATÍAS METABÓLICAS (Déficit de carnitina palmitoiltransferasa II, enfermedad de Mc Ardle, miopatías mitocondriales)	Síntomas crónicos o rabdomiolisis recurrentes no relacionadas no relacionados con exposición a estatinas, elevación de TG-s en deficiencia de CPT II, biopsia muscular y consumo de O2 anormales.		

RECOMENDACIONES NATIONAL LIPID ASSOCIATION	RECOMENDACIONES ESC / EAS (European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society)
PACIENTES CON SÍNTOMAS MUSCULARES Y/O ELEVACIÓN ASINTOMÁTICA DE CPK Descartar otras etiologías (incluyendo aumento de actividad física, accidente, hipotiroidismo, infecciones, consumo de alcohol o abuso de drogas y/o enfermedades reumatológicas o musculares) Monitorización de CPK: - Determinar CPK ante síntomas musculares no explicables - CPK basal en pacientes de alto riesgo (opcional en el resto) - No es necesario la evaluación rutinaria de CPK Discontinuación de estatina ante síntomas musculares no tolerables con o sin elevación de CPK - Una vez que los síntomas se resuelven, reintroducir el tratamiento con estatina (la misma u otra) Si los síntomas musculares son tolerables y CPK < 10 LMN continuar el tratamiento con estatina o menor dosis Discontinuar la estatina y reconsiderar riesgos/beneficios si: - CPK > 10 LMN (incluso con síntomas tolerables) - CPK > 10.000 IU/l - Empeoramiento de creatinina sérica y/o necesidad de hidratación intravenosa	DETERMINACIÓN DE CPK: A) Antes de iniciar el tratamiento: - Debe determinarse el nivel de CPK basal. - Si los valores basales de CK son > 5 veces el LMN, no debe iniciarse el tratamiento; volver a revisar posteriormente B) Durante el seguimiento: - No es necesario dar seguimiento sistemático a la concentración de CPK - Revisar la concentración de CPK si el paciente sufre mialgia ** Estar más alerta sobre miopatías y elevación de la CPK en pacientes con riesgo (edad avanzada, tratamiento concomitante que pueda interferir, polimedicación, enfermedad renal o hepática) RECOMENDACIONES ANTE UNA ELEVACIÓN DE CPK: a) Si > 5 veces el LMN: Suspender el tratamiento, revisar la función renal y determinar la CPK cada 2 semanas. Considerar la posibilidad de un incremento transitorio de la CPK por otras causas, como el esfuerzo muscular. Considerar otras causas secundarias para la miopatía si la CPK continúa elevada b) Si ≤ 5 veces el LMN: Si no hay síntomas musculares, mantener el tratamiento con estatinas (alertar al paciente para que comunique la presentación de síntomas; considerar revisiones posteriores de la CK). En caso de síntomas musculares, determinar regularmente los síntomas y las concentraciones de CK

Tabla 19. Recomendaciones propuestas por NLA y ESC/EAS para la detección y manejo de toxicidad muscular por estatinas

(Modificado de Rev Esp Cardiol 2011;64:1168.e1 y J Am Coll Cardiol 2007;49:1753-62.)^{158,157}

Interaccions farmacològiques

Home de 67 anys polimedicat



ANTECEDENTS

▶ FAMILIARS:

- Pare hipertens i mare diabètica.
- Sense antecedents familiars de malaltia cardiovascular precoç.

▶ PERSONALS:

- ▶ Hipertensió arterial.
- ▶ Fibril·lació auricular.
- ▶ Hipercolesterolèmia.
- ▶ Diabetis mellitus.
- ▶ Asma.



TRACTAMENT

- ▶ Bisoprolol 2,5 0-0-1
- ▶ Aldocumar segons pauta.
- ▶ Amiodarona 200 1-0-0
- ▶ Enalapril 10 mg 1-0-1
- ▶ Metformina 1-0-1
- ▶ Simvastatina 20 0-0-1
- ▶ Fluticasona/salmeterol inhalat.
- ▶ Salbutamol ocasional.
- ▶ Paracetamol ocasional.



ANALÍTICA

Colesterol total 222 mg/dl.

Triglicèrids 235 mg/dl.

Colesterol-HDL 38 mg/dl.

Colesterol-LDL 137 mg/dl.

Glucosa 118 mg/dl.

HbA_{1c} 7,2.

FG > 60 ml/min/1,73 m²

Perfil hepàtic complet normal

TSH 3 mU/l

Albúmina / Creatinina: normal



Augmenten a
simvastatina 40 mg/d



**13. Augmenten simvastatina a 40 mg/d.
Quines interaccions podem donar-se amb la resta del tractament ?**

- a. Amb amiodarona i bisoprolol.
- b. Amb amiodarona i aldocumar.
- c. Amb amiodarona i enalapril.
- d. Amb amiodarona i metformina.



Riesgo de interacción entre estatinas y otros fármacos

Fármaco	ATORVASTATINA	FLUVASTATINA	LOVASTATINA	PITAVASTATINA	PRAVASTATINA	SIMVASTATINA	ROSUVASTATINA
Ac. fusídico						> 20 mg	
Amiodarona						> 20 mg	
Amlodipino							
Bezafibrato							
Carbamazepina							
Ciclosporina							
Cilostazol							
Colchicina							
Danazol							
Digoxina							
Diltiazem						> 10 mg	
Efavirenz							
Eritromicina y otros							
Fenofibrato							
Fluvoxamina							
Gemfibrozilo							
Hierba de San Juan							
Ketoconazol y otros							
Niacina (< 500 mg/día)						> 10 mg	
Ranolazina						> 20 mg	
Risperidona							
Rifampicina							
Ritonavir y otros							
Verapamilo						> 10 mg	
Warfarina							
Zumo de pomelo							

Pascual V, Morales-Olivas F. Relevancia clínica de las interacciones 2012.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>

ESTATINES

	LOVA	SIMVA	PRAVA	FLUVA	ATORVA	PITA	ROSU
Dosi habitual (mg/dia)	20-40	10-40	20-40	20-80	10-80	0,2-0,4	5-20
Excrecció urinària %	10	13	20	5	<2	15	10
Metabolisme	CYP3A4	CYP3A4	Sulfatació	CYP2C9	CYP3A4	CYP2C8C YP2C9	CYP2C9 CYP2C19
T1/2 (h)	1-4	2-3	1,3-2,8	0,5-2,3	15-30	12	19
Lipofília	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No

Common P-gp Substrates, Inhibitors, and Inducers Associated With the CYP450 Enzymes Affecting Statin Metabolism

