ulrv
Unidad de Lípidos
y Riesgo Vascular

CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA

“No es LDLc, todo lo que reluce”

Dr. Juan José Tamarit García
Servicio de Medicina Interna

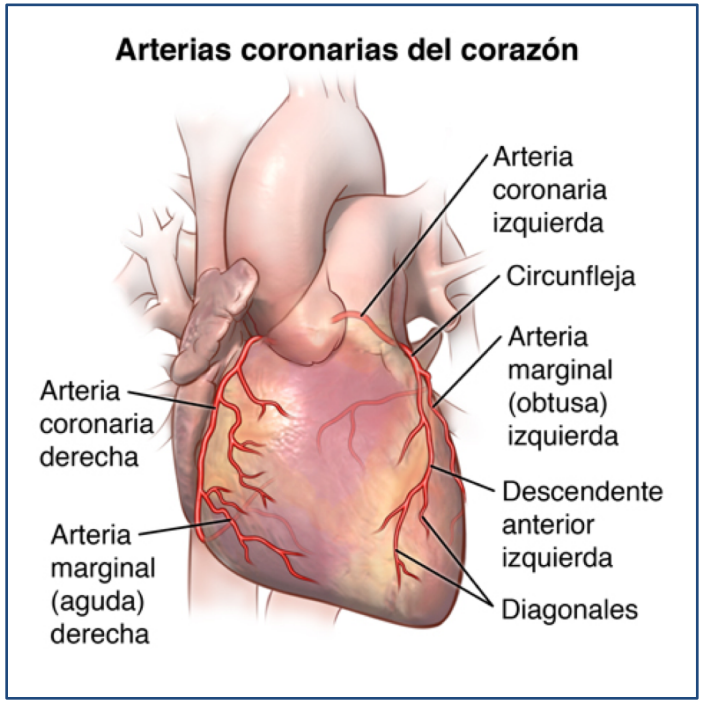
15 de enero de 2020

Caso Clínico

- Mujer de 47 años.
- Remitida para evaluación de riesgo cardiovascular tras IMA.

Historia reciente:

- Hace 2 meses IMACEST lateral Killip 1. Enf. multivaso:
  - 100% Marginal (Stent).
  - 60% Circunfleja derecha
  - 50% Descendente anterior
  - 80% Descendente derecha
  - 80% Circunfleja
  - 80% Ostium de Descendente posterior



Antecedentes personales

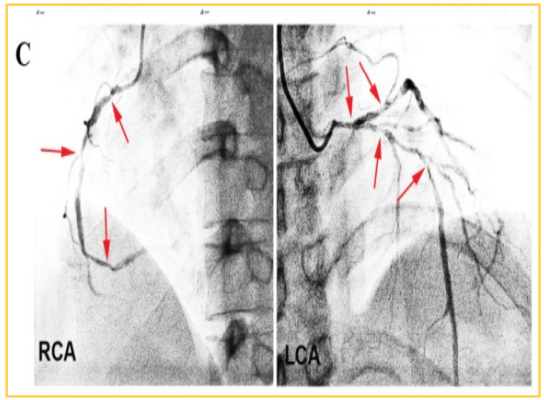
- No DM. No HTA. No DL. No Hepatopatía. IMC: 21
- No consumos tóxicos. No tabaco.
- Profesión: Médica.
- Hace ejercicio moderado 3 veces por semana.
- No cirugías previas.
- En 2016, presento episodio de dolor torácico atípico durante una guardia:
  - TC coronarias con < 50% de lesión en DA proximal.
  - Ergometria sin alteraciones.
  - Lesión NO significativa.

Analítica día del IMA

- Estudio hemostasia: Normal.
- Función tiroidea. Normal.
- Hemograma: Hb 12 g/dl; Hc 35 %; Leucos 12.000.
- Troponinas 11.068 ng/L
- HbA1c: 5. 5% Glucosa 95 mg/dL. Transaminasas. Normales.
- Filtrado renal > 90%.
- Proteinuria: negativa.
- Colesterol total 160 mg/dl (LDLc 102 / HDLc 34, no HDL 126); TG 119 mg/dl

Pruebas durante el ingreso por IMA

- ECG: RS 95l/m. Elevación ST en DI y aVL (1mm). Descenso del segmento ST de V3-V5
- Rx tórax: Sin hallazgos patológicos.
- Ecocardiograma: FEVI 65%. Ligera hipocinesia posterior basal y media.
- Coronariografía:
  - Codominancia.
  - Tronco: Normal.
  - **Descendente Anterior**: Estenosis moderada en segmento medio (50%). y estenosis significativa en segmento distal (80%).
  - **Circunfleja**: Oclusión trombótica de 1º Marginal. Estenosis significativa (80%) de circunfleja distal.
  - **Coronaria Derecha**: Ateromatosis difusa con estenosis larga moderada en segmento proximomedial 60%



Tratamiento al alta

- Adiro 100 mg/ 24 h
- Brilique 90 mg/ 12 h (al menos durante 1 año).
- Bisoprolol 2.5 mg/ 24h
- Rosuvastatina 20 mg / 24h
- Omeprazol 20 mg/ 24h

- No fumar.
- Vacunas: gripal / antineumocócica.
- Dieta baja en grasas animales.
- Ejercicio 3-4 veces/ día.

- Objetivos. LDLc < 70 mg/dL, PA: 140/90 mmHg

Causas de hiperlipemias secundarias

↑ Colesterol Total	↑ Trigliceridos	↑ CT y TG (mixtas)
Hipotiroidismo 1º	Obesidad	Diabetes
Síndrome nefrótico	Diabetes	Alcoholismo
Anorexia nerviosa	Alcoholismo	Estrógenos
Colestasis	Hepatitis aguda	Hipotirodismo 1º
	ERC	Síndrome nefrótico
	Corticoides	

¿Algo que añadir?

