

**Conceptes clàssics i emergents sobre dislipèmies i
nutrició. De la revisió dels temes a la visió pràctica
dels casos clínics.**

Auditori CAMFiC
Diputació, 316. 08009. Barcelona
7 de maig de 2019

***Noves perspectives en el tractament del pacient dislipèmic.
De la monoteràpia a la combinació de fàrmacs***

J. PEDRO-BOTET

Unitat de Lípids i Risc Vascular

Hospital del Mar

86620@parcdesalutmar.cat

Tratamientos combinados en la práctica clínica

- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Doble antiagregación en portador “*stent*”
- Infección VIH
- Tuberculosis
- EPOC
- Trasplante
-

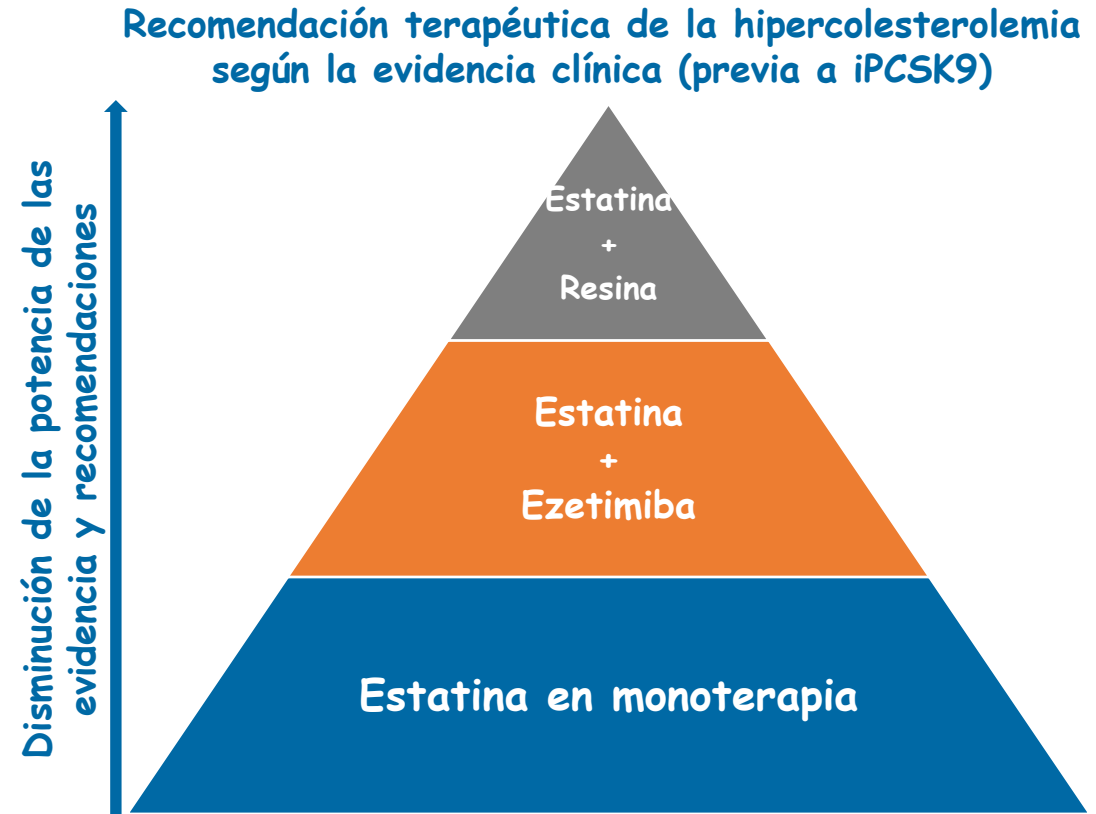
Terapia combinada en lipidología clínica

- Estatina-fibrato
- Estatina-niacina
- Estatina-resina
- Estatina-ezetimiba
- Estatina-inhibidor PCSK9
- Otras:
 - Estatina-aceite pescado
 - Estatina-estanol/ésteres esteroles
 - Estatina-estatina
 - Estatina-PPAR
 - Estatina-inhibidores CETP

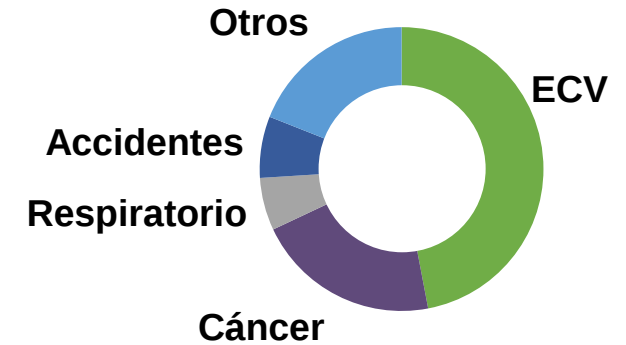
Terapia de combinación

Para una gran proporción de pacientes de alto/muy alto RCV (ECV, DM, HF, intolerancia parcial o completa a estatinas), se ha recomendado la terapia combinada:

- Estatinas + inhibidor absorción colesterol (ezetimiba)
 - Beneficios clínicos adicionales vs monoterapia
 - Reducción adicional en cLDL del 15-20%
 - Reducción de episodios CVs
 - 2º escalón terapéutico cuando no se alcanzan objetivos
 - Puede combinarse con cualquier estatina y dosis
- Estatinas + resinas (colestiramina, colestipol, colesevelam)
 - Reducción cLDL un 10-20% adicional
 - Faltan evidencias clínicas
- Otras combinaciones: inhibidores PCSK9
 - Después de los estudios Fourier y Odyssey Outcomes, los iPCSK9 constituyen una nueva opción en monoterapia o en combinación (restringido a IPT).



ECV: una severa carga para la salud



>4.000.000
muertes/año por
ECV en Europa

En promedio 11.000
europeos mueren de ECV al día,
1 muerte/8 segundos

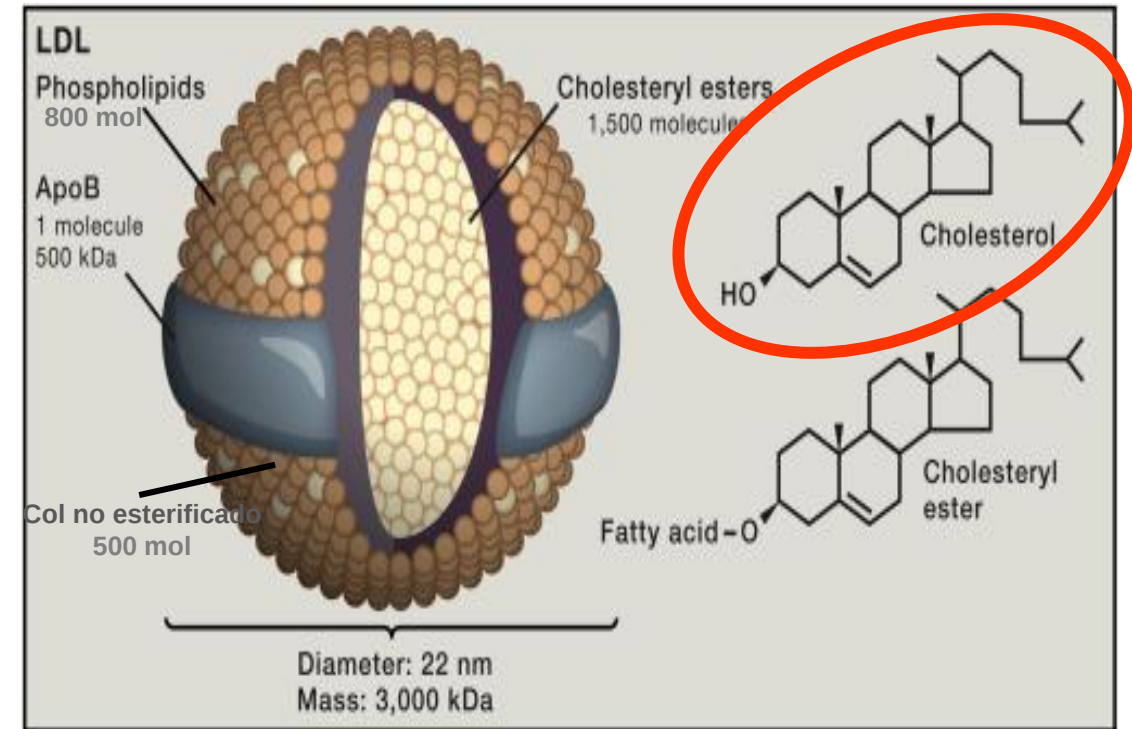
ECV es la
principal causa
de mortalidad en Europa

**“La enfermedad cardiovascular
después de los 80 años es designio de
Dios y antes de los 80 años un error
médico”**



¿Quién es el principal culpable?

Risk factor	Population attributable risk (%) [†]
Abnormal lipids [†]	49.2
Tobacco consumption (current smoker)	35.7
Psychosocial	32.5
Abdominal obesity	20.1
Hypertension	17.9
Diet (lack of daily vegetable and fruits)	13.7
Physical activity	12.2
Diabetes	9.9
Alcohol intake	6.7



¿Qué sabemos del cLDL?

Estudios experimentales

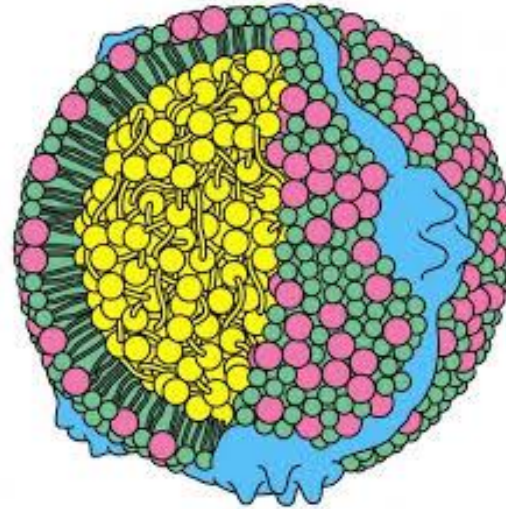
cLDL induce el proceso de la aterosclerosis