Enzyme	Statin Substrates	Inhibitors	Inducers
CYP2C9	Fluvastatin, rosuvastatin (also CYP2C19, minor)	Amiodarone, capecitabine, etravirine, fluconazole, fluvoxamine, fluvastatin, ketoconazole, metronidazole, miconazole, oxandrolone, sulfamethoxazole/trimethoprim, voriconazole, zafirlukast	Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, rifampin
CYP3A4	Atorvastatin, lovastatin, simvastatin	Amiodarone, amlodipine, aprepitant, atorvastatin, bicalutamide, cilostazol, cimetidine, ciprofloxacin, clarithromycin, conivaptan, cyclosporine, diltiazem, erythromycin, fluconazole, fluoxetine, fluvoxamine, grapefruit juice, imatinib, isoniazid, itraconazole, ketoconazole, mibefradil, midazolam, nefazodone, nilotinib, posaconazole, protease inhibitors, ranolazine, sertraline, tacrolimus, telithromycin, ticagrelor, tricyclic antidepressants, verapamil, voriconazole	Aprepitant, bosentan, carbamazepine, cyclophosphamide, corticosteroids, efavirenz, modafinil, nafcillin, nevirapine, phenytoin, pioglitazone, phenobarbital, rifampin, St. John's wort
P-gp	Atorvastatin, lovastatin, pitavastatin, simvastatin	Amiodarone, atorvastatin, azithromycin, captopril, carvedilol, cimetidine, clarithromycin, colchicine, conivaptan, cyclosporine, diltiazem, dipyridamole, dronedarone, erythromycin, felodipine, grapefruit juice, itraconazole, ketoconazole, lovastatin, mefloquine, nifedipine, omeprazole, protease inhibitors, quinidine, ranolazine, reserpine, sertraline, simvastatin, tacrolimus, verapamil	Carbamazepine, phenytoin, rifampin, St. John's wort
OATP1B1	Atorvastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin	Carbamazepine, clarithromycin, cyclosporine, erythromycin, gemfibrozil, protease inhibitors, roxithromycin, rifampin, sildenafil, sacubitril, telithromycin	Unknown
OATP1B3	Fluvastatin, pravastatin, rosuvastatin	Clarithromycin, cyclosporine, erythromycin, rifampin, roxithromycin, rifampin, sacubitril, telithromycin	Unknown

CYP indicates cytochrome P; OATP, organic anion-transporting polypeptide; and P-gp, permeability glycoprotein.

Fibrates

Fenofibrate:

any statin, but monitor for myopathy

Gemfibrozil:

Rosuvastatin ≤ 10 mg/day

Cyclosporine

Pravastatin ≤ 20 mg/day, Fluvastatin ≤ 20 mg/day, Rosuvastatin ≤ 5 mg/day

Antifungals (-azole)

Pravastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin any dose

Fluvastatin ≤ 20 mg/day, Atorvastatin ≤ 20 mg/day

Macrolide antibiotics

Fluvastatin, Rosuvastatin any dose

Pitavastatin ≤ 1 mg/day, Atorvastatin ≤ 20 mg/day, Pravastatin ≤ 40 mg/day

Amiodarone

Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin any dose

Simvastatin ≤ 20 mg/day, Lovastatin ≤ 40 mg/day

Calcium antagonists

Verapamil and diltiazem:

Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin, Atorvastatin any dose

Simvastatin ≤ 10 mg/day, Lovastatin ≤ 20 mg/day

Amlodipine:

Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin, Lovastatin, Atorvastatin any dose

Simvastatin ≤ 20 mg/day

14. Respecte a la interacció amb els anticoagulants orals és cert que:

- a. Rosuvastatina té interaccions amb els anticoagulants i no està recomanada.
- b. Si fos possible es tindria que evita la associació estatina-anticoagulants orals.
- c. Si donem warfarina a un pacient ja en tractament amb simvastatina aquesta es tindria que canviar per altre estatina.
- d. Si es tingués que donar un fibrat, gemfibrozilo està absolutament contraindicat però fenofibrat és totalment segur.



TRACTAMENT HIPOLIPEMIANT I ANTICOAGULACIÓ

Qüestions que s'han de considerar

- La administració conjunta de estatines i anticoagulants orals es possible, però es fera sempre vigilant els valors de INR abans i després de l'administració de la estatina.
- La administració conjunta de **fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina o simvastatina** amb anticoagulants orals pot incrementar el risc de hemorràgia.
- **Pravastatina, atorvastatina i pitavastatina** semblen les més segures per combinar amb els anticoagulants orals.
- Els fibrats potencien la acció dels anticoagulants. No es recomanen , però si s'hagués de tractar, es recomana reduir la dosis a 1/3 la dosis del anticoagulant al iniciar el fibrat i ajustar dosis segons INR.

I els anticoagulants directes (ACOD) ?

No clinically significant drug interactions have been reported or are anticipated with statins and the novel anticoagulants dabigatran, apixaban, rivaroxaban, and edoxaban.

Recommendations for Management of Clinically Significant Drug-Drug Interactions With Statins and Select Agents Used in Patients With Cardiovascular Disease

A Scientific Statement From the American Heart Association

Wiggins B et al. Circulation. 2016;134:e468–e495. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000456



15. Sobre la rabdomiòlisis, que és la reacció adversa més greu, és cert que:

- a. Apareix quasi exclusivament quan hi ha factors predisponents
- b. És més freqüent en homes joves .
- c. És més freqüent quan s'associen estatines i resines.
- d. No depèn de la dosi d'estatina .



Prevenció primària en pacient de risc intermedi

Home de 53 anys, no es controla mai.
Acudeix per que li han trobat a 170/98 de pressió arterial.



ANTECEDENTS

- ▶ FAMILIARS:

- ▶ Mare amb cardiopatia isquèmica als 64 anys.

- ▶ PERSONALS:

- ▶ Treball administratiu sedentari. Va caminant a la feina uns 10 ' d'anada i 10' de tornada. El cap de setmana surt a passejar però no regularment.
- ▶ Fumador
- ▶ Hàbits dietètics amb excés de greixos saturats.
- ▶ Durant la setmana no beu però el cap de setmana consumeix uns 20 grams d'alcohol/d.



ANALÍTICA

Glucosa 98 mg/dl

Triglicèrids 145 mg/dl

Colesterol Total 242 mg/dl

C-HDL 52 mg/dl

C-LDL 161 mg/dl

Creatinina, FG, GOT/GPT i GGT normal.