ESC
European Society of Cardiology

European Heart Journal (2019) **00**, 1–78
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES

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

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

Objetivos de tratamiento en las diferentes categorías de riesgo CV

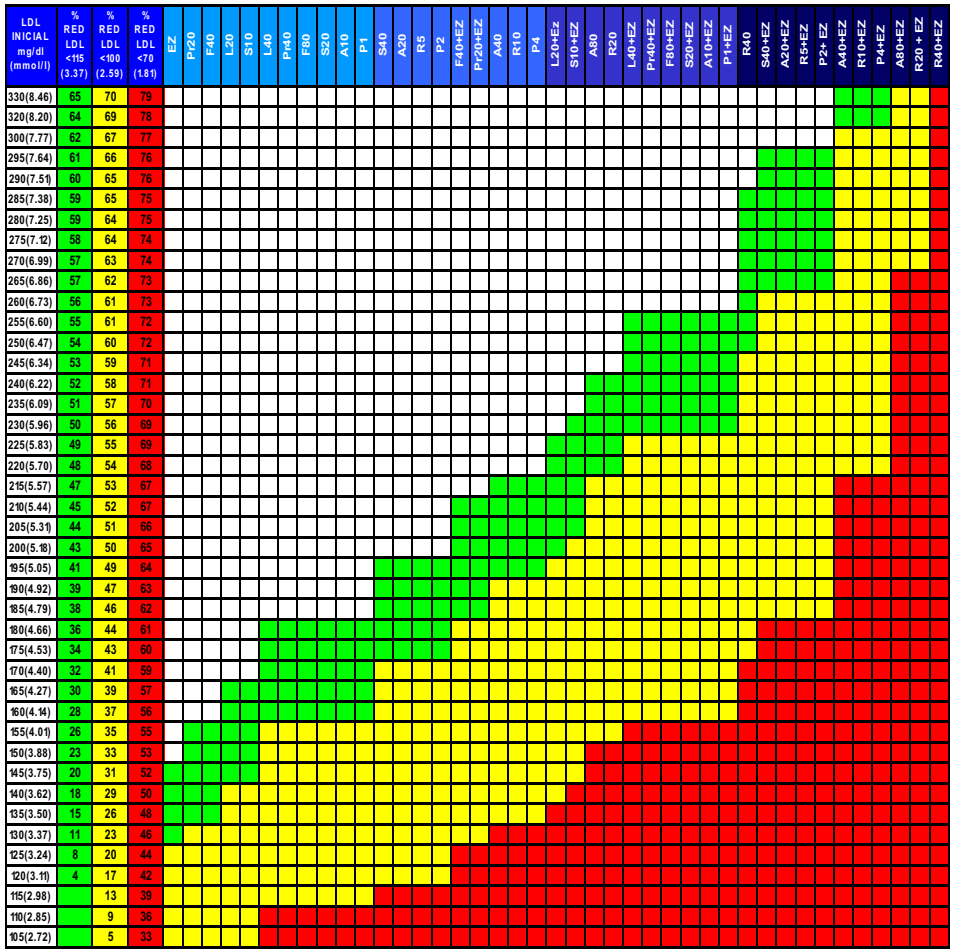
Estrategias de intervención
Consejos de estilo de vida
Intervención en el estilo de vida, considere agregar un medicamento si no está controlado
Intervención de estilo de vida y intervención farmacológica concomitante

		Niveles de LDL-C sin tratar					
	RIESGO CV TOTAL (SCORE %)	**< 55 mg/dL**	**55 a <70 mg/dL**	**70 a <100 mg/d**	**100 a <116 mg/dL**	**116 ta <190 mg/dL**	**≥190 mg/dL**
Prevención primaria	**BAJO RIESGO** SCORE <1%					<115	
	MODERADO RIESGO SCORE ≥1 a <5% Pacientes jóvenes (DM1 <35 años; DM2 <50 años) con DM duración <10 años sin otros factores de riesgo				<100		
	ALTO RIESGO SCORE ≥5 a <10% Factor de riesgo único notablemente elevado (LDL-C> 190 mg / dL o PA ≥180 / 110 mmHg) HCF sin otros factores de riesgo importantes ERC moderada (TFGe 30–59 ml / min) DM sin daño en órganos diana, duración ≥10 años o con otro FR			<70			
	MUY ALTO RIESGO HCF con otro factor de riesgo importante ERC grave (TFGe <30 ml / min) DM y daño de órgano diana: ≥3 factores de riesgo mayores; o inicio temprano de DM1 de larga duración (> 20 años) SCORE >10		<55				
Prevención secundaria	**MUY ALTO RIESGO** ECV (clÍnica/imagen)		<55				
	ALTO RIESGO EXTREMO ECV que experimentan un 2º evento vascular dentro de los 2 años mientras tomaba estatinas y ezetimiba a dosis máximas toleradas	<40					

≥50% de reducción del basal

Mach F et al. European Heart Journal 2019; 00, 1-78

Calculo del fármaco requerido para llegar a objetivo, según el LDLc basal



Masana L, et al. Clin Invest Arterioscler. 2015;27:138-43.

Fármacos en monoterapia o en combinación	Reducción teórica del cLDL (%)
Estatina de intensidad baja	30
Estatina de intensidad moderada	40
Estatina de intensidad alta	50
Ezetimiba	20
Inhibidor de PCSK9	60
Estatina de intensidad baja + ezetimiba	44
Estatina de intensidad moderada + ezetimiba	52
Estatina de intensidad alta + ezetimiba	60
Estatina de intensidad baja + inhibidor de PCSK9	72
Estatina de intensidad moderada + inhibidor de PCSK9	76
Estatina de intensidad alta + inhibidor de PCSK9	80
Estatina de intensidad baja + ezetimiba + inhibidor de PCSK9	78
Estatina de intensidad moderada + ezetimiba + inhibidor de PCSK9	80
Estatina de intensidad alta + ezetimiba + inhibidor de PCSK9	84

Masana L, et al . Rev Esp Cardiol. 2016;69:342-3.