Genética

Mutaciones que modifican cLDL modulan el riesgo de ECV

Gradiente biológico

El riesgo de ECV es proporcional a los niveles de cLDL



Especificidad

cLDL es un factor de riesgo CV independiente

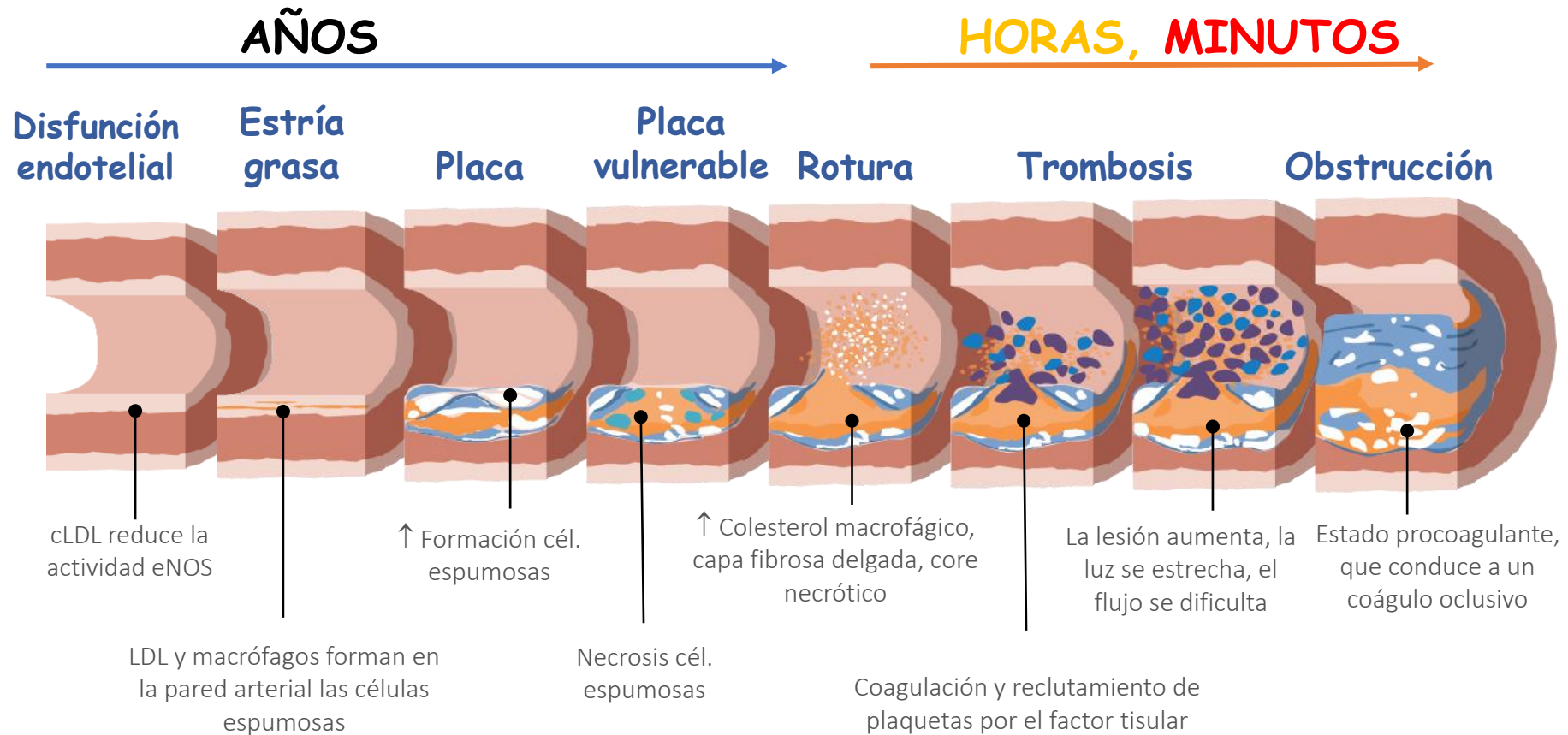
Consistencia

cLDL $\uparrow\uparrow$ conduce de forma invariable a la aterosclerosis

Intervención

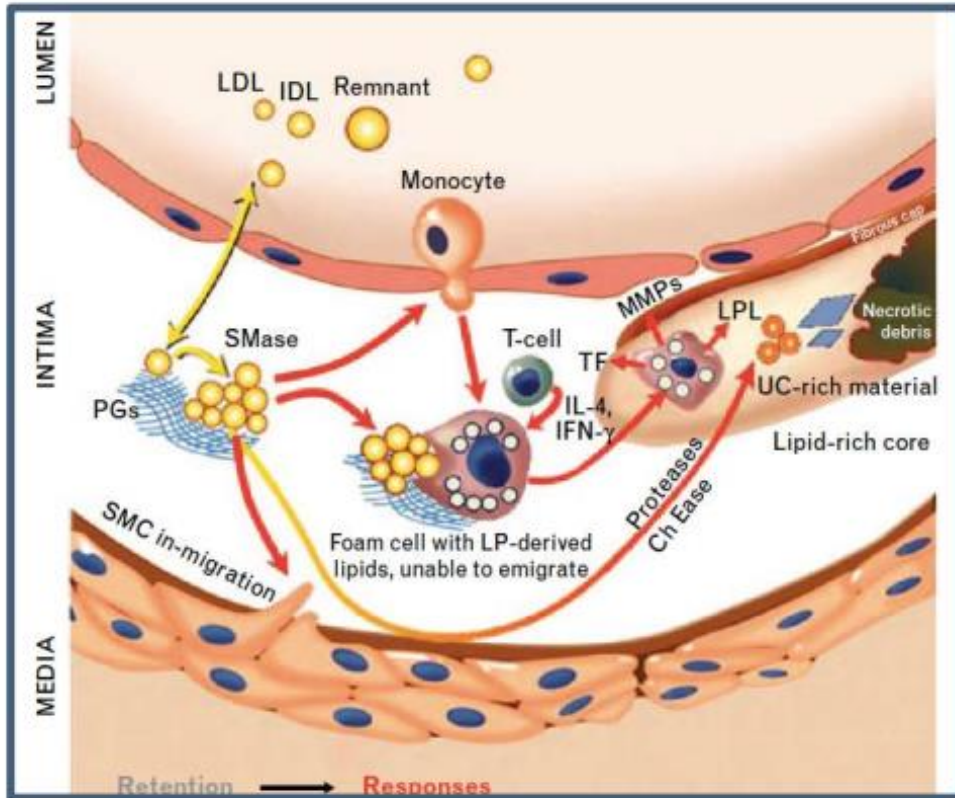
El descenso de cLDL reduce el riesgo de ECV

cLDL está involucrado en todas las etapas de la aterogénesis



El efecto del cLDL es acumulativo en el tiempo

La hipótesis LDL se ha convertido en un axioma



ESC

European Society
of Cardiology

European Heart Journal (2017) 38, 2459–2472
doi:10.1093/eurheartj/ehx144

CURRENT OPINION

Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel

Brian A. Ference^{1*}, Henry N. Ginsberg², Ian Graham³, Kausik K. Ray⁴, Chris J. Packard⁵, Eric Bruckert⁶, Robert A. Hegele⁷, Ronald M. Krauss⁸, Frederick J. Raal⁹,

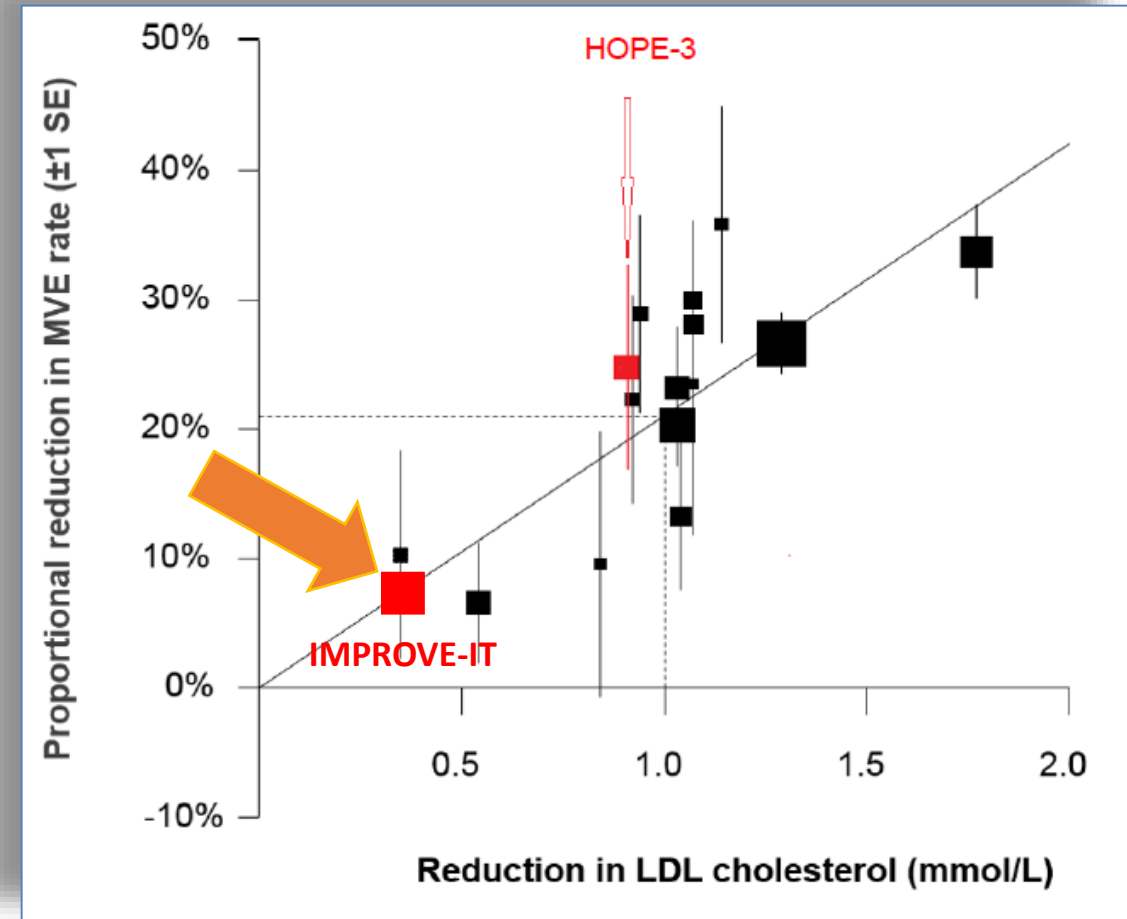
cLDL: cuanto más BAJO mejor



- En 2015, ezetimiba fue el primer fármaco "no estatina" que demostró beneficios clínicos.
- A los 7 años: MACE 32,7 vs. 34,7%.

"Hipótesis estatínica"

"Hipótesis LDL"



Ezetimiba + estatina en pacientes de muy alto RCV



Poblaciones específicas

- Edad > 75 años
- Sexo femenino
- Diabetes
- SCA recidivante
- Revascularización coronaria
- AVC isquémico previo