Hombres sin diabetes

No Fumadores

Fumadores

Presión arterial sistólica / diastólica (mm Hg)

mmol/L	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,1	≥7,2
≥160/100	5	8	10	13	15
140-159/90-99	4	7	9	12	14
130-139/85-89	3	6	7	9	11
120-129/80-84	3	5	5	7	8
<120/80	3	5	5	7	8

Edad
65-74

mmol/L	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,1	≥7,2
≥160/100	7	13	15	20	23
140-159/90-99	7	12	14	19	21
130-139/85-89	5	10	11	15	17
120-129/80-84	4	7	9	12	14
<120/80	4	7	9	12	13

Edad
55-64

mmol/L	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,1	≥7,2
≥160/100	3	5	6	8	10
140-159/90-99	3	5	6	8	9
130-139/85-89	2	4	5	6	7
120-129/80-84	2	3	4	5	5
<120/80	2	3	4	5	5

mmol/L	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,1	≥7,2
≥160/100	5	8	10	13	15
140-159/90-99	4	8	9	12	14
130-139/85-89	4	6	7	10	11
120-129/80-84	3	5	6	8	9
<120/80	3	5	6	8	9

Edad
45-54

mmol/L	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,1	≥7,2
≥160/100	2	3	4	5	6
140-159/90-99	2	3	4	5	6
130-139/85-89	2	3	3	4	5
120-129/80-84	1	2	2	3	4
<120/80	1	2	2	3	4

mmol/L	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,1	≥7,2
≥160/100	3	5	6	9	10
140-159/90-99	3	5	6	8	9
130-139/85-89	2	4	5	6	7
120-129/80-84	2	3	4	5	6
<120/80	2	3	4	5	6

Edad
35-44

mmol/L	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,1	≥7,2
≥160/100	1	2	3	4	4
140-159/90-99	1	2	3	3	4
130-139/85-89	1	2	2	3	3
120-129/80-84	1	2	2	2	2
<120/80	1	2	2	2	2

mmol/L	<4,1	4,1-5,1	5,2-6,1	6,2-7,1	≥7,2
≥160/100	2	4	4	6	6
140-159/90-99	2	3	4	5	6
130-139/85-89	2	3	3	4	5
120-129/80-84	1	2	3	3	4
<120/80	1	2	3	3	4

mg/dL

mg/dL

Colesterol

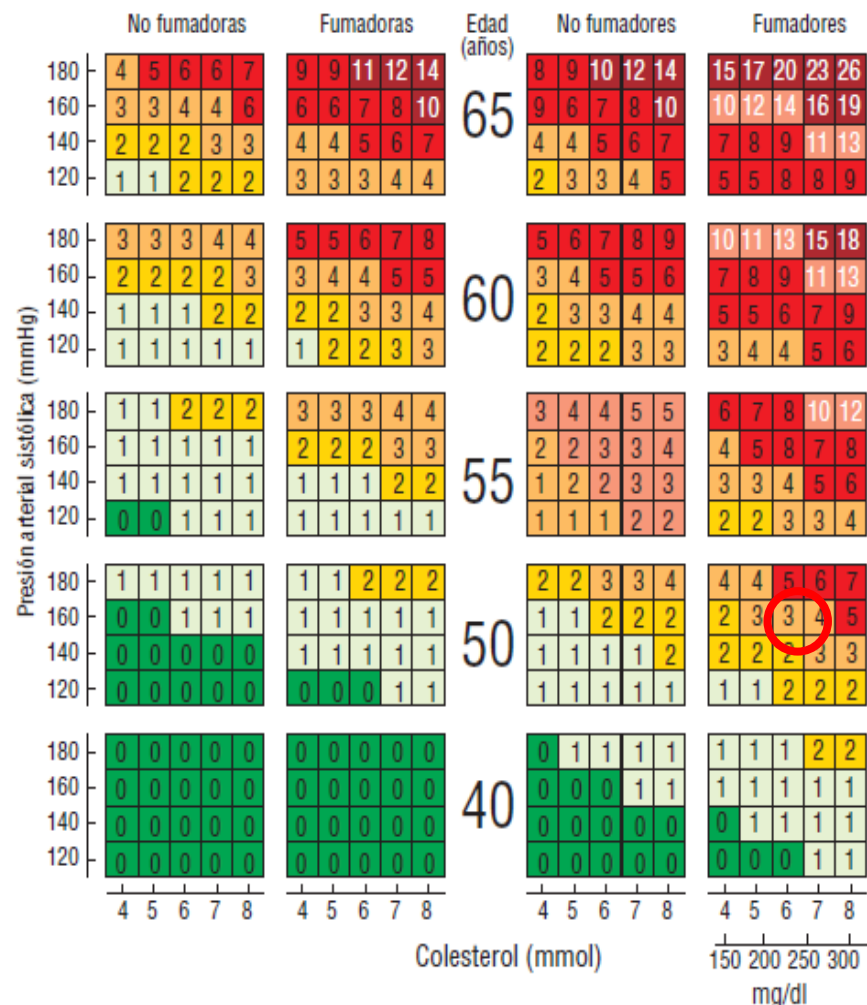
Colesterol

Riesgo a 10 años	
Muy alto	≥ 15%
Alto	10-14%
Moderado	5-9%
Bajo	<5%

Si el colesterol HDL <35 mg/dL: riesgo real ≈ riesgo x 1,5
Si el colesterol HDL ≥60 mg/dL: riesgo real ≈ riesgo x 0,5

Mujeres

Varones



≥ 15%
10-14%
5-9%
3-4%
2%
1%
< 1%

16. Amb les dades que coneixem i si féssim servir la guia de l'ICS. Tractaríem ja a aquest pacient amb estatines? Assenyala la correcta.

- a. No, perquè no té el risc alt.
- b. Sí, per la PA 164/92 mmHg.
- c. Sí, per l'antecedent familiar de cardiopatia isquèmica precoç.
- d. No, perquè falten dades com la microalbuminúria, HVI, ITB alterat,



	Tractament		Dosi adult	GR
RC (REGICOR)** $\geq 10\%$	Simvastatina		20-40 mg/d	A
Circumstàncies especials				
1. RC 7-10% + cLDL > 190 mg/dL RC 7-10%** + alguna de les situacions clíniques següents: DM > 8 anys d'evolució o mal control habitual (HbA1c > 9%) o microalbuminúria	Simvastatina		20-40 mg/d vo	D
2. ITB < 0,9 (assimptomàtic)	Simvastatina		20-40 mg/d vo	B
3. IRC estadi 3b, 4, 5 (pacients de 50-75 anys)***		Simvastatina o Atorvastatina	10-20 mg/d vo 10-20 mg/d	A A
4. RC 7-10%** + FR no previstos a REGICOR (antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç, calci coronari anormal, PCR ultrasensible elevada)		Són situacions clíniques en què es pot infraestimar el risc calculat amb la taula i caldria valorar individualment la decisió de tractar (GR D).		



*La hipercolesterolèmia familiar, la hiperlipèmia familiar combinada i la disbetalipoproteinèmia tenen un abordatge diferent.

**Valors de cLDL entre 100 i 130 ja poden ser tributaris de tractament farmacològic, depenent del risc coronari obtingut a les taules REGICOR.