Calculo del LDLc basal estimado, en pacientes ya tratados con estatinas

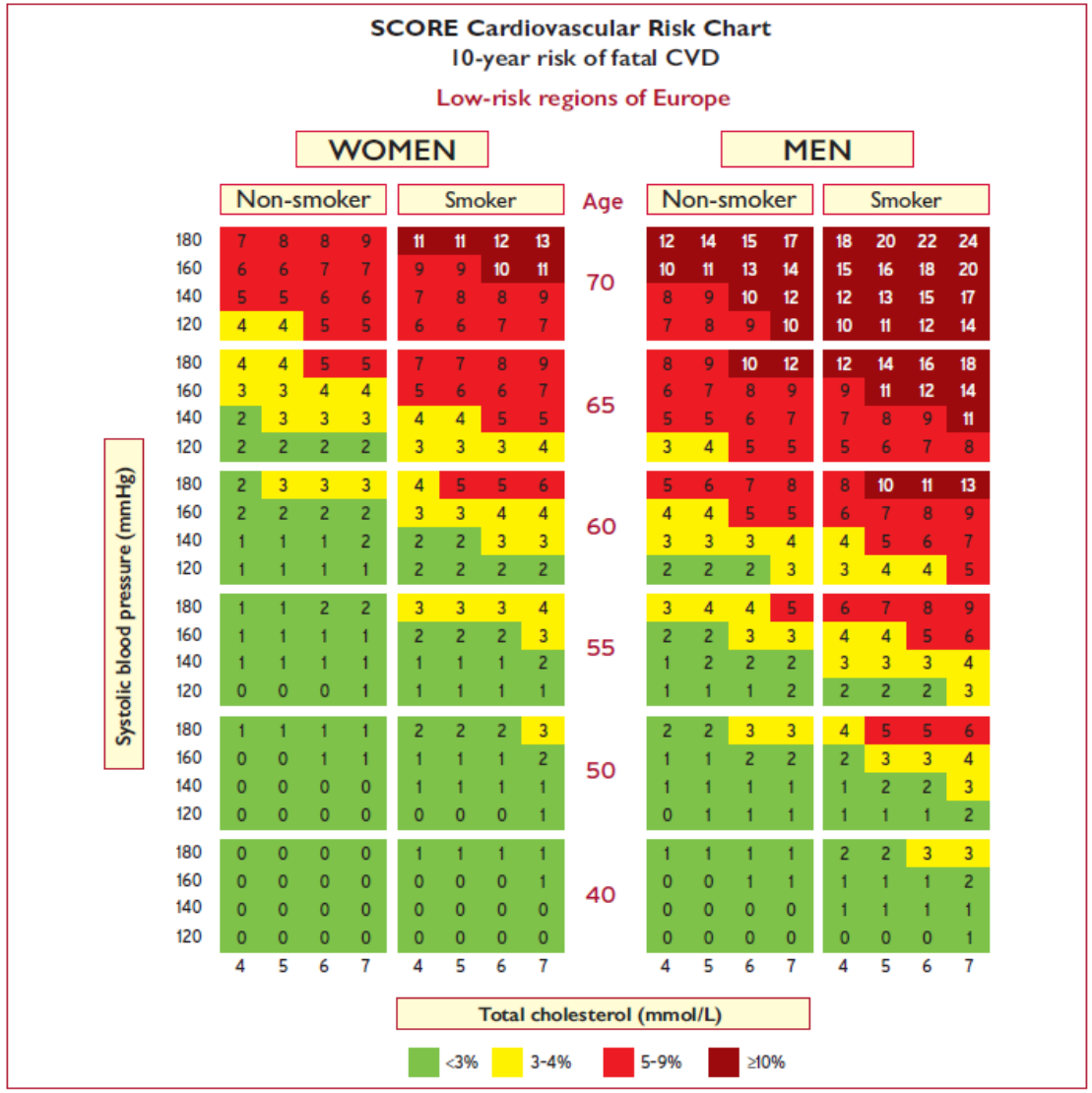
(t1) Analítica actual de cLDL mg/dl con tratamiento	(t0) cLDL inicial estimado en mg/dl previo a recibir tratamiento con estatinas						
200	250	286	323	339	377	444	541
195	244	279	315	331	368	433	527
190	237	271	306	322	358	422	514
185	231	264	298	314	349	411	500
180	225	257	290	305	340	400	486
175	219	250	282	297	330	389	473
170	212	243	274	288	321	378	459
165	206	236	266	280	311	367	446
160	200	229	258	271	302	356	432
155	194	221	250	263	292	344	419
150	187	214	242	254	283	333	405
145	181	207	234	246	274	322	392
140	175	200	226	237	264	311	378
135	169	193	218	229	255	300	365
130	162	186	210	220	245	289	351
125	156	179	202	212	236	278	338
120	150	171	194	203	226	267	324
115	144	164	185	195	217	256	311
110	137	157	177	186	208	244	297
105	131	150	169	178	198	233	284
100	125	143	161	169	189	222	270
95	119	136	153	161	179	211	257
90	112	129	145	153	170	200	243
% reducción cLDL para cada estatina	−20% ± 2%[a]	−30%	−38%	−41%	−47%	−55%	−63%
			Atorvastatina 10 mg	Atorvastatina 20 mg	Atorvastatina 40 mg	Atorvastatina 80 mg	
	Fluvastatina 20 mg[a]	Fluvastatina 40 mg	Fluvastatina 80 mg				
	Lovastatina 10 mg[a]	Lovastatina 20 mg	Lovastatina 40 mg	Lovastatina 80 mg			
		Pitavastatina 1 mg	Pitavastatina 2 mg	Pitavastatina 4 mg			
	Pravastatina 10 mg[a]	Pravastatina 20 mg	Pravastatina 40 mg				
				Rosuvastatina 5 mg	Rosuvastatina 10 mg	Rosuvastatina 20 mg	Rosuvastatina 40 mg
		Simvastatina 10 mg	Simvastatina 20 mg	Simvastatina 40 mg			

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.
[a] Fuente: Toth et al.[16].