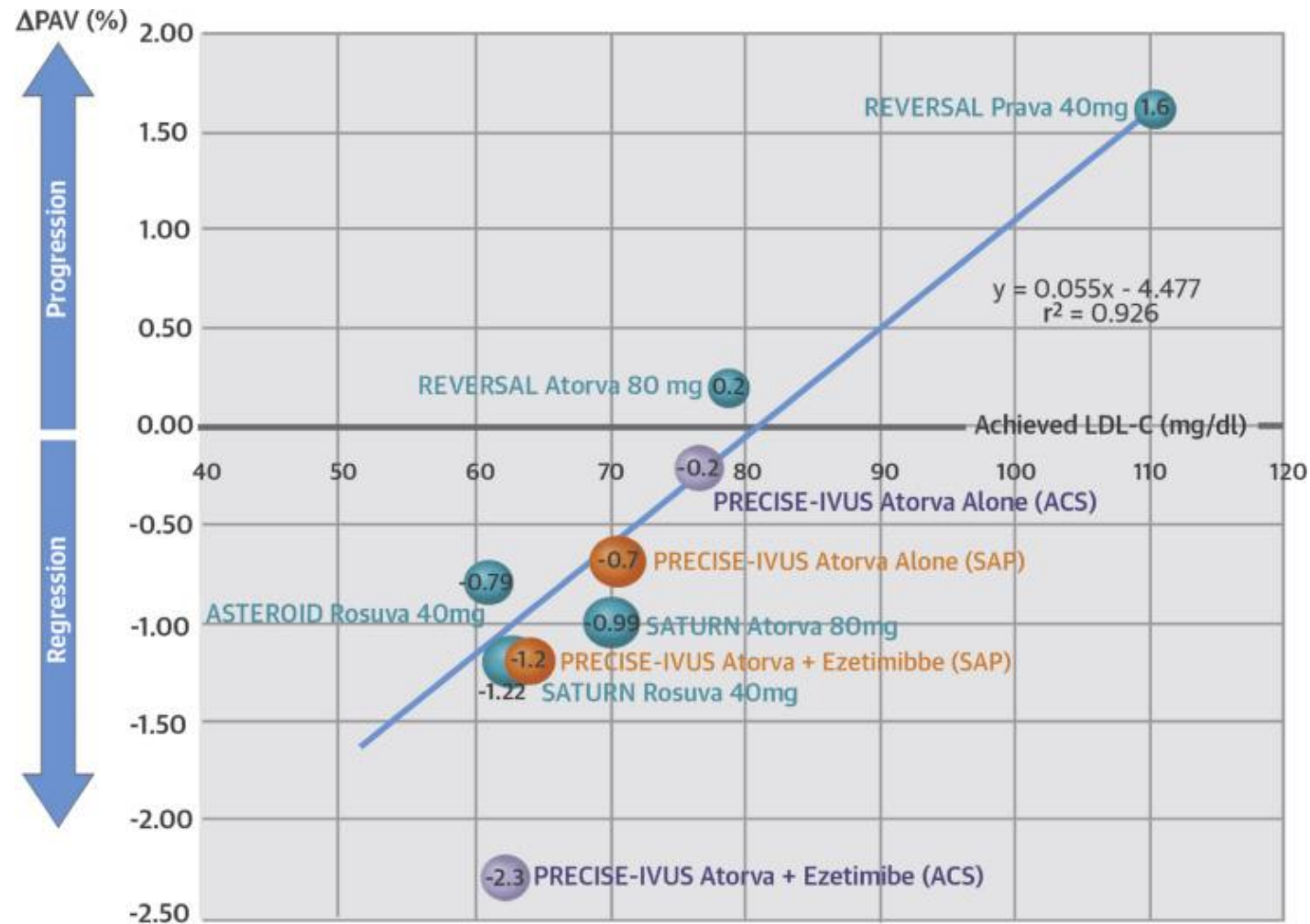
PRECISE-IVUS Trial

Impacto de atorvastatina-ezetimiba en la regresión coronaria

TABLE 3 Demonstration of Coronary Plaque Progression/Regression						
	Baseline			9-12 Months Follow-Up		
	LZ Group (n = 100)	L Group (n = 102)	p Value	LZ Group (n = 100)	L Group (n = 102)	p Value
Plaque volume, mm ³	72.6 (37.6 to 117.4)	76.3 (45.5 to 128.4)	0.5	69.6 (35.0 to 107.2)	77.3 (45.4 to 126.2)	0.2
Percent atheroma volume, %	51.3 ± 10.8	50.9 ± 11.4	0.8	49.3 ± 10.3	50.4 ± 11.6	0.5
TAV _{norm} , mm ³	89.6 (65.8 to 118.8)	84.8 (61.5 to 112.7)	0.7	85.4 (65.5 to 110.0)	87.2 (60.1 to 111.8)	0.6
Vessel volume, mm ³	144.4 (78.5 to 218.6)	159.8 (97.7 to 244.4)	0.3	141.8 (70.0 to 222.3)	155.7 (101.4 to 241.6)	0.2
Lumen volume, mm ³	70.4 (34.5 to 117.1)	79.4 (47.5 to 116.6)	0.3	65.8 (36.5 to 113.8)	79.1 (47.7 to 115.3)	0.2
Lesion length, mm	10.1 (5.6 to 14.6)	12.4 (7.5 to 16.0)	0.11	9.7 (5.8 to 14.5)	11.9 (7.2 to 15.9)	0.10
Absolute Change						
	LZ Group (n = 100)	p Value Compared With Baseline	L Group (n = 102)	p Value Compared With Baseline	p Value Between Groups	
Plaque volume, mm ³	-3.9 (-10.6 to 0.0)	<0.001	-1.0 (-6.8 to 5.7)	0.4	0.001	
Percent atheroma volume, %	-1.4 (-3.4 to -0.1)	<0.001	-0.3 (-1.9 to 0.9)	0.03	0.001	
ACS cohort	-2.3 (-3.7 to -0.5)	<0.001	-0.2 (-1.3 to 0.5)	0.2	<0.001	
SAP cohort	-1.2 (-2.2 to -0.1)	0.001	-0.7 (-2.3 to 1.1)	0.08	0.2	
TAV _{norm} , mm ³	-5.3 (-12.4 to 0.1)	<0.001	-1.2 (-5.7 to 3.3)	0.1	<0.001	
Vessel volume, mm ³	-4.1 (-12.6 to 3.1)	0.001	-0.6 (-11.8 to 10.6)	0.9	0.04	
Lumen volume, mm ³	-0.3 (-4.9 to 4.0)	0.4	0.8 (-5.6 to 6.9)	0.5	0.4	

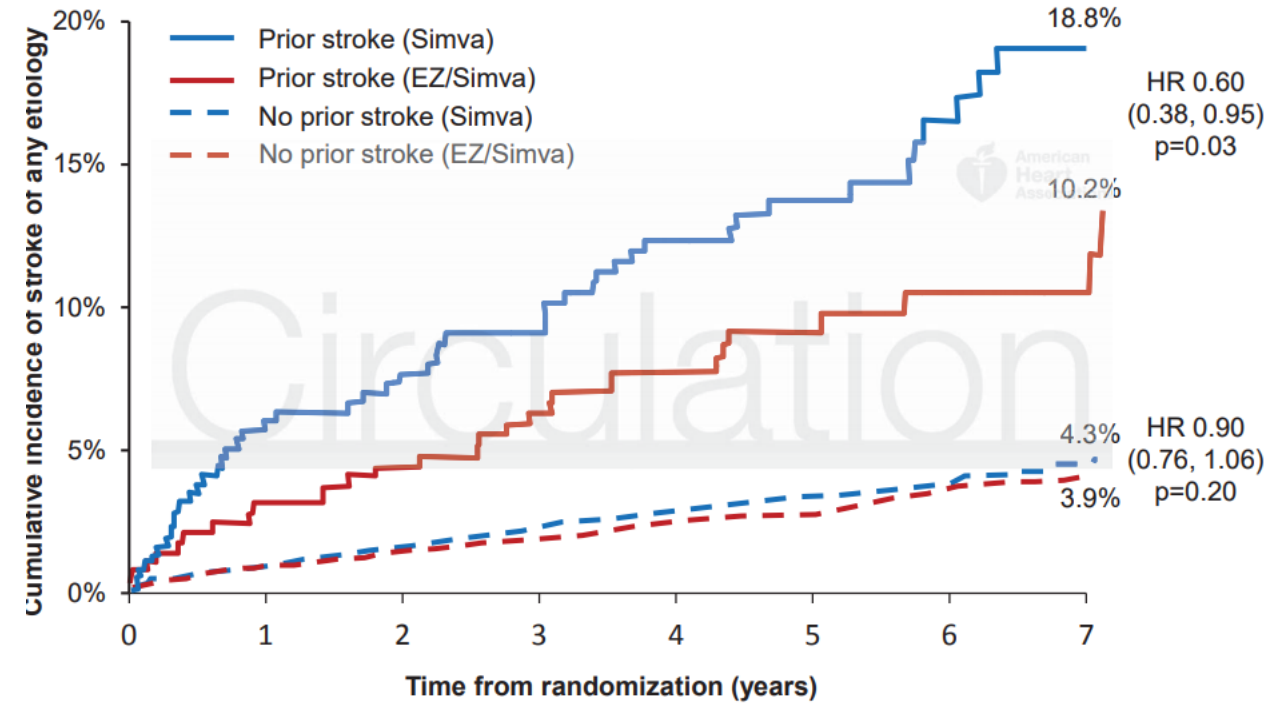
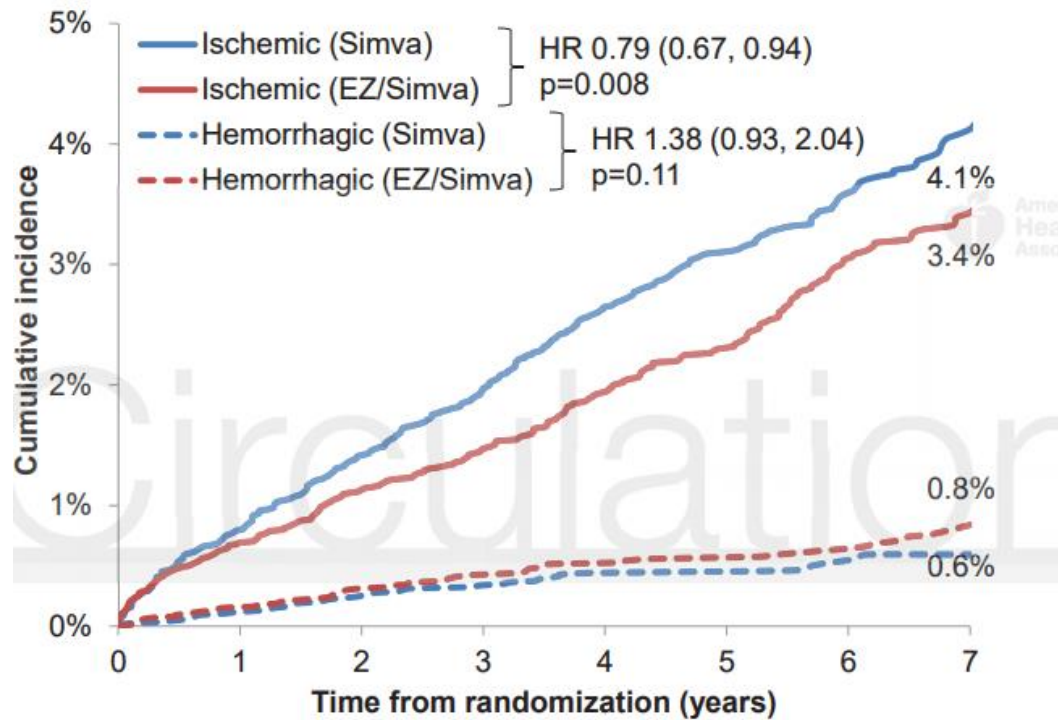
PRECISE-IVUS Trial