***Iniciar estatines amb dosi baixes i titular segons tolerabilitat i resposta terapèutica

17. Respecte a aquest pacient amb risc intermedi o moderat és cert que:

- a. Pel sol fet de tenir una HTA de grau 2 ja té un risc intermedi
- b. Es defineix risc intermedi: SCORE $\geq 3\%$ y $< 5\%$ /REGICOR 7-9%
- c. Factors metabòlics com l'augment de apoB, lipoproteïna (a) o proteïna C reactiva de alta sensibilitat (hs-CRP) no millorarien la classificació del risc.
- d. La presència de plaques carotídies o d'un ITB $< 0,9$ no és suficient per reclassificar un risc intermedi a risc alt.



Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial

Riesgo muy alto	Personas con cualquiera de los siguientes: ECV documentada clínicamente o en pruebas de imagen inequívocas • La ECV clínica comprende infarto agudo de miocardio, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria o de otras arterias, ictus, AIT, aneurisma aórtico y EAP • La ECV documentada en pruebas de imagen comprende la presencia de placa significativa (estenosis $\geq 50\%$) en la angiografía o ecografía; no incluye el aumento del grosor intimomedial carotídeo • Diabetes mellitus con daño orgánico; p. ej., proteinuria o riesgo importante, como HTA de grado 3 o hipercolesterolemia • ERC grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²) • SCORE de riesgo a 10 años $\geq 10\%$
Riesgo alto	Personas con cualquiera de los siguientes: • Elevación pronunciada de un solo factor de riesgo, particularmente concentraciones de colesterol > 8 mmol/l (> 310 mg/dl); p. ej., hipercolesterolemia familiar o HTA de grado 3 (PA $\geq 180/110$ mmHg) • La mayoría de los demás diabéticos (excepto jóvenes con DM1 sin factores de riesgo importantes, que podrían tener un riesgo moderado) HVI hipertensiva ERC moderada (TFGe de 30-59 ml/min/1,73 m²) SCORE de riesgo a 10 años de un 5-10%
Riesgo moderado	Personas con: • SCORE de riesgo a 10 años $\geq 1\%$ y $< 5\%$ • HTA de grado 2 • Muchos adultos de mediana edad están en esta categoría
Bajo riesgo	Personas con: • SCORE de riesgo a 10 años $< 1\%$

Lesió subclínica d'òrgans diana

Daño orgánico asintomático

Rigidez arterial:

- Presión de pulso (en pacientes mayores) ≥ 60 mmHg
- PWV femoral-carotídea > 10 m/s

HVI electrocardiográfica (índice de Sokolow-Lyon > 35 mm o R en aVL ≥ 11 mm; producto voltaje-duración de Cornell > 2.440 mm.ms o voltaje de Cornell > 28 mm en varones y > 20 mm en mujeres)

HVI ecocardiográfica —índice de masa del VI: varones, > 50 g/m^{2.7}; mujeres, > 47 g/m^{2.7} (estatura en m^{2.7}); se puede usar la indexación por ASC en pacientes de peso normal; masa del VI/ASC g/m² > 115 en varones y > 95 en mujeres—

Microalbuminuria (30-300 mg/24 h) o cociente albúmina:creatinina elevado (30-300 mg/g; 3,4-34 mg/mmol) (preferiblemente en muestra de orina recogida por la mañana)^b

ERC moderada con TFGe > 30 -59 ml/min/1,73 m² (ASC) o ERC grave con TFGe < 30 ml/min/1,73 m² ^b

Índice tobillo-brazo $< 0,9$

Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, papiledema

Enfermedad cardiovascular o renal establecida

Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, AIT

EC: infarto de miocardio, angina, revascularización miocárdica

Insuficiencia cardiaca, incluida la IC-FEc

Enfermedad arterial periférica

Fibrilación auricular



Presencia de placas de ateroma en estudios de imagen

2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease

Assessment of Cardiovascular Risk

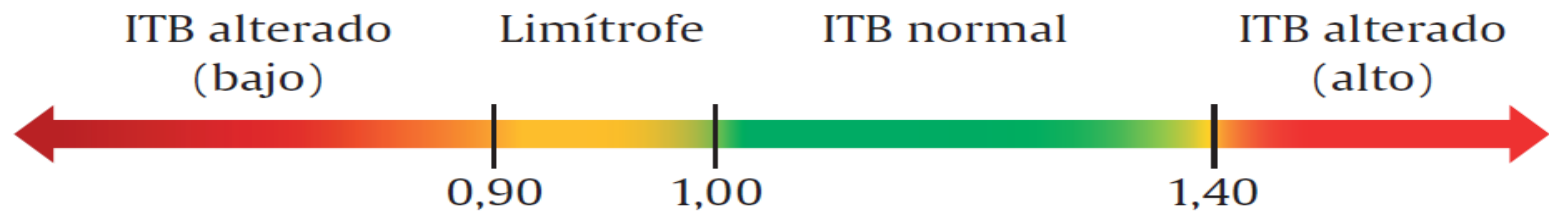
IIa	B-NR	3. In adults at borderline risk (5% to <7.5% 10-year ASCVD risk) or intermediate risk ($\geq 7.5\%$ to <20% 10-year ASCVD risk), it is reasonable to use additional risk-enhancing factors to guide decisions about preventive interventions (e.g., statin therapy) (S2.2-4–S2.2-14).
-----	------	--

- **Family history of premature ASCVD** (males, age <55 y; females, age <65 y)
- **Primary hypercholesterolemia** (LDL-C 160–189 mg/dL [4.1–4.8 mmol/L]; non-HDL-C 190–219 mg/dL [4.9–5.6 mmol/L])*
- **Metabolic syndrome** (increased waist circumference [by ethnically appropriate cutpoints], elevated triglycerides [>150 mg/dL, nonfasting], elevated blood pressure, elevated glucose, and low HDL-C [<40 mg/dL in men; <50 mg/dL in women] are factors; a tally of 3 makes the diagnosis)
- **Chronic kidney disease** (eGFR 15–59 mL/min/1.73 m² with or without albuminuria; not treated with dialysis or kidney transplantation)
- **Chronic inflammatory conditions**, such as psoriasis, RA, lupus, or HIV/AIDS
- **History of premature menopause (before age 40 y) and history of pregnancy-associated conditions that increase later ASCVD risk**, such as preeclampsia
- **High-risk race/ethnicity** (e.g., South Asian ancestry)
- **Lipids/biomarkers**: associated with increased ASCVD risk
 - Persistently elevated* primary hypertriglyceridemia (≥ 175 mg/dL, nonfasting);
 - If measured:
 - ➔ **Elevated high-sensitivity C-reactive protein** (≥ 2.0 mg/L)
 - ➔ **Elevated Lp(a)**: A relative indication for its measurement is family history of premature ASCVD. An Lp(a) ≥ 50 mg/dL or ≥ 125 nmol/L constitutes a risk-enhancing factor, especially at higher levels of Lp(a).
 - ➔ **Elevated apoB** (≥ 130 mg/dL): A relative indication for its measurement would be triglyceride ≥ 200 mg/dL. A level ≥ 130 mg/dL corresponds to an LDL-C >160 mg/dL and constitutes a risk-enhancing factor
 - ➔ **ABI** (<0.9)



Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica

Interpretación resultados ITB



18. Respecte als factors que poden modificar el risc SCORE és cert que:

- a. La fibril·lació auricular no modifica el RCV
- b. La periodontitis és un factor modificador del SCORE
- c. El estrès psicosocial es considera factor modificador del SCORE
- d. Els trastorns psiquiàtrics no augmenten el RCV.