DOI: 10.1016/j.arteri.2014.01.004

ulrv Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular
CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA
@Jj_Tamarit

ESC/EAS 2019 Guías: Evaluación de riesgo cardiovascular



Mach F, et al. European Heart Journal. 2019;00:1–78

Factores que modifican el riesgo coronario sistemático Estimación de riesgos
Privación social: el origen de muchas de las causas de ECV.
Obesidad y obesidad central medida por el índice de masa corporal y circunferencia de la cintura, respectivamente.
La inactividad física.
Estrés psicosocial, incluido el agotamiento vital.
Antecedentes familiares de ECV prematura (hombres: <55 años y mujeres: <60 años).
Trastorno inflamatorio crónico inmunomediado.
Trastornos psiquiátricos mayores.
Tratamiento para la infección por HIV.
Fibrilación auricular.
Hipertrofia del ventrículo izquierdo.
Enfermedad renal crónica.
Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
Enfermedad del hígado graso no alcohólico.

¿Algo que añadir?

Sólo preguntamos y registramos los antecedentes familiares en menos del 3% de los casos.

1. **Antecedentes familiares:**
   - Padre: ACV a los 70 años. Enfermedad multivaso a los 75 años. HTA
   - Madre: DM 2. Dislipemia en control dietético.
   - Hermano con IMA a los 39 años y 3 episodios isquémicos posteriores. No DM. No DL. NO HTA. No consumos tóxicos. Si tabaco.
   - Hermana sana, con perfil lipídico clásico normal.
   - Hijo sano.

Hiperlipoproteinemias primarias

HIPERCOLESTEROLEMIAS PRIMARIAS

- Hipercolesterolemia familiar (HF)
- Hiperlipemia familiar combinada
- Hipercolesterolemia poligénica
- Apo B100 defectuosa familiar
- Hiperalfalipoproteinemia

HIPERLIPOPROTEINEMIAS MIXTAS

HIPERTRIGLICERIDEMIAS PRIMARIAS

Criterios de las clínicas holandesas para el diagnostico de HCF

Historia Familiar:			
I.- Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y/o vascular precoz	SÍ	NO	1
II.- Familiar de primer grado con C-LDL >= 210 mg/dl	SÍ	NO	
y/o			
III.- Familiar de primer grado con Xantomas y/o Arco Corneal	SÍ	NO	2
IV.- Niño menor de 18 años con C-LDL >= 150 mg/dl	SÍ	NO	

Historia Personal:			
I.- Antecedentes enfermedad coronaria precoz	SÍ	NO	2
II.- Antecedentes de enfermedad vascular periférica o cerebral precoz (precoz= < 55 años en varones y < 60 años en mujeres)	SÍ	NO	1

Examen Físico:			
I.- Xantomas tendinosos	SÍ	NO	6
II.- Arco Corneal antes de los 45 años	SÍ	NO	4

Analítica en ayunas, con triglicéridos < 200 mg/dl:			
I.- C-LDL >= 330 mg/dL	SÍ	NO	8
II.- C-LDL 250 – 329 mg/dL	SÍ	NO	5
III.-C-LDL 190 – 249 mg/dL	SÍ	NO	3
IV.-C-LDL 155 – 189 mg/dL	SÍ	NO	1

Alteración funcional del gen r-LDL	SÍ	NO	8

Se asigna una puntuación a cada apartado. El diagnóstico clínico es de probabilidad cuando la puntuación total es ≥ 6 y de certeza cuando la puntuación total es ≥ 8 puntos.

DIAGNOSTICO:

-certeza ≥ 8 puntos

-probable 6-7

-posible 3-5

https://www.fhscore.eu/#/fhQuestionnaire

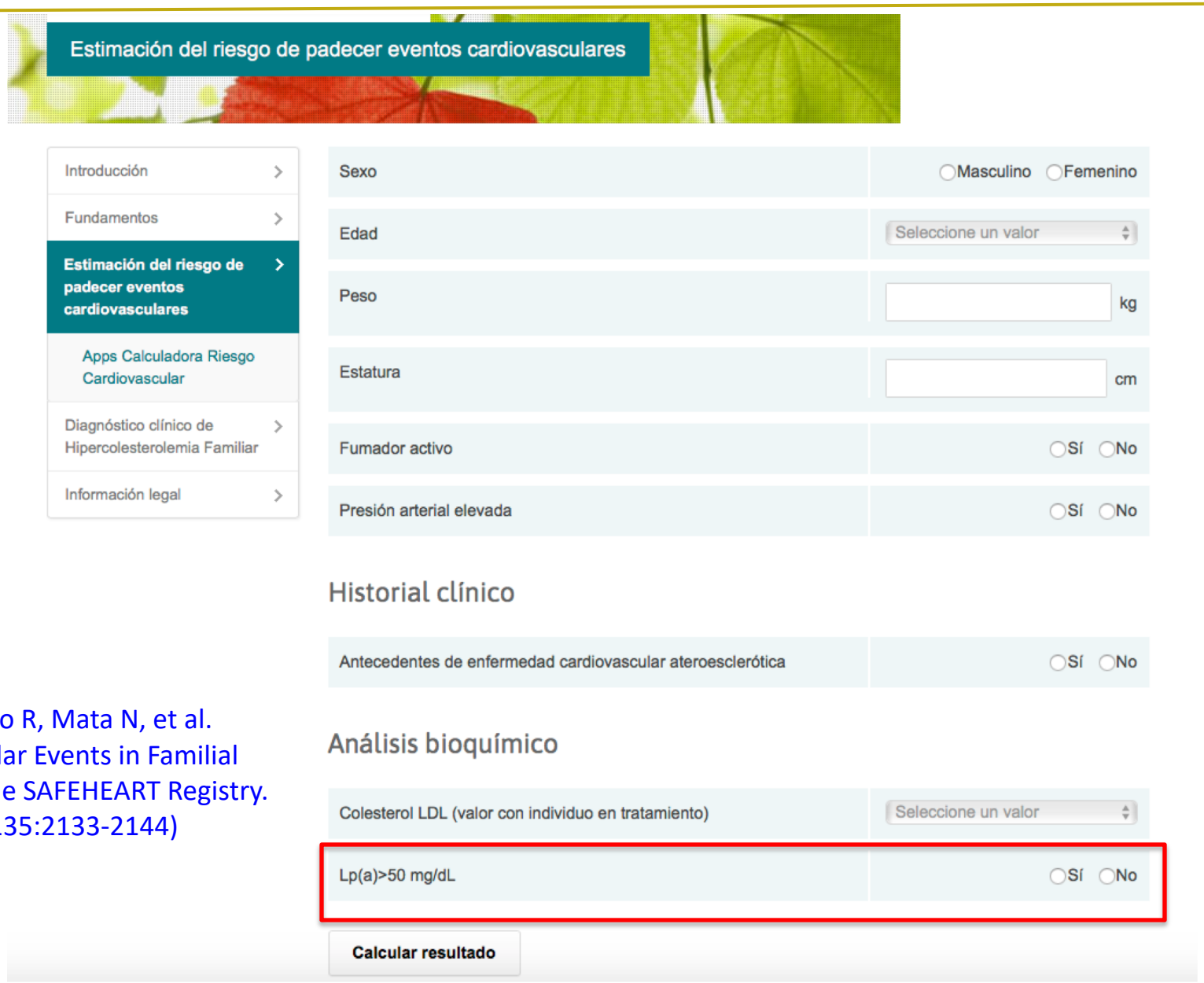
Hipercolesterolemia Familiar (HF)

- Trastorno genético más frecuente asociado con enfermedad coronaria prematura.
- Transmisión autosómica dominante.
- El diagnóstico genético está indicado en Casos Índice con una puntuación ≥ 6 (sensible/especifico).
- Principales mutaciones en el **gen del receptor LDL** (RLDL), y menos frecuentemente por mutaciones del gen de la **apolipoproteína B** (APOB) y del gen ***Proprotein Convertase Subtilisin/kexin type 9*** (PCSK9)
- Prevalencia una de cada 300-500 personas en la población general, (100.000 españoles).
- Hasta un 28% pueden tener un diagnóstico genético y no tener un fenotipo clínico definido.

Palacios L, et al. Atherosclerosis. 2012;221:137-42.

Diagnóstico y tratamiento de la hipercolesterolemia familiar en España: documento de consenso
http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.015

Escala riesgo SAFE HEART



Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events in Familial Hypercholesterolemia. The SAFEHEART Registry. Circulation 2017;135:2133-2144)