Impacto de atorvastatina-ezetimiba en la regresión coronaria

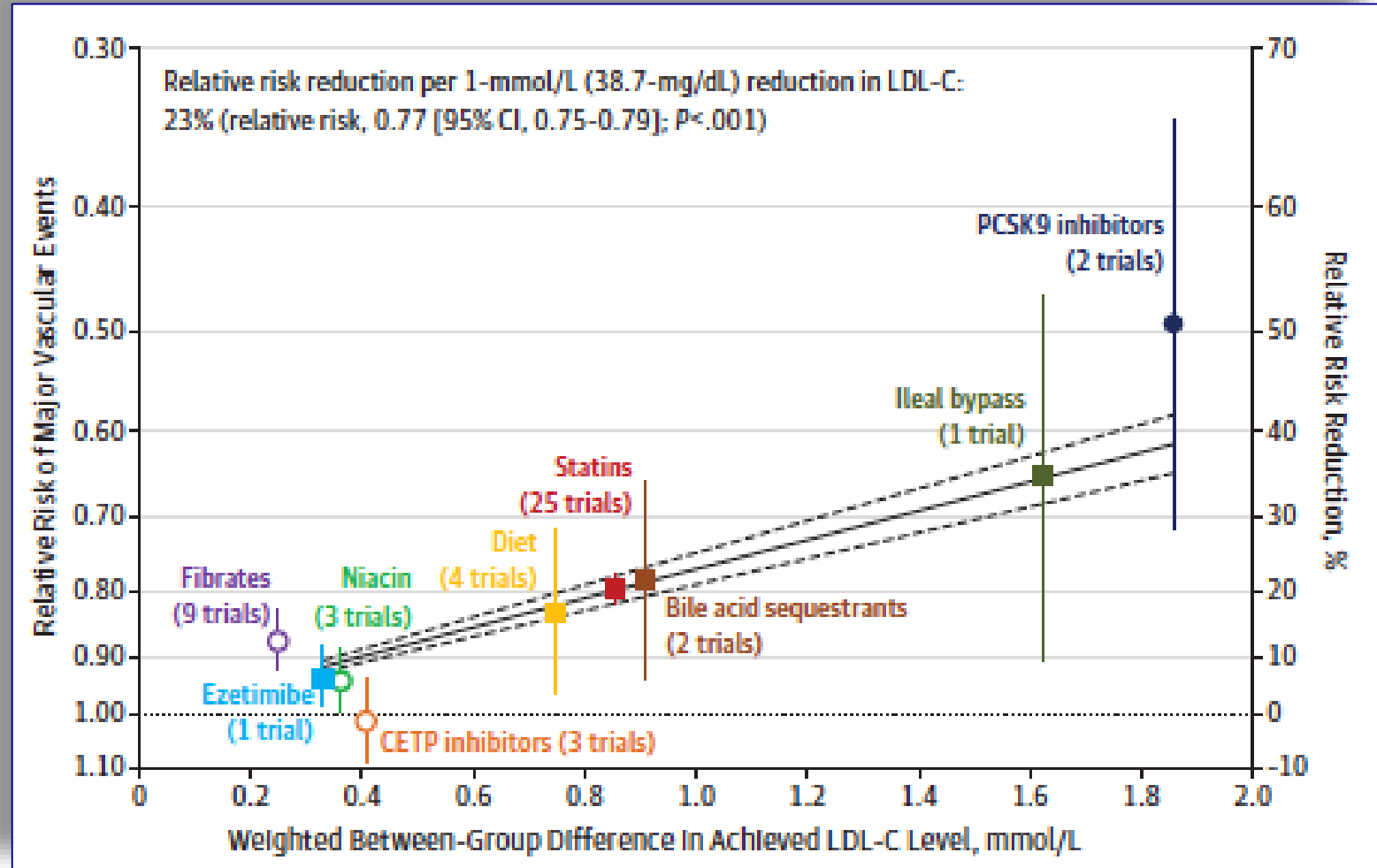


Prevención del AVC con ezetimiba + estatina en pacientes con SCA

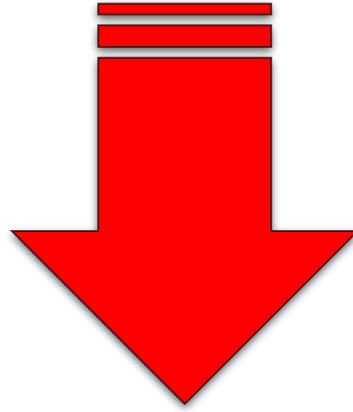
IMPROVE-IT Trial



Estrategias hipolipemiantes y reducción del RCV



Tratamiento con estatinas de alta intensidad



Tratamiento hipocolesterolemizante de alta/muy alta intensidad

Clasificación del tratamiento hipolipemiante

Según la intensidad de reducción del cLDL

Baja intens. ↓ cLDL < 30% (THBI)	Moderada intens. ↓ cLDL 30 a 49% (THMI)	Alta intens. ↓ cLDL 50-60% (THAI)
Simva 10 mg Prava 10-20 mg Lova 20 mg Pita 1 mg	Ator 10-20 mg Rosu 5-10 mg Simva 20-40 mg Prava 40-80 mg Lova 40 mg Fluva XL 80 mg Pita 2-4 mg	Ator 40-80 mg Rosu 20-40 mg

Clasificación del tratamiento hipolipemiante

Según la intensidad de reducción del cLDL

Baja intens. ↓ cLDL < 30% (THBI)	Moderada intens. ↓ cLDL 30 a 49% (THMI)	Alta intens. ↓ cLDL 50-60% (THAI)	Muy alta intens. ↓ cLDL > 60% (THMAI)
Simva 10 mg Prava 10-20 mg Lova 20 mg Pita 1 mg Ezetimiba 10 mg	Ator 10-20 mg Rosu 5-10 mg Simva 20-40 mg Prava 40-80 mg Lova 40 mg Fluva XL 80 mg Pita 2-4 mg THBI + EZE 10 mg	Ator 40-80 mg Rosu 20-40 mg THMI + EZE 10 mg	THAI + EZE 10 mg

cLDL cuanto más BAJO mejor

La revolución de los inhibidores PCSK9



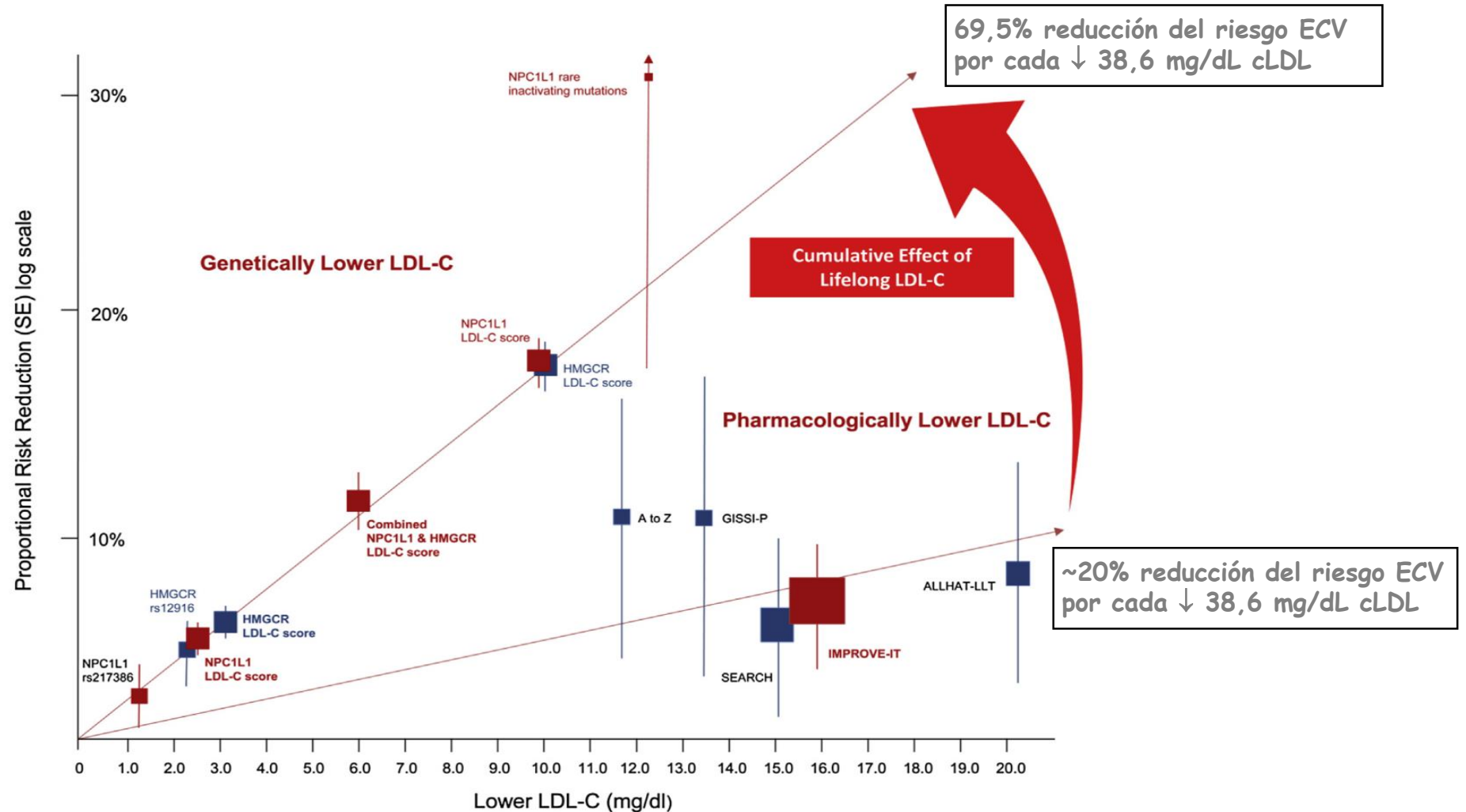
FOURIER

Further Cardiovascular Outcomes
Research With PCSK9 Inhibition in
Subjects With Elevated Risk



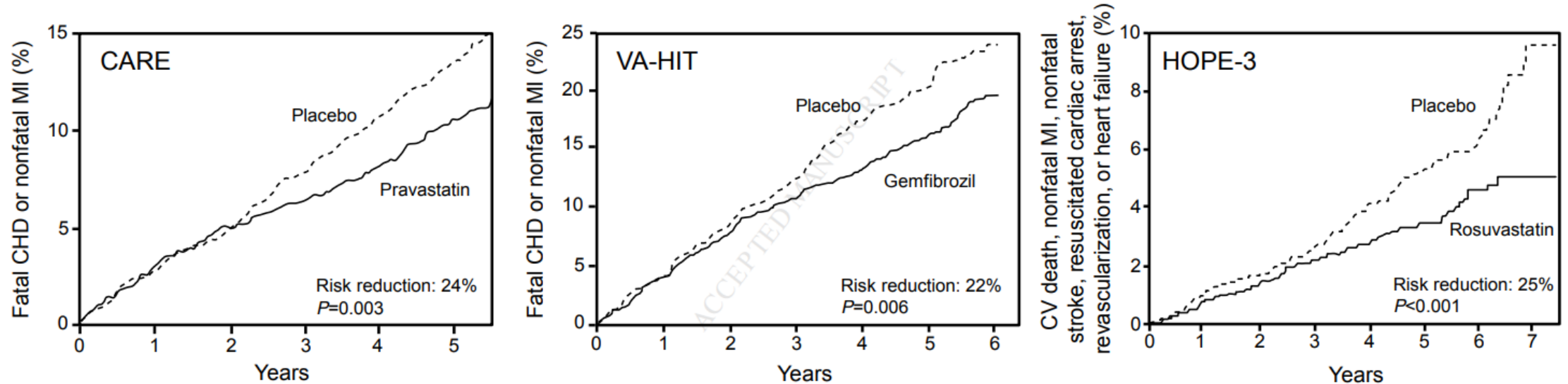
cLDL cuanto más BAJO mejor

Reducción genética vs farmacológica del cLDL: cuanto ANTES mejor



cLDL: cuanto ANTES mejor

¿Qué hemos aprendido hasta ahora?