Factores que modifican los riesgos SCORE

Marginación social (origen de muchas causas de enfermedades cardiovasculares)

Obesidad y obesidad central, determinadas a partir del índice de masa corporal y el perímetro de la cintura, respectivamente

Inactividad física

Estrés psicosocial, incluido el agotamiento vital

Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura (varones < 55 años; mujeres < 60 años)

Enfermedades autoinmunitarias y otros trastornos inflamatorios

Trastornos psiquiátricos mayores

Tratamiento por infección con el virus de la inmunodeficiencia humana

Fibrilación auricular

Hipertrofia ventricular izquierda

Enfermedad renal crónica

Síndrome de apnea obstructiva del sueño

Colesterol- HDL molt elevat

Dona de 58 anys amb antecedents d'arteriopatia d'extremitats inferiors als 39 anys i concentracions de c-HDL molt elevades



ANTECEDENTS

▶ FAMILIARS:

- ▶ Pare arteriopatia EEII als 65 anys. Exitus als 70 anys. Mare exitus als 82 anys amb demència. Eren 3 germans, un va morir als 50 anys per IAM. Era fumador. Un fill sense dislipèmia coneguda.

▶ PERSONALS:

- ▶ Histerectomia.
- ▶ Claudicació intermitent als 39 anys. Bypass Ao-bifemoral (als 43 anys i derivació fémoro-poplitea als 49).
- ▶ Treballa com estanquera
- ▶ Camina unes 5 h a la setmana
- ▶ Ex-fumadora des de l'inici de la claudicació. Total: 25ap
- ▶ Dieta amb poca fruita, llegum i fruits secs. HAD: 18.
- ▶ Refereix el consum de una UB de enol/d



EXPLORACIÓ

- ▶ Talla 1.62 cm. Pes 45.9 kg . IMC 17,5 kg/m².
- ▶ PA 129/78 mmHg
- ▶ Peus freds, no es palpen pedis, tibials post. dèbils. No alt. del trofisme
- ▶ No xantomes, ni xantelasmaes
- ▶ Eco TSA: Carótida interna dreta 50-80% d'estenosi
Carótida interna esquerra ocluida





ANALÍTICA (I)

Glucosa 104 mg/dl

Perfil lipídic (sense tractament farmacològic):

- Colesterol total 270 mg/dl
- C-HDL 164 mg/dl
- C-LDL 95 mg/dl
- Triglicèrids 57 mg/dl
- Lipoproteína(a) 1,31 g/L
- ApoA1 2,53 g/L; apoB 1,05 g/L
- Homocisteïna 6,8 umol/L

Es van descartar la Sde. antifosfolipid i les malalties autoimmunes



ANALÍTICA (2)

- AST 0,59 uKat/L (< 0,50)
- ALT 0,28 uKat/L (< 0,28)
- Gamma GT 2,23 uKat/L (< 0,50)
- Urat 382 umol/L (< 371)
- Hemograma: Hb 153,5 g/L; He 4,43 10.12/L; VCM 100 fL; HCM 34,6 pg; CHCM 346 g/L; Leucocitos 10 10.9/L; Plaquetas 400 10.9/L; Fibrinògen 4,62 g/L



19. Quins factors de risc té aquesta pacient?

- a. La glucosa basal es pot considerar normal
- b. Hiperalfalipoproteïnèmia
- c. Hiperlipoproteïnèmia(a)
- d. La història de tabaquisme no és valorable, ja que fa anys que va deixar de fumar



20. Quin dels següents plantejaments és fals?

- a. En aquesta pacient sorpren l'aterosclerosi tan greu i prematura tenint el c-HDL tan alt
- b. Poden haver factors de risc no convencionals que hagin contribuït a la malaltia, com la hiperlipoproteïnèmia(a)
- c. Les alteracions de l'analítica general són inespecífiques i no ens ajuden a l'hora de identificar les causes de la dislipèmia
- d. La història familiar d'isquèmia prematura va a favor de la influència dels factors genètics en l'aterosclerosi de la pacient



a. La hiperalfalipoproteinèmia clàssicament s'havia considerat un factor protector en front l'aterosclerosi

b. La hiperlipoproteinèmia(a) és un factor de risc independent d'aterosclerosi i mortalitat cardiovascular

d. La història familiar d'isquèmia prematura és un factor que incrementa el risc cardiovascular, ja que indica que la pacient és portadora de factors genètics predisponents a l'aterosclerosi

c. La pacient té una combinació de signes bioquímics i hematològics propis del consum excessiu d'enol



Pathogenic Mechanisms of Lp(a)