ulrv Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular

CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA

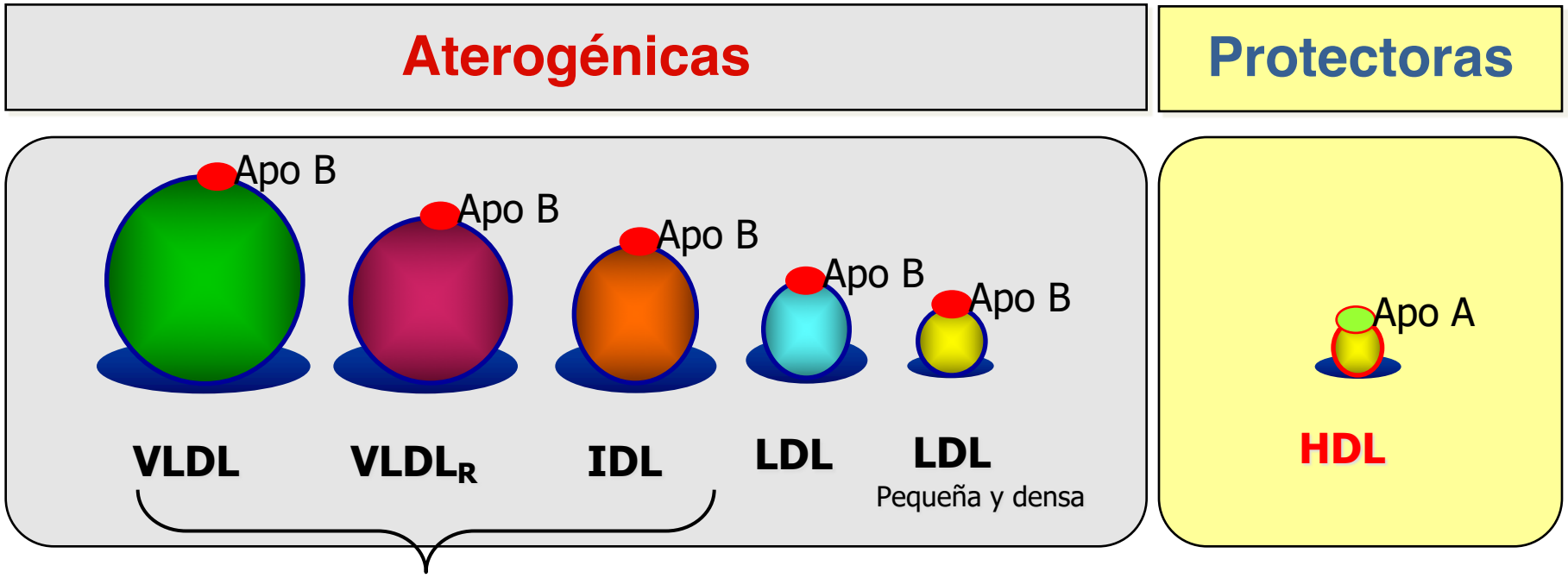
@Jj_Tamarit

Otros objetivos terapéuticos en la hipercolesterolemia

ApoB	C-No HDL	C-LDL	RIESGO CARDIOVASCULAR
		< 116 mg/dl	Bajo
100 mg/dL	3,4 mmol/L 130 mg/dL	< 100 mg/dl	Moderado
80 mg/dL	2,6 mmol/L 100 mg/dL	< 70 mg/dl	Alto
65 mg/dL	2,2 mmol/L 85 mg/dL	< 55 mg/dl	Muy alto

Mach F et al. European Heart Journal 2019; 00, 1-78

Partículas lipídicas



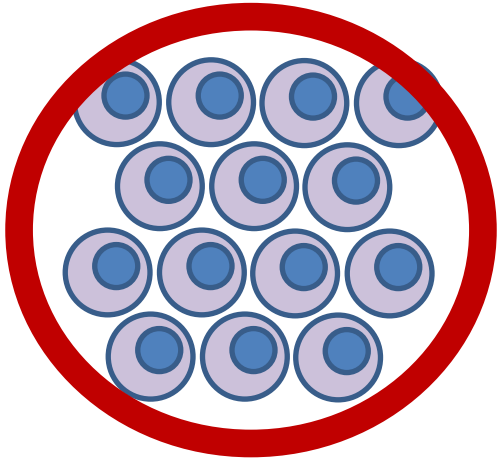
MEDIDAS:

- **Apo B** — **Apo A**
- **cNo-HDL** — **cHDL**

Tamaño de Lp(a) = IDLc = 23 a 30 nm

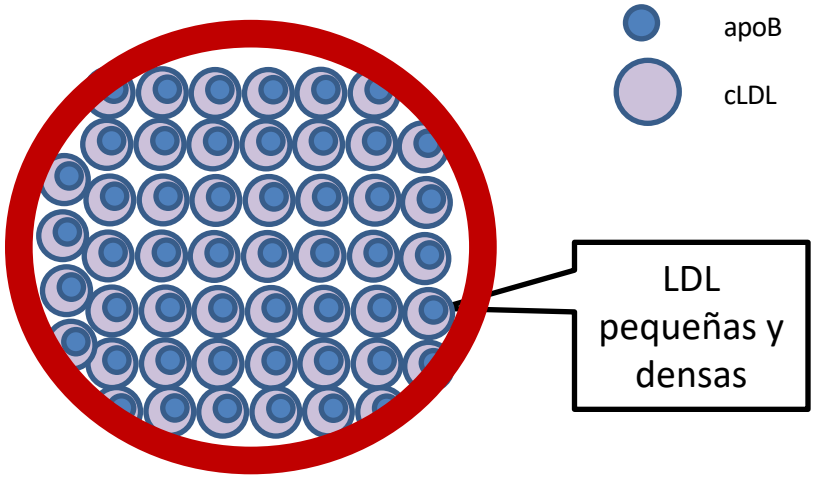
El tamaño y el número importa

PARTÍCULAS LDL



Concentraciones normales de cLDL

PARTÍCULAS LDL



Concentraciones normales de cLDL pero con un número de partículas de LDL elevadas

Austin MA & Edwards KL. Curr Opin Lipidol. 1996

Analítica ampliada

- Apoproteina A1: 100 mg/ dL (105 – 205)
- Apoproteina B: 61 mg/dL (55 – 130)
- **Lipoproteina (a): 165,9 mg/ dL** (5 - 30)

- Colesterol total 160 mg/dl (LDLc 102 / HDLc 34, no HDL 126); TG 119 mg/dl

Tras añadir Rosuvastatina 20 + 20 mg/dl + Ezetrol 10 mg

- Colesterol total 126 mg/dl (LDLc 72 / HDLc 40, no HDL 86); TG 72 mg/dl

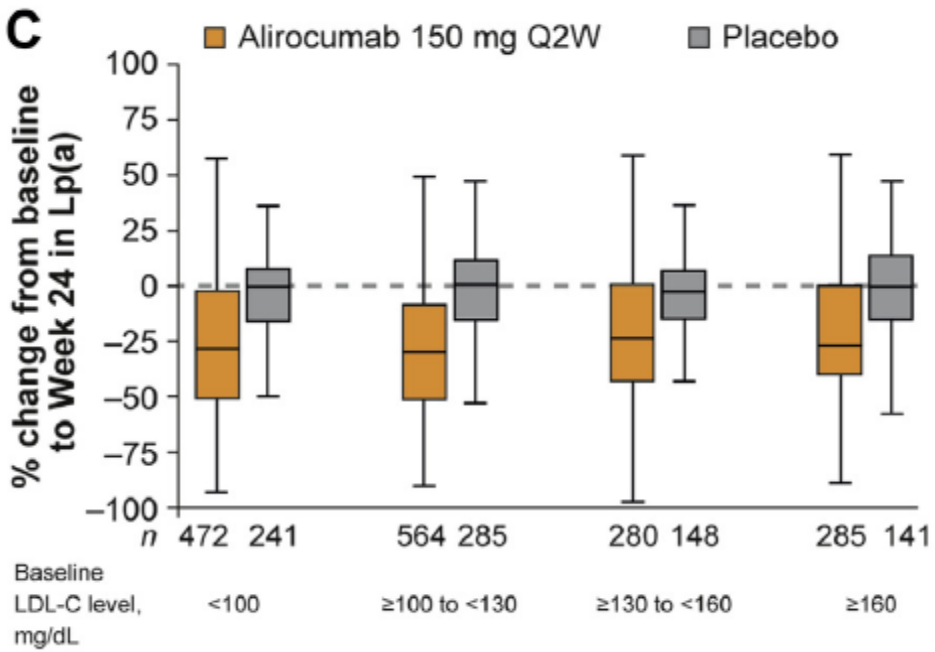
Lipoproteina(a)