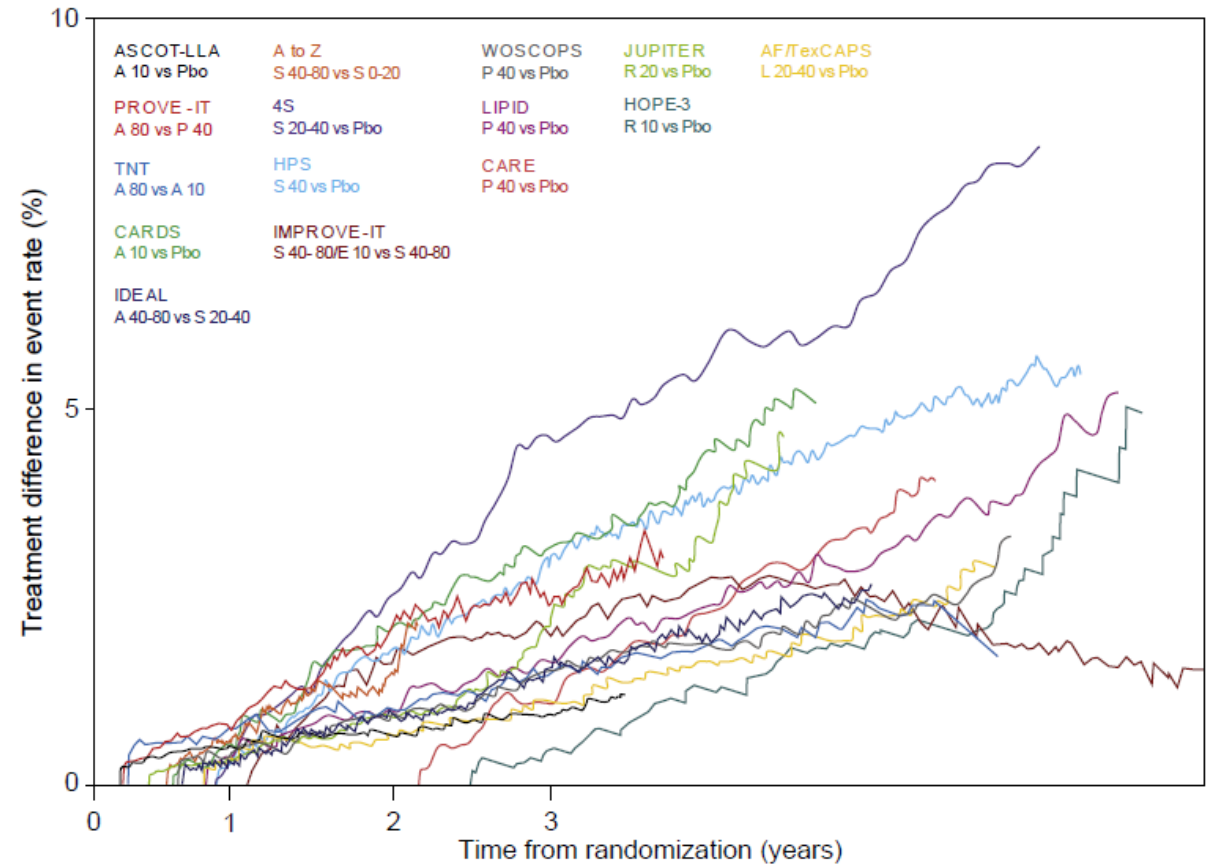


El tiempo para obtener beneficio es variable en los estudios de intervención

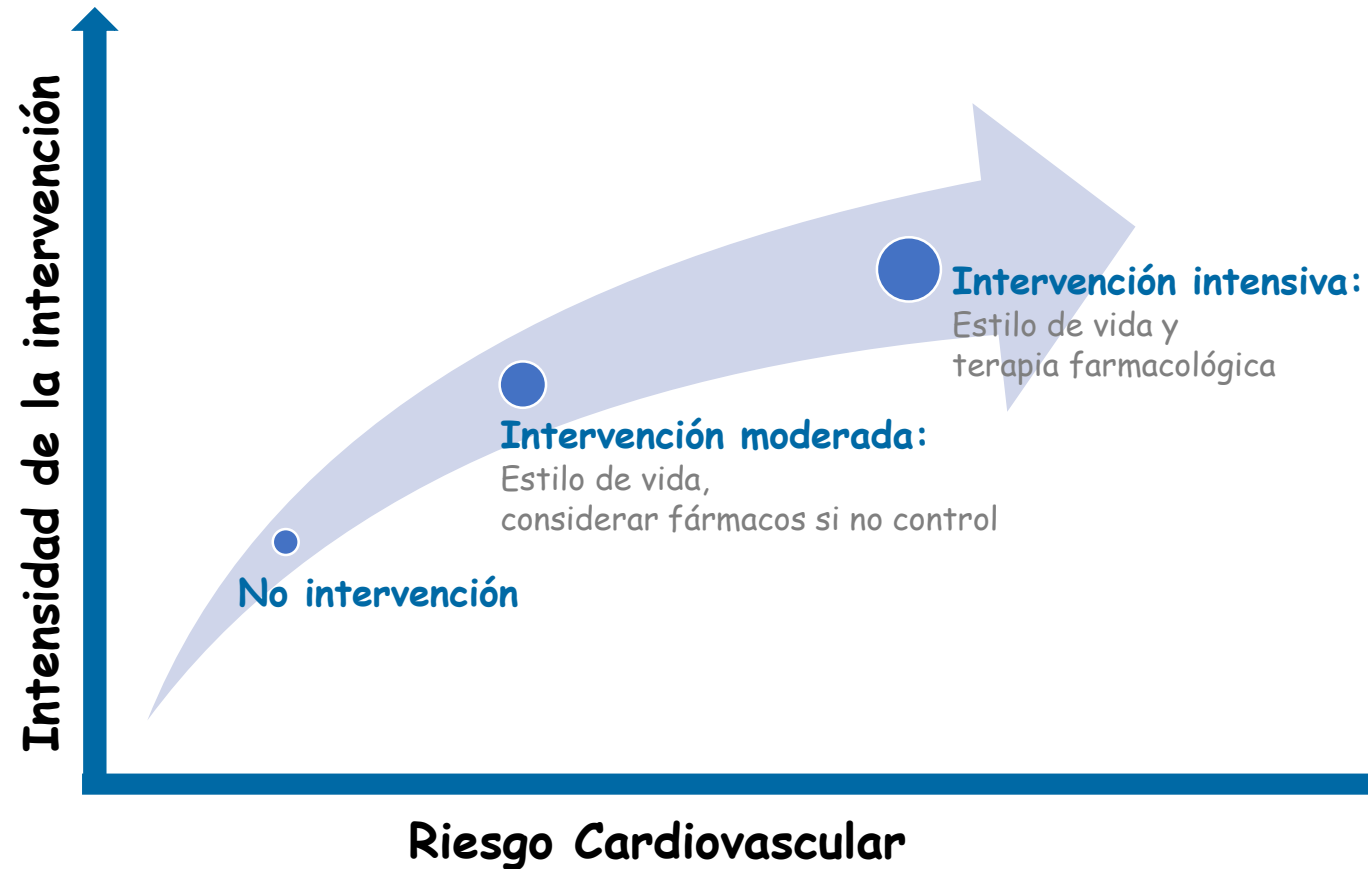
cLDL: cuanto ANTES mejor

¿Qué hemos aprendido hasta ahora?

- El TOB es más corto con las estatinas que con los otros hipolipemiantes.
- TOB es más corto para atorvastatina que con las otras estatinas.
- Para los nuevos fármacos, las curvas que no se separan en los 30 primeros meses no excluyen un beneficio eventual.



“... Cuanto mayor y temprana sea la reducción de cLDL, mayor será la reducción del riesgo cardiovascular”



Objetivos terapéuticos lipídicos según el riesgo CV



European Guidelines on Cardiovascular Disease **2016**
Prevention In Clinical Practice

NIVEL DE RIESGO CARDIOVASCULAR	CRITERIOS	OBJETIVO DE cLDL (mg/dL)
MUY ALTO	Enfermedad CV establecida Diabetes + LOD o 1 FR mayor ERC IV con FGe < 30 SCORE calculado $\geq 10\%$	< 70 o reducción >50% si basal: 70-135 (I B)
ALTO	Dislipemias severas (CT>310) HTA severa (TA $\geq$ 180/110) Diabetes sin FR ERC III con FGe: 30-59 SCORE calculado ≥ 5 y <10%	< 100 o reducción >50% si basal:100-200 (I B)
MODERADO	SCORE calculado ≥ 1 y <5%	< 115 (IIa C)
BAJO	SCORE calculado < 1%	-



ASCVD RISK FACTOR MODIFICATIONS ALGORITHM



Categorías de riesgo de enfermedad cardiovascular arteriosclerótica y objetivos terapéuticos lipídicos

Categoría de riesgo	Factores de riesgo / Riesgo a 10 años	cLDL mg/dl	c-No-HDL mg/dl	Apo B mg/dl
Riesgo extremo	- ECV progresiva incluyendo angina inestable en pacientes con cLDL <70 mg/dl - ECV establecida en pacientes con DM, ERC 3/4, hipercolesterolemia familiar - ECV prematura (<55 años hombres, <65 mujeres)	<55	<80	<70
Riesgo muy alto	- SCA o enfermedad coronaria, carotídea o periférica establecida, riesgo $\geq 10\%$ a 20% - Diabetes o ERC 3/4 con ≥ 1 FR - Hipercolesterolemia familiar	<70	<100	<80
Riesgo alto	≥ 2 FR y un riesgo $\geq 10\%$ a 20% - Diabetes o ERC 3/4 sin otros FR	<100	<130	<90

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1985



Michael S. Brown
Prize share: 1/2

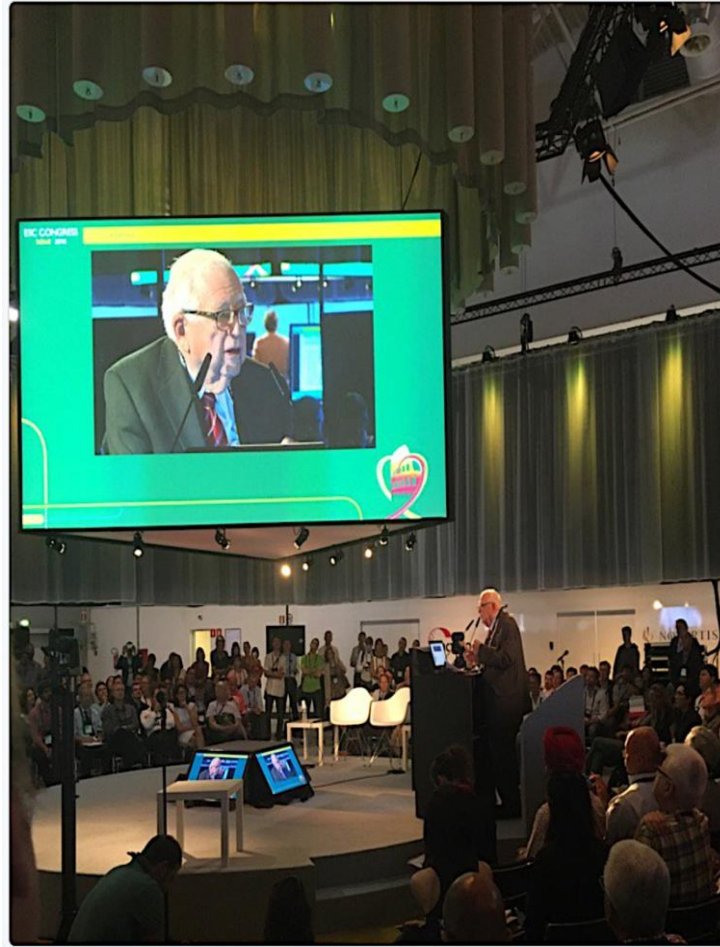


Joseph L. Goldstein
Prize share: 1/2

“un nivel plasmático de cLDL de
25 mg/dL sería suficiente”

ESC Congress 2016, Rome

Braunwald contundente: "LDL por encima de 50 mg/dl es Tóxico para la especie" #ESCcongress