Pro-inflammatory

↑ Macrophage IL-8 expression

↑ Monocyte cytokine release

↑ Oxidized Phospholipids

↑ Monocyte chemotaxis/transmigration

Carries MCP-1

Proatherogenic

↑ EC binding

↑ Upregulation of adhesion molecules

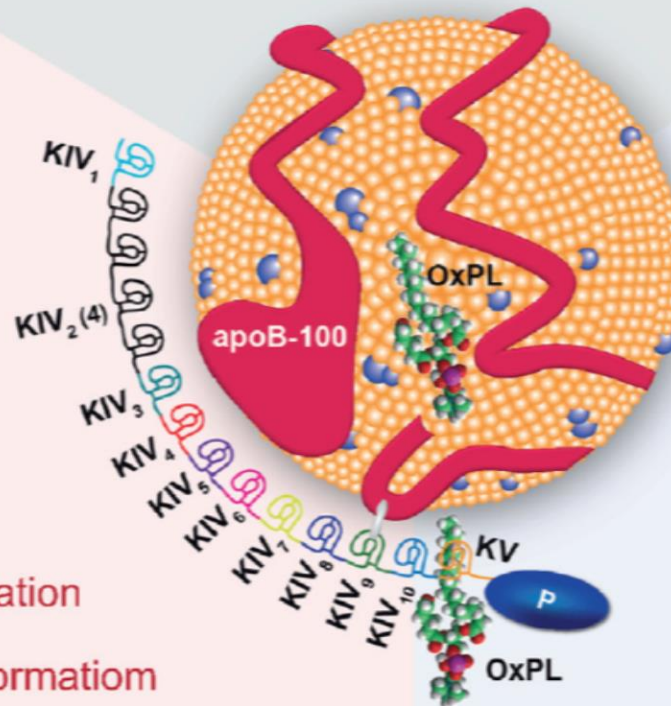
↑ SMC proliferation

↑ Proteoglycan matrix binding

↑ Foam/cell formation

↑ Necrotic core formation

↑ Lesion calcification



Prothrombotic

↓ Plasminogen activation

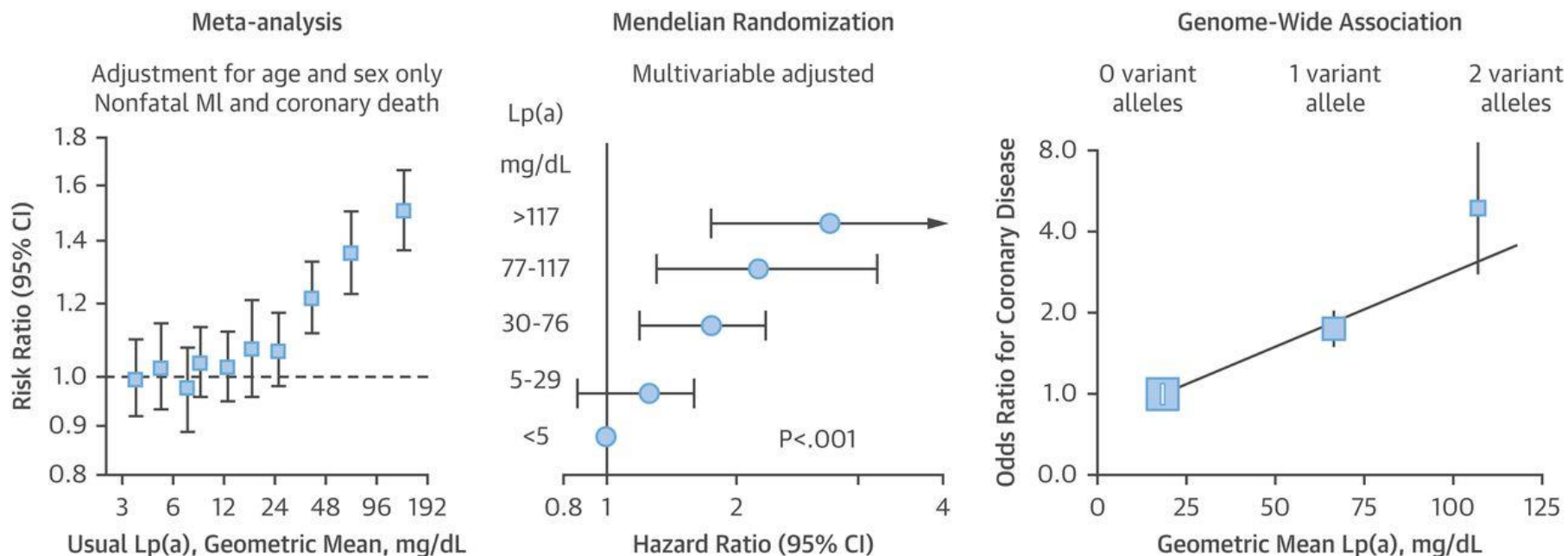
↓ Fibrin degradation

↑ EC PAI-1 expression

↑ TFPI activity