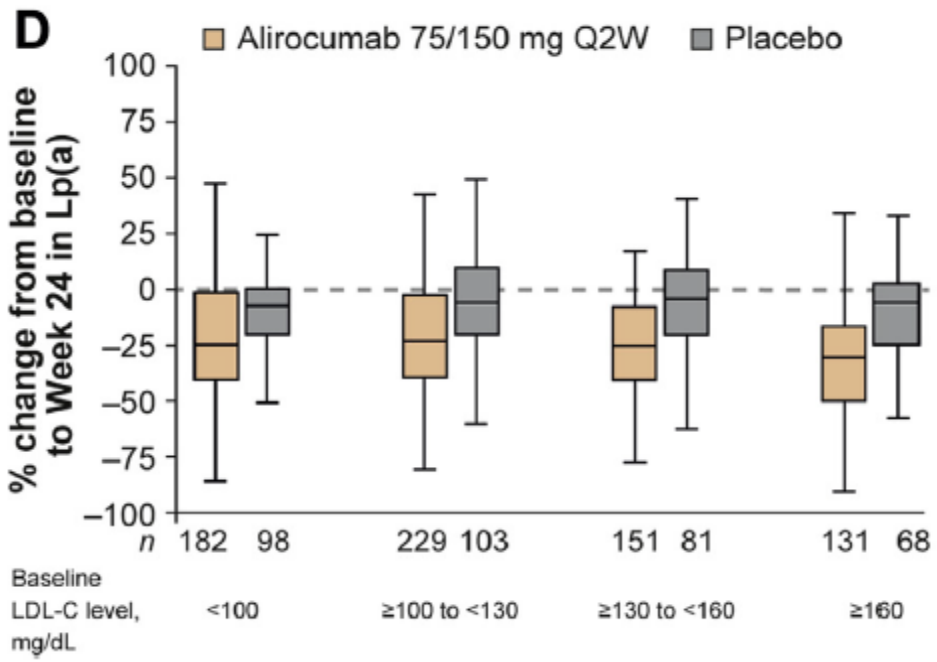
- Lp (a) es un predictor independiente de ECV en hombres y mujeres con HF.
- El riesgo de ECV es mayor en aquellos pacientes con un nivel de Lp (a)> 30 / 50 mg/dl.
- Macromolécula compuesta por una proteína hidrosoluble, apo (a), más otra apo B-100.
- Compite con el plasminógeno (≅) interfiere la fibrinólisis y promueve trombosis.
- No relación directa con el perfil lipídico de riesgo.
- Concentración plasmática determinada genéticamente en un 90%
- Las estatinas NO reducen Lp(a), incluso la aumentan.
- Los iPCSK9 y el Mipomersen SI reducen Lp(a) entre un 30-90%, respectivamente.

Las nuevas **recomendaciones SEA** para iPCSK9 definen nuevos perfiles de pacientes y se modifican los niveles de C-LDL para algunos de los subgrupos

Situaciones clínicas	Condicionantes adicionales	C-LDL old	C-LDL	Recomendación	Nivel de evidencia
Hipercolesterolemia familiar homocigota	-	>100	**>100**	Fuerte	Baja
Hipercolesterolemia familiar heterocigota	< 4 Factores de riesgo asociados	>160	**>160**	Fuerte	Baja
	≥ 4 Factores de riesgo asociados[1]	>130	**>130**	Fuerte	Moderada
	Con diabetes		**>100**	Fuerte	Moderada
	Con enfermedad vascular arteriosclerótica	**>100**	**>70**	Fuerte	Moderada
Prevención secundaria	Estable	>130	**>130**	Fuerte	Alto
	Síndrome coronario agudo **(< 1 año)**	> 100	**>100**	Fuerte	Moderada
	Lp(a) > 50 mg/dl	> 100	**>70**	Fuerte	Moderada
	Diabetes + Factor de riesgo adicional		**>100**	Débil	Baja
	> 2 Factores de riesgo adicionales no controlados		**>100**	Débil	Baja
	Enfermedad coronaria recurrente o multivaso no revascularizable		**>70**	Fuerte	Moderada
	EAP sintomática aislada o enf. polivascular		**>70**	Fuerte	Moderada
	Síndrome coronario agudo < 1 año + diabetes	**>100**	**>70**	Débil	Baja
	Insuficiencia renal crónica estadio ≥3 + 1FR		**>70**	Débil	Baja
	Enfermedad recurrente a pesar de C-LDL < 100mg/dl		**> 70**	Fuerte	Baja
Prevención primaria con riesgo muy alto	IRC ≥ 3b (no en diálisis) + diabetes mellitus	> 130	**>130**	Débil	Baja

Efecto de alirocumab sobre la lipoproteína (a) durante ≥1,5 años (programa ODYSSEY)





Reducciones entre el 23% y 29%

Su descenso se asocia a descensos en la aparición de MACE e IAM no fatal. No relación con ictus ni mortalidad

Gaudet D, et al. Am J Cardiol. 2017 Jan 1;119(1):40-46

ulrv Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular

CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA

@Jj_Tamarit

Indicaciones de los Ac Anti-PCSK9

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIAL

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

1. Pacientes con **Hipercolesterolemia familiar homocigota** no controlados (cLDL > **100 mg/dL**) con la dosis máxima tolerada de estatinas (Sólo Evolocumab).