Journal of Clinical Lipidology (2018) 12, 292–299

Journal of
Clinical
Lipidology

Check for updates

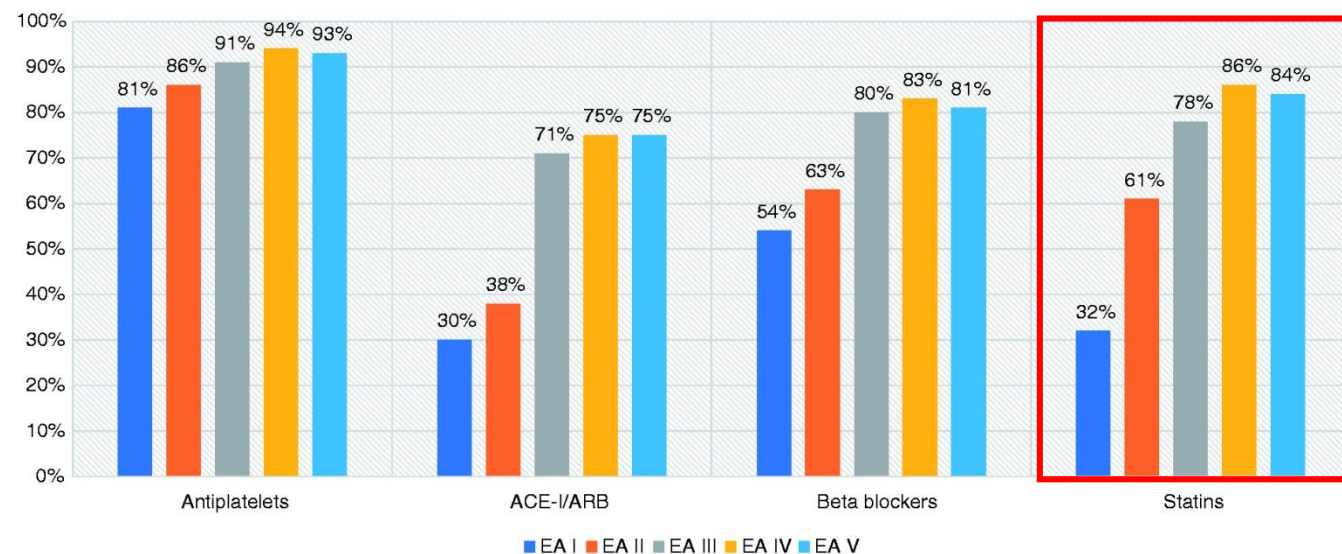
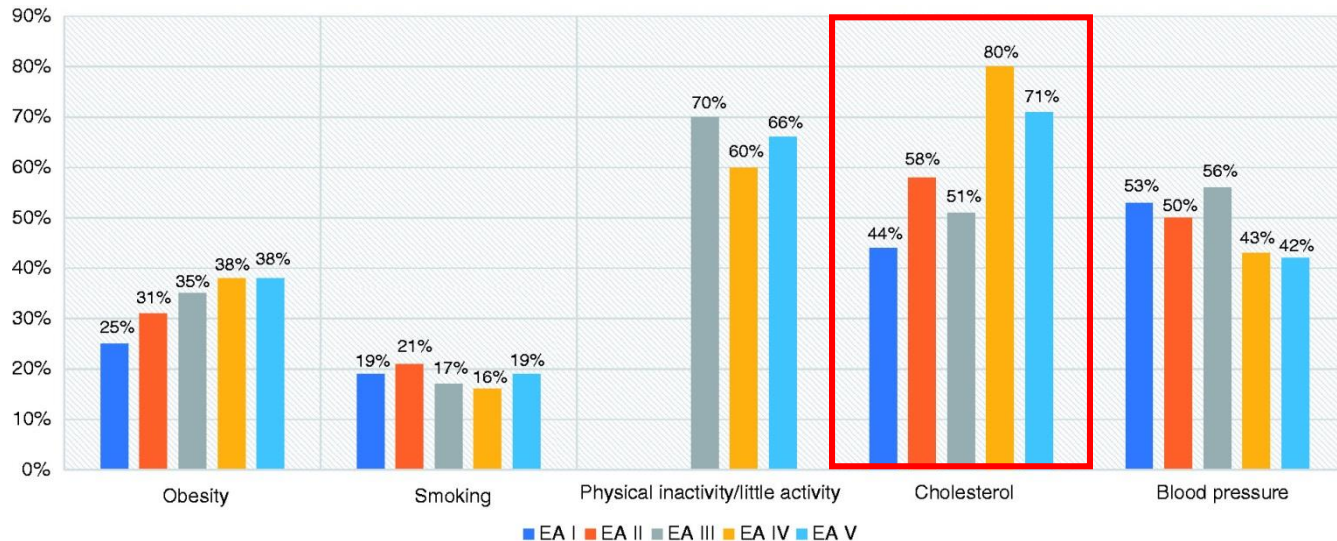
Clinical and pathophysiological evidence supporting the safety of extremely low LDL levels—The zero-LDL hypothesis

Luis Masana, MD, PhD*, Josefa Girona, PhD, Daiana Ibarretxe, MD, PhD, Ricardo Rodríguez-Calvo, PhD, Roser Rosales, MLT, Joan-Carles Vallvé, PhD, Cèlia Rodríguez-Borjabad, MS, Montserrat Guardiola, PhD, Marina Rodríguez, MS, Sandra Guaita-Esteruelas, PhD, Iris Oliva, PhD, Neus Martínez-Micaelo, PhD, Mercedes Heras, MLT, Raimon Ferré, MD, PhD, Josep Ribalta, PhD, Núria Plana, MD, PhD

Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme, Unitat de Recerca en Lipids i Arteriosclerosis, Sant Joan University Hospital, IISPV, CIBERDEM, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Spain

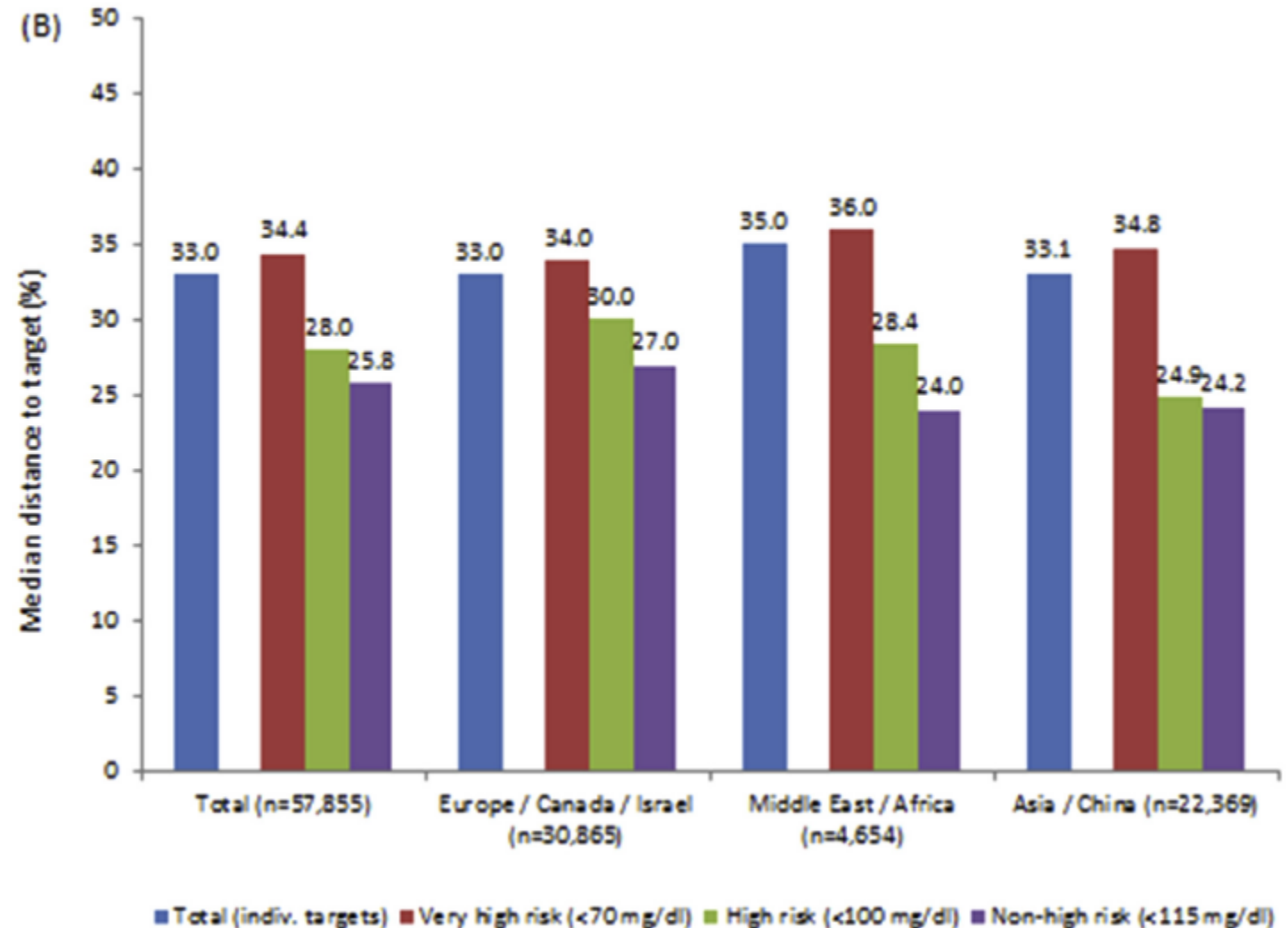
Nuestro mayor desafío es lo que NO hacemos

EUROASPIRE I - V

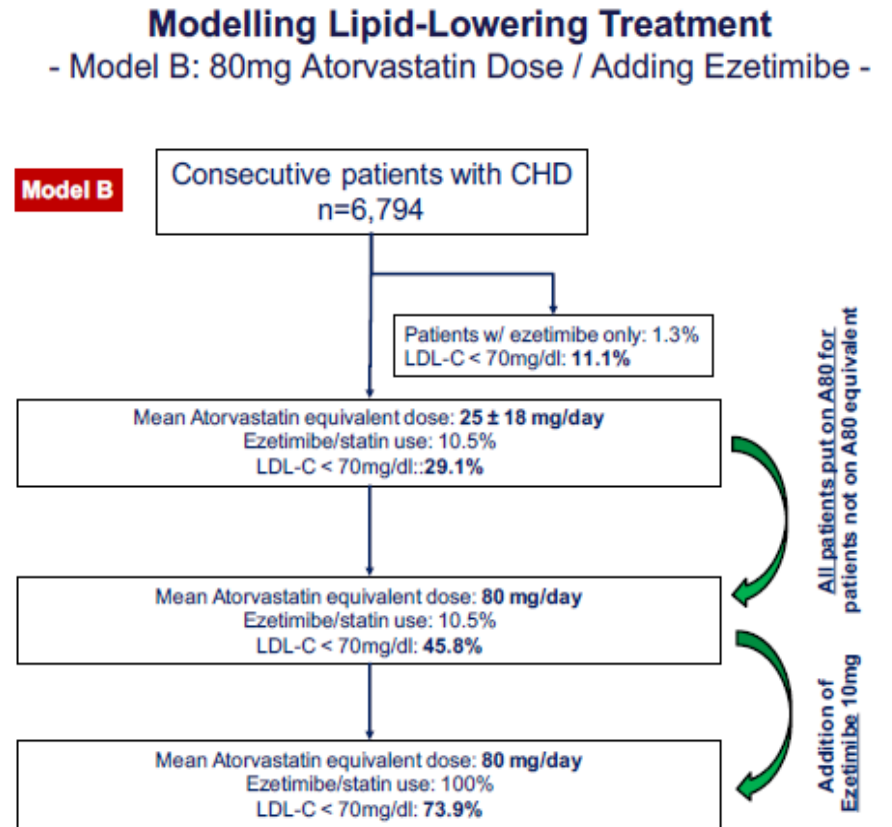
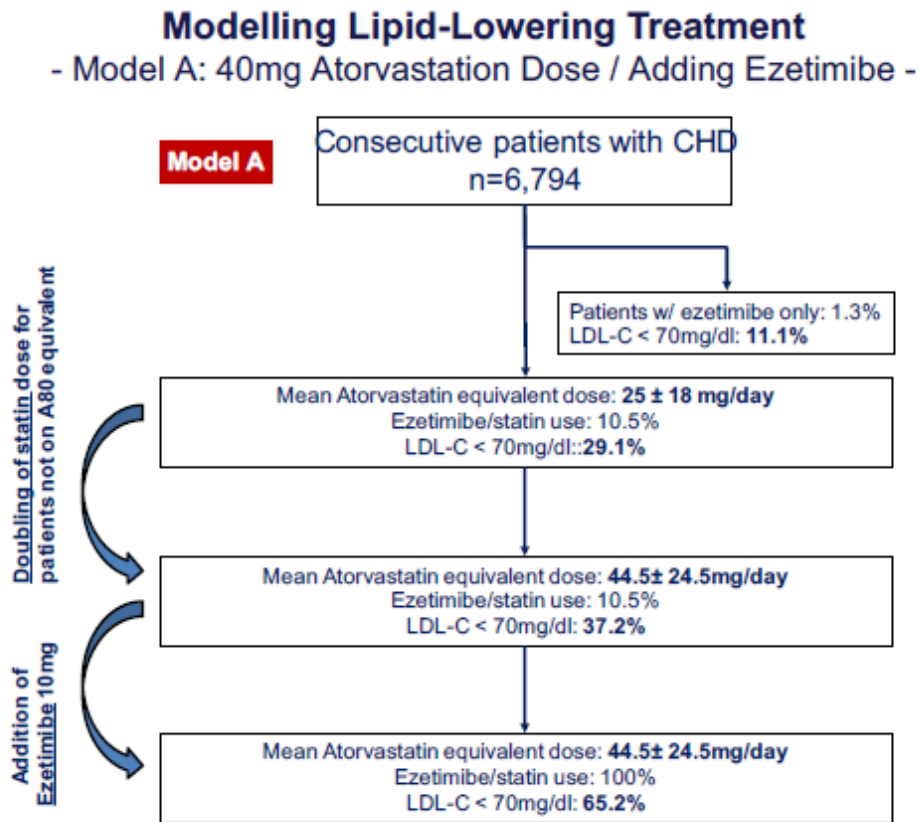


cLDL de los pacientes que no alcanzan el objetivo

Dyslipidemia International Study (DYSIS)