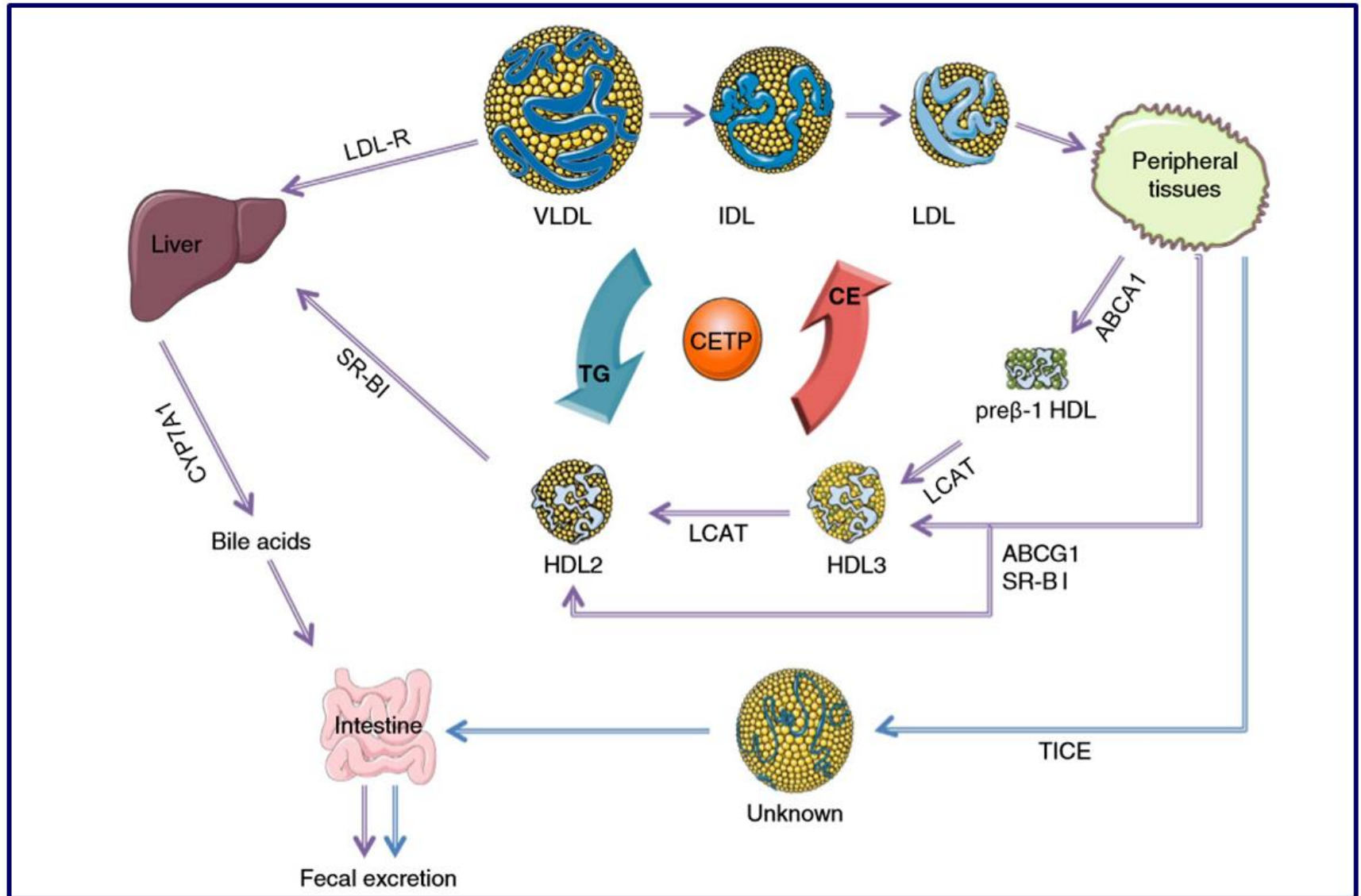
↑ Platelet responsiveness

LIPOPROTEÍNA(a) Y RIESGO VASCULAR

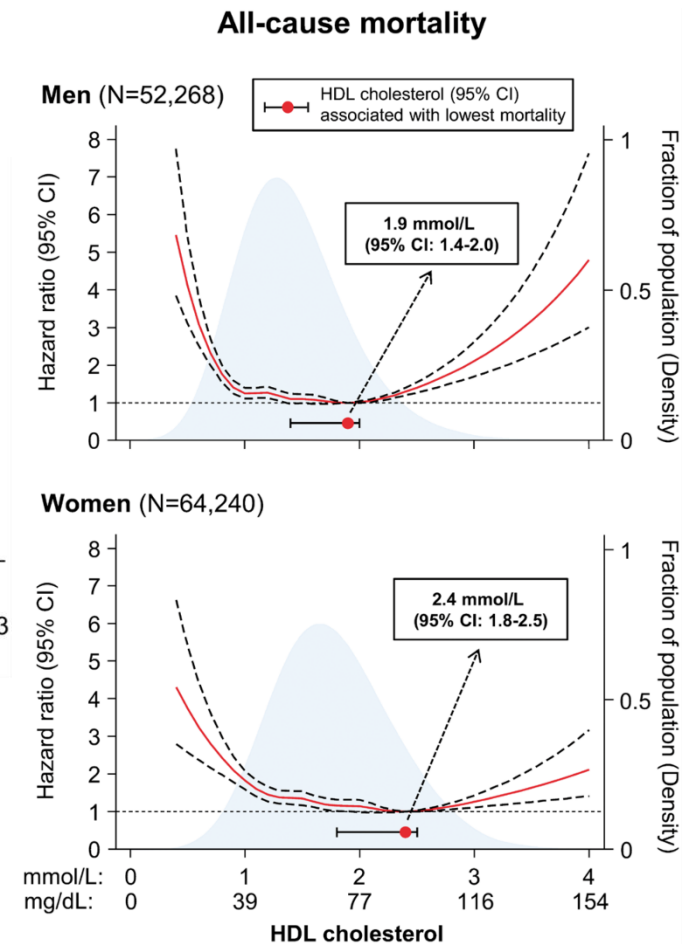
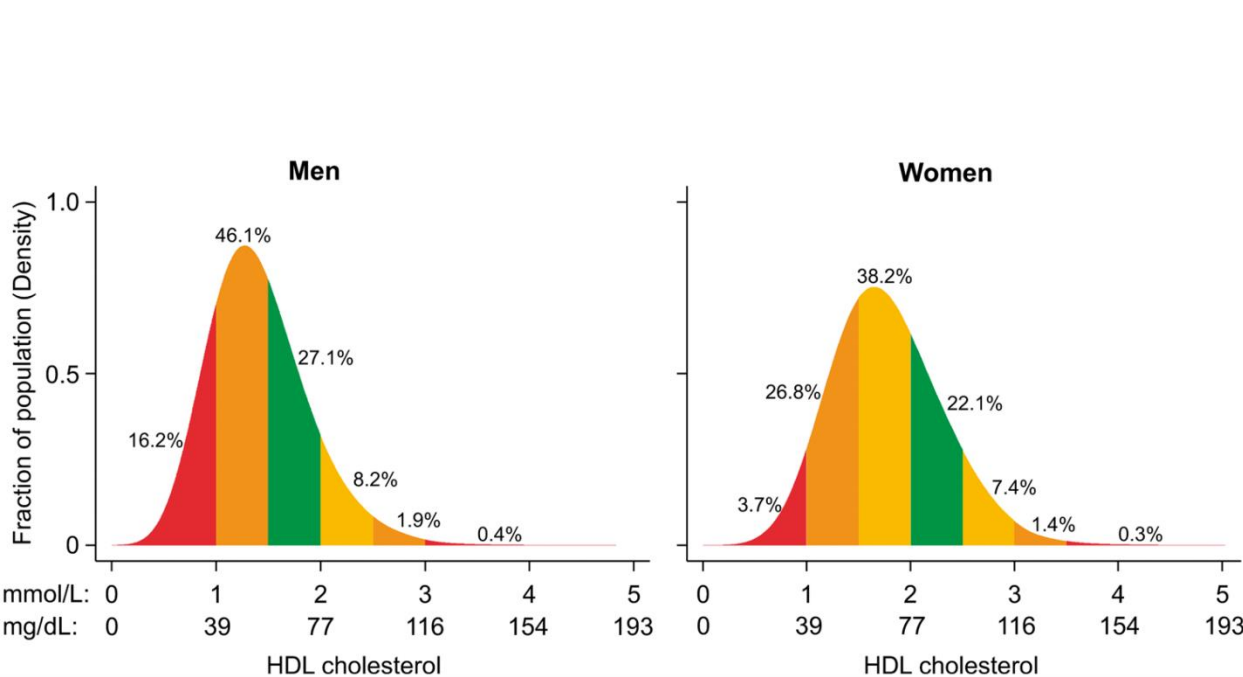


- Exceso de Lp(a) (> 30 mg/dl): > riesgo coronario y de ictus (estudios transversales y prospectivos)
- Frecuente en familias con enfermedad coronaria prematura
- Potente predictor del riesgo en pacientes con HF
- Mayor riesgo de trombosis venosa
- Relación independiente y sinérgica con otros factores aterogénicos (fibrinógeno, homocisteína)

REDISTRIBUCIÓN DE LÍPIDOS ENTRE LAS LIPOPROTEÍNAS. FUNCIÓN DE LA CETP



Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies

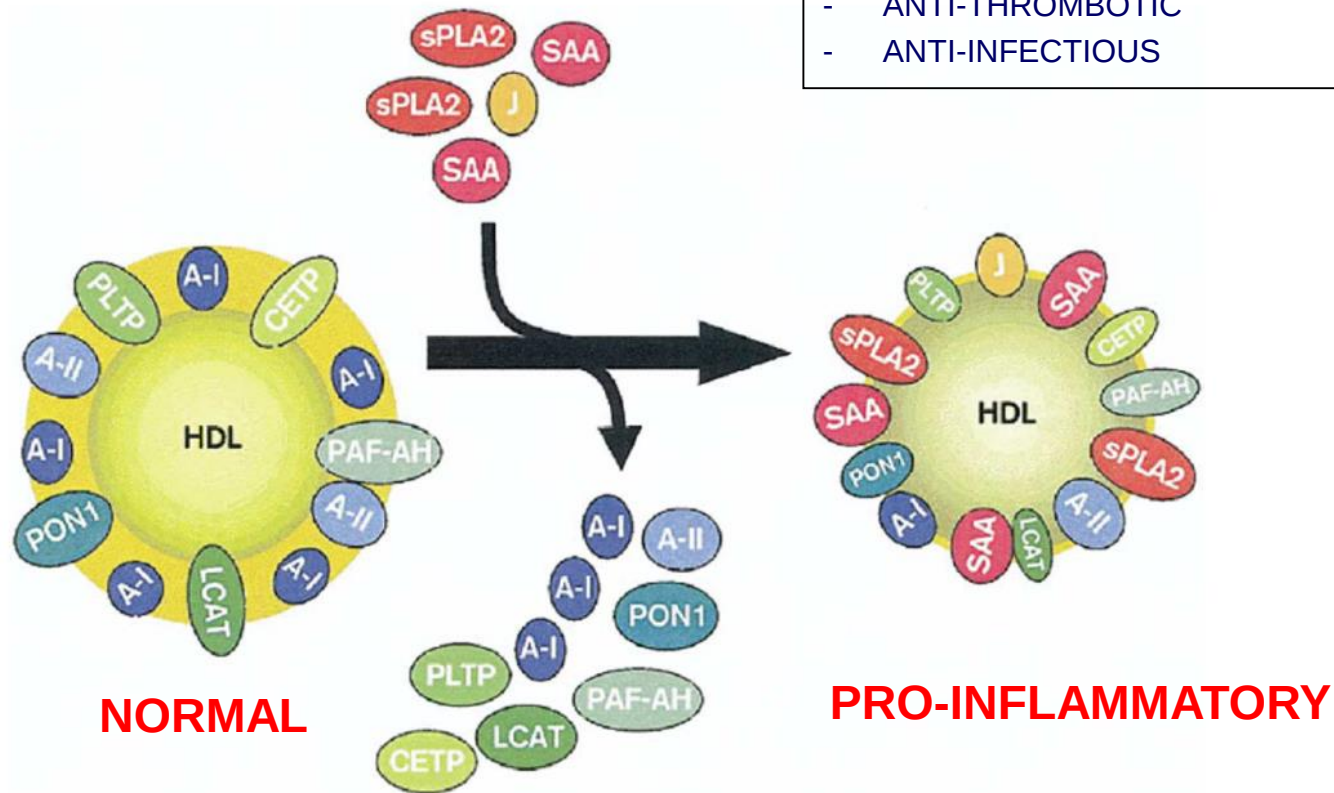


Further evidence that high-density lipoprotein is a chameleon-like lipoprotein

Alan M. Fogelman*

HDL FUNCTIONS

- CELLULAR CHOLESTEROL EFFLUX AND HOMEOSTASIS
- GLUCOSE METABOLISM
- ANTI-INFLAMMATORY
- ANTI-OXIDATIVE
- ANTI-APOPTOTIC
- ENDOTHELIAL REPAIR
- VASODILATORY
- ANTI-THROMBOTIC
- ANTI-INFECTIOUS



Curr Atheroscler Rep (2012) 14:108–114

DOI 10.1007/s11883-012-0230-7

CORONARY HEART DISEASE (J FARMER, SECTION EDITOR)

Effects of Ethanol Intake on Lipoproteins

Eliot A. Brinton



Hipertrigliceridèmia amb risc de pancreatitis

Home de 34 anys amb hipertriglicèridemia



ANTECEDENTES PERSONALES

- ▶ No antecedentes médico-quirúrgicos relevantes
- ▶ Estado ansioso e insomnio, incrementados en los últimos meses; toma ansiolíticos
 - ▶ No refiere ser hipertenso ni diabético.
 - ▶ Fuma 1 paquete de cigarrillos desde los 17 años.
 - ▶ Desconoce tener antecedentes de dislipemia.
 - ▶ No hay antecedentes de cardiopatía isquémica precoz entre sus familiares de primer grado.

ANTECEDENTES FAMILIARES

- Es el segundo de cuatro hermanos, uno de ellos con hipertrigliceridemia. Un tío paterno falleció súbitamente a los 52 años.
-



▶ **FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

- ▶ No HTA ni diabetes
- ▶ Fuma 1 paquete de cigarrillos desde los 17 años.
- ▶ Desconoce tener antecedentes de dislipemia.
- ▶ No historia familiar de cardiopatía isquémica precoz

▶ **ACTIVIDAD FÍSICA**

- ▶ Lleva una vida sedentaria
- ▶ Consume carnes rojas en exceso, embutidos, lácteos no desnatados y bollería.
- ▶ Toma habitualmente medio litro de vino y 1-2 copas de licor al día.



EXPLORACIÓN FÍSICA

- ▶ Peso: 80 kg. Talla: 175 cm. IMC: 26'1 kg/m².
- ▶ TA: 130/75 mm Hg.
- ▶ Ausencia de xantomas y de arco corneal.
- ▶ Hígado palpable a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal.
- ▶ Resto sin hallazgos significativos.



▶ ANALÍTICA

- ▶ Glucosa: 78 mg/dL.
- ▶ Ligero aumento de la GGT.
- ▶ Perfil lipídico:
 - ▶ colesterol total: 215 mg/dL (5'57 mmol/L)
 - ▶ triglicéridos: 898 mg/dL (10'09 mmol/L)
 - ▶ c-HDL: 31 mg/dL (0'8 mmol/L)
 - ▶ colesterol no-HDL: 184 mg/dL (4'76 mmol/L)
 - ▶ c-HDL/c-total: 0'14
 - ▶ ApoB 1,16 g/L
 - ▶ Genotipo apoE 3/4
 - ▶ Sin otros datos destacables



21. ¿Qué diagnóstico en cuanto al fenotipo de la dislipemia podemos plantear en este caso?

- a. Hiperlipemia mixta (IIb)
- b. Hipertrigliceridemia grave (IV)
- c. Hipertrigliceridemia grave (IV) con déficit de c-HDL
- d. Quilomicronemia



22. ¿En cuanto al origen de la dislipemia, es primario o secundario?

- a. Primario
- b. Secundario
- c. Primario y secundario
- d. Indeterminado



23. ¿Cómo tratarías a este paciente en este momento?

- a. Con cambio en los hábitos de vida y control de los factores agravantes de la hipertrigliceridemia
- b. Con una combinación de estatina y fibrato
- c. Con estatinas
- d. Con fibratos