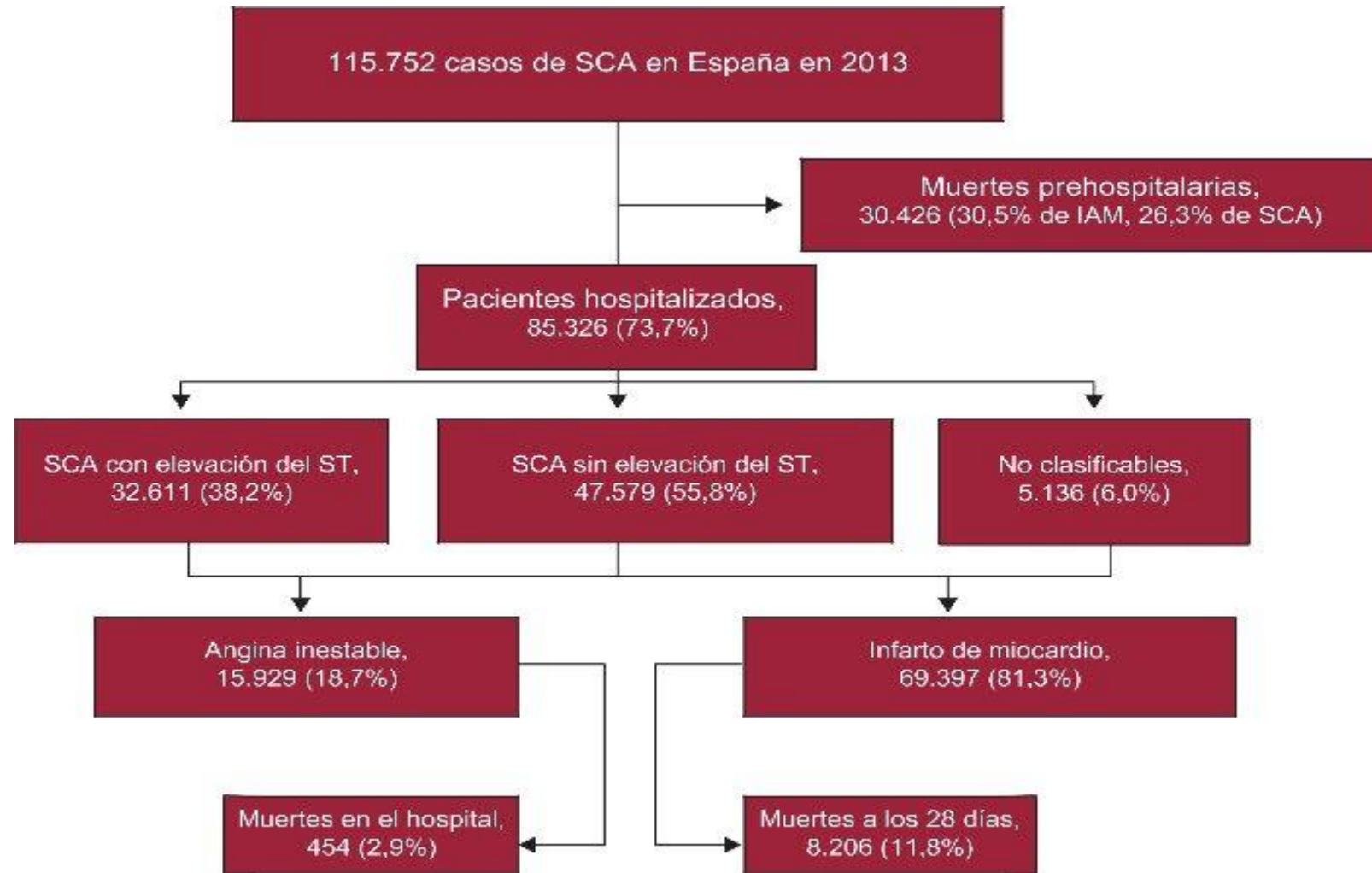


Estimación de consecución de objetivos basada en la población del estudio DYSIS II CHD



En la práctica clínica real, el uso de estatinas de alta intensidad + ezetimiba aumentaría de manera importante el porcentaje de pacientes con ECV en objetivos.

Síndrome coronario agudo en España



2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C
If the goal is not reached, <u>statin combination with a cholesterol absorption inhibitor</u> should be considered.	IIa	B
In patients at very high-risk, with <u>persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose</u> , in combination with <u>ezetimibe</u> or in patients with statin intolerance, a <u>PCSK9 inhibitor</u> may be considered.	IIb	C



Elección #1
Estatina alta dosis



cLDL fuera de objetivos
Estatina-Ezetimiba

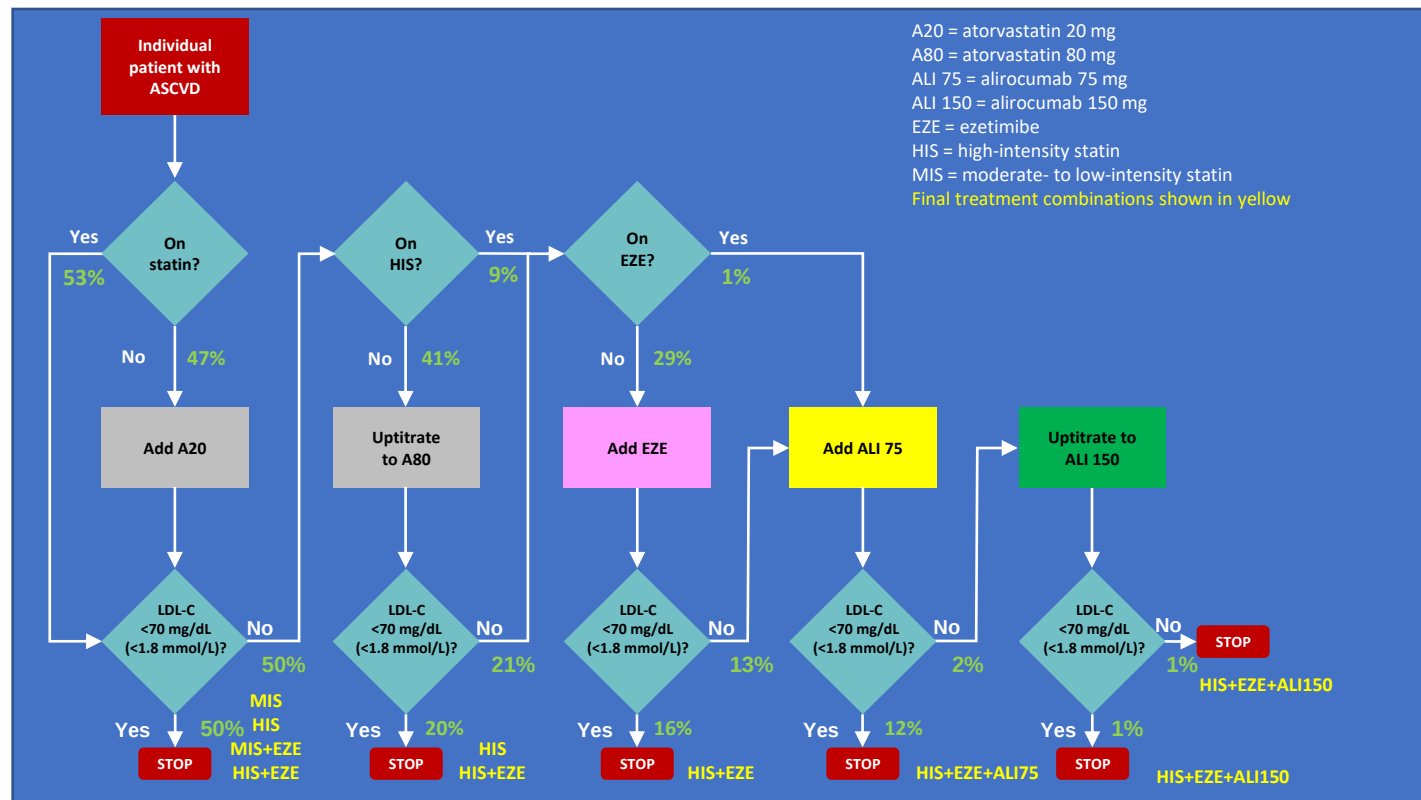
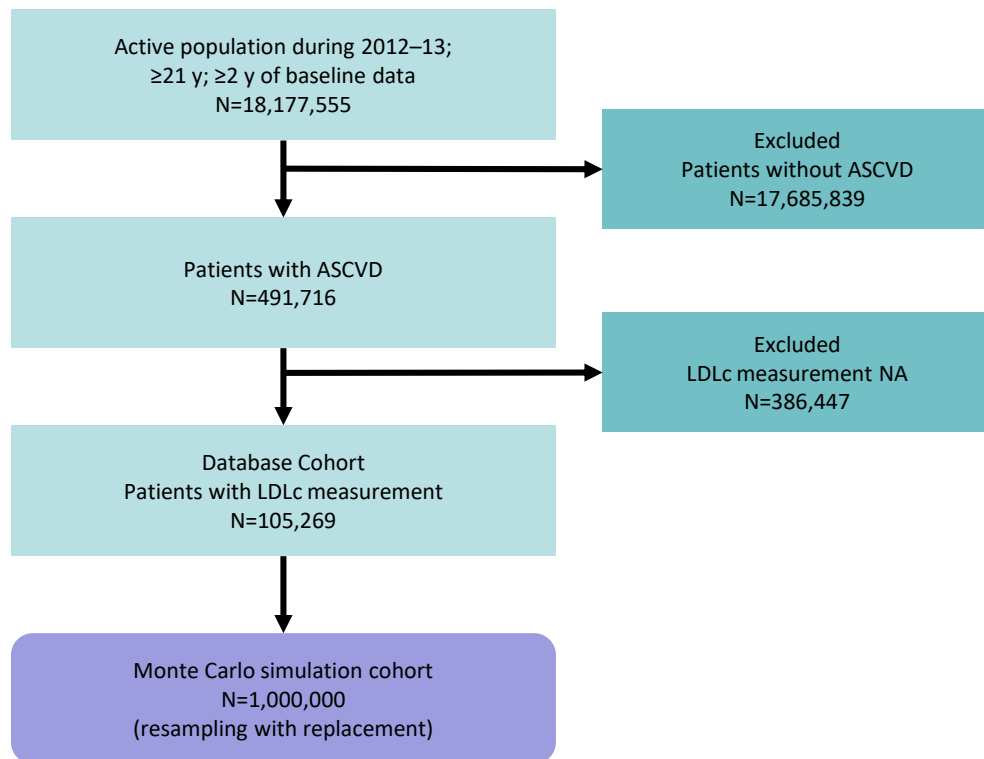
↓ cLDL 20%



iPCSK9
+ Estatina-Ezetimiba

↓ cLDL 55-70%

**Modelando la intensificación de la terapia hipolipemiante en el mundo real:
¿cuántos pacientes con ECV necesitarían un iPCSK9?**



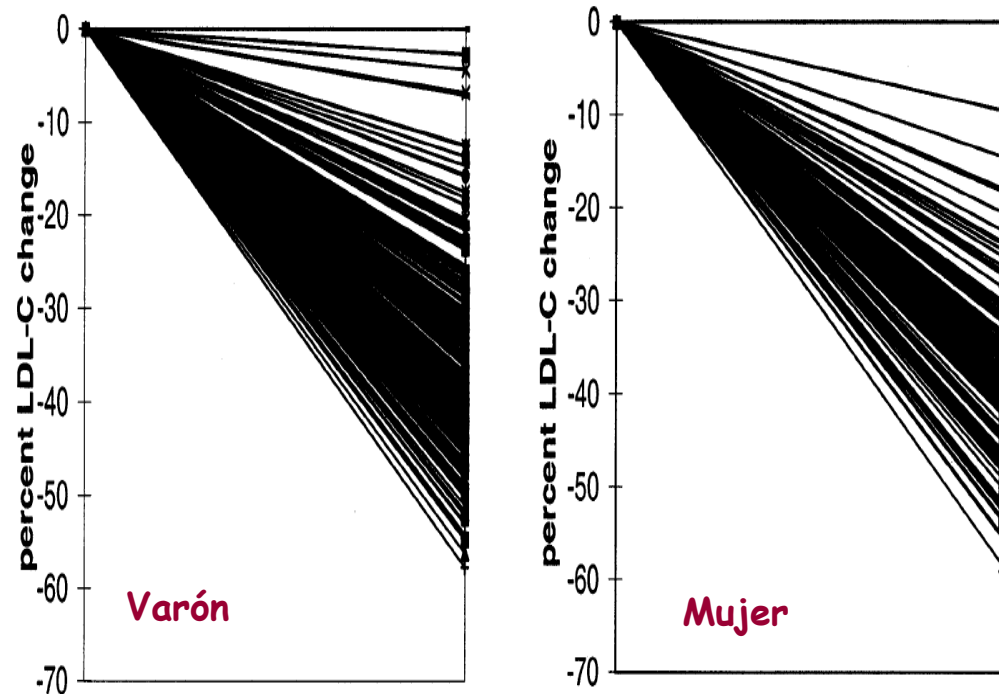
Principales resultados

Utilizando este modelo, después de la intensificación:

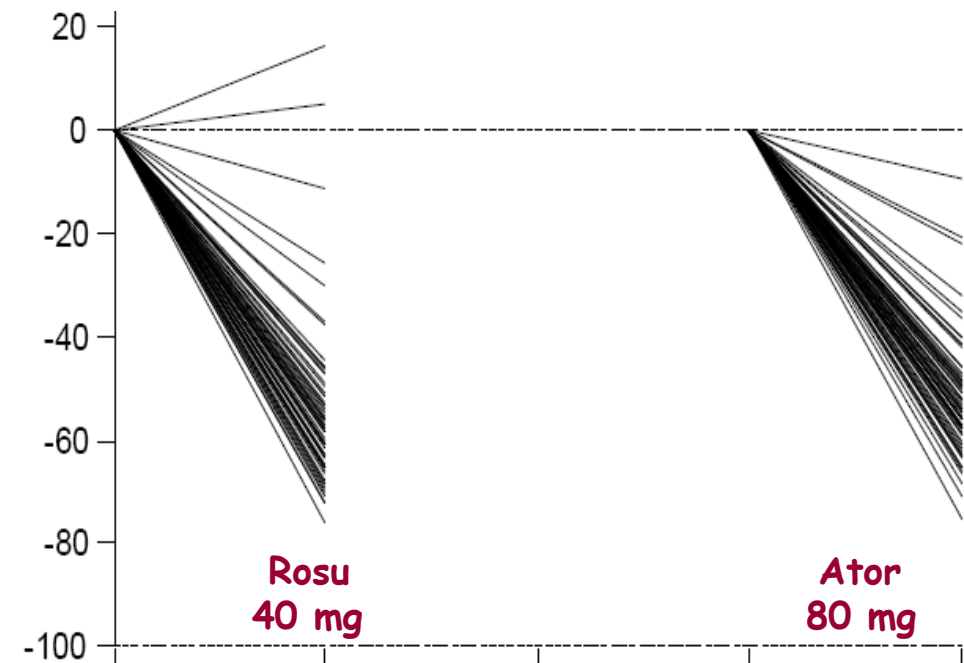
- Con estatina alta intensidad, ~70% de los pacientes alcanzaría cLDL <70 mg/dL (1,8 mmol/L)
- + Ezetimiba, ~86% de los pacientes conseguiría cLDL <70 mg/dL (1,8 mmol/L)
- ~14% de los pacientes requeriría la combinación con iPCSK9 para que > 99% de la población logre cLDL < 70 mg/dL (1,8 mmol/L)

Variabilidad interindividual de respuesta a estatinas

Atorvastatina 10 mg/d

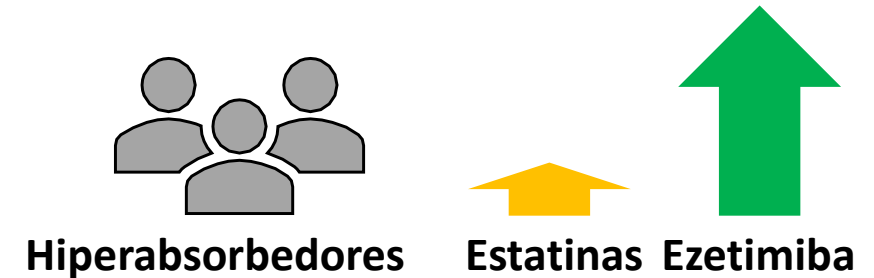
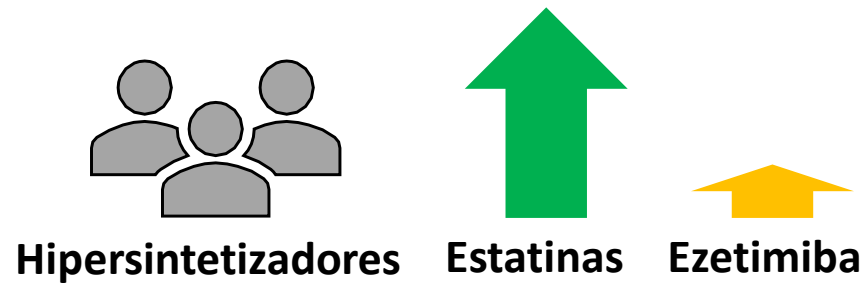


Análisis post-hoc estudio STELLAR



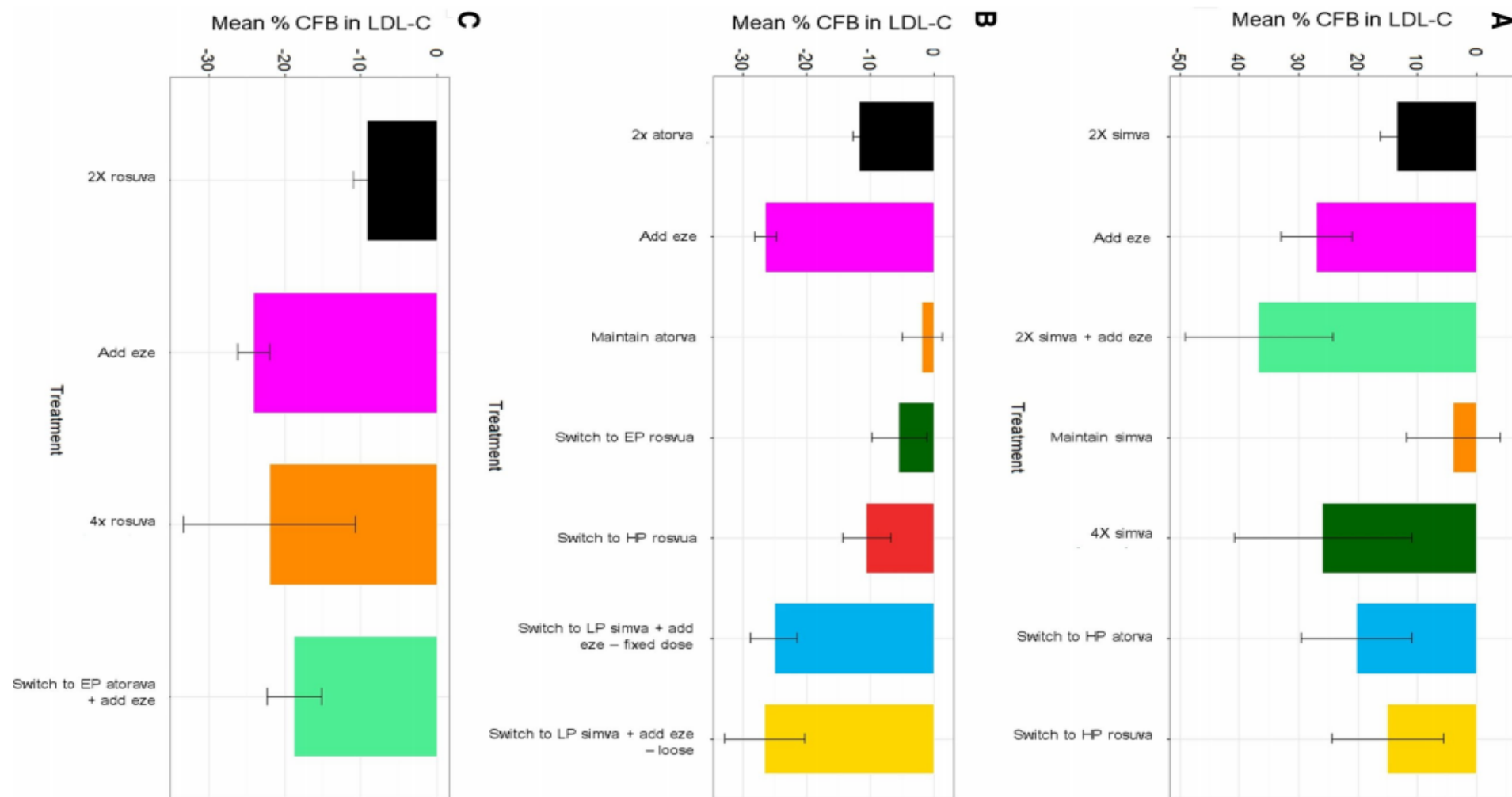
Hiperabsorbedores/hiperproductores de colesterol

- Colesterol circulante depende de la absorción intestinal y de la producción endógena
- Gran variabilidad en la absorción y síntesis de colesterol



- La reducción en cLDL por ezetimiba está inversamente relacionada con la respuesta a las estatinas.
- Por tanto, una gran proporción de pacientes que no alcanzan los objetivos cLDL con estatinas en monoterapia pueden beneficiarse del tratamiento de combinación.

Ezetimiba en pacientes de alto RCV previamente tratados con estatinas: revisión sistemática y metanálisis en red de la eficacia lipídica



Rosuvastatina + Ezetimiba

Evidencias clínicas

Autor	Referencia	Tipo estudio	Población
Ballantyne CM, et al. (Explorer)	Am J Cardiol 2007;99:673-80.	Eficacia y seguridad	Hipercolesterolemia en alto/muy alto RCV
Bays HE, et al. (ACTE)	Am J Cardiol 2011;108:523-30.	Eficacia y seguridad	Hipercolesterolemia en prevención primaria
Ballantyne CM, et al.	Atherosclerosis 2014;232:86-93.	Eficacia y seguridad	Alto RCV
Farnier M, et al. (Odyssey Options II)	Atherosclerosis 2015;99:673-80.	Fase III	Alto/muy alto RCV
Masuda J, et al.	Int Heart J 2015;56:278-85.	Regresión	ECC
Saeedi R, et al.	Lipids Health Dis 2015;14:57.	Eficacia y seguridad	VIH
Kim KJ, et al. (MRS-ROZE)	Cardiovasc Ther 2016;34:371-82.	Eficacia y seguridad	Hipercolesterolemia primaria
Wang X, et al.	Heart Lung Circ 2016;25:459-65.	Regresión	ECC
Lee SH, et al.	Clin Ther 2017;39:107-17.	Eficacia y seguridad	Hipercolesterolemia primaria
Hong SJ, et al. (I-ROSETTE)	Clin Ther 2018;40:226-241.	Eficacia y seguridad	Hipercolesterolemia primaria
Kim BS, et al.	Clin Ther 2018;40:993-1013.	Eficacia y seguridad	Hipercolesterolemia primaria

Los fármacos hipolipemiantes reducen el riesgo vascular porque disminuyen cLDL.

El n° de pacientes de muy alto riesgo vascular fuera del objetivo terapéutico en cLDL es inaceptablemente alto.

Las nuevas evidencias científicas apoyan la introducción precoz del tratamiento combinado.

El tratamiento combinado permite una mayor eficacia hipolipemiente con un mejor perfil de seguridad.