2. Pacientes con **Hipercolesterolemia familiar heterocigota** no controlados (cLDL > **100 mg/dL**) con la dosis máxima tolerada de estatinas.

3. Pacientes con **enfermedad cardiovascular establecida** (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (cLDL > **100 mg/dL**) con la dosis máxima tolerada de estatinas.

4. Cualquiera de los pacientes de los **grupos anteriores que sean intolerantes** a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo cLDL > **100 mg/dL**.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de alirocumab (Praluent®) y evolocumab (Repatha®) en hipercolesterolemia. 22 abril de 2016

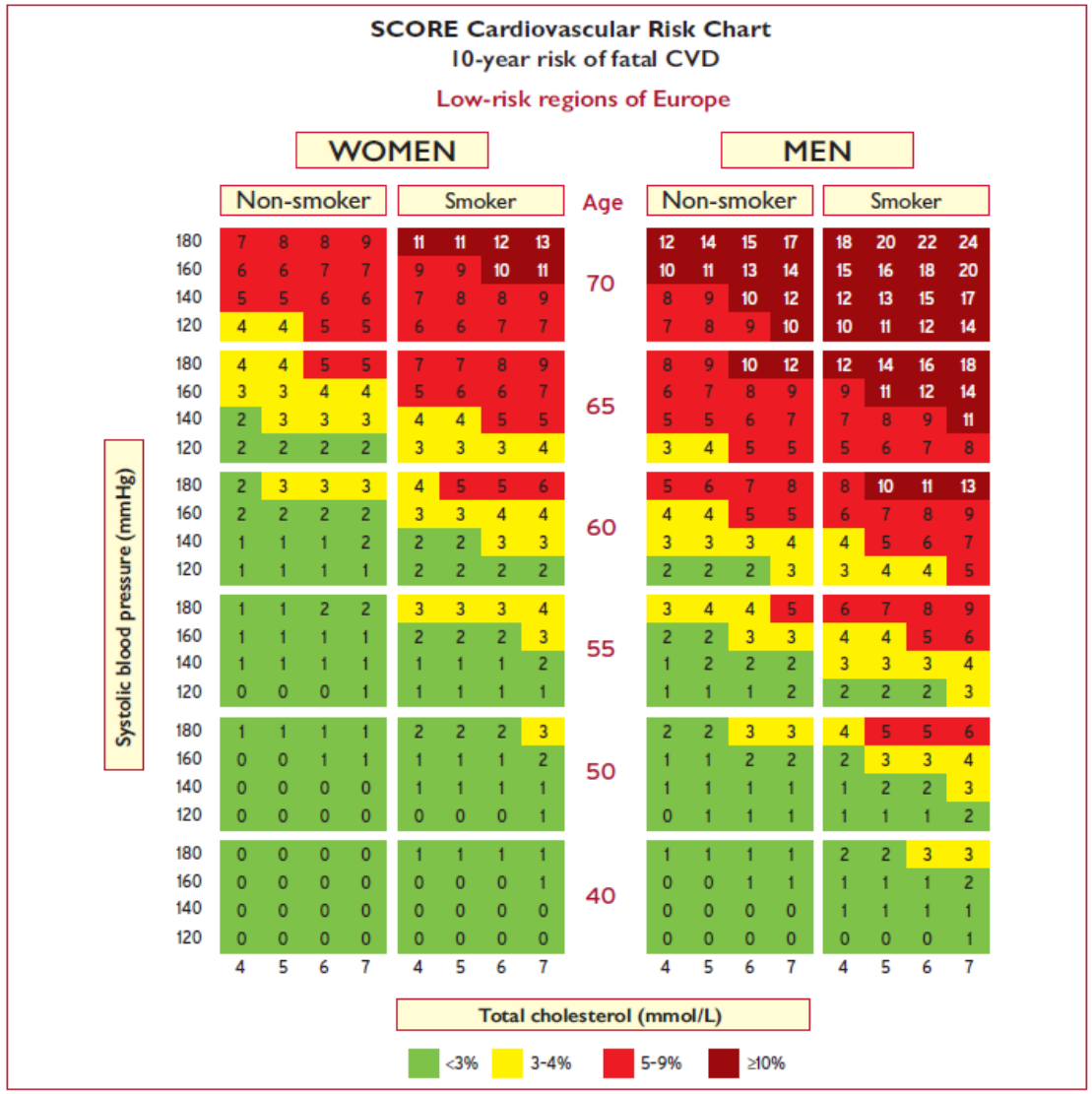
¿Algo más que añadir?

2. **Pruebas complementarias:**

- Autoinmunidad: Sin hallazgos patológicos.
  - LES, psoriasis; EII..
- Sind adaptativo post IMA
- Serologías Hepáticas y HIV: NEGATIVO.
- MAPA: Normotensa. Patron Dipper.

Factores que modifican el riesgo coronario sistemático Estimación de riesgos
Privación social: el origen de muchas de las causas de ECV.
Obesidad y obesidad central medida por el índice de masa corporal y circunferencia de la cintura, respectivamente.
La inactividad física.
Estrés psicosocial, incluido el agotamiento vital.
Antecedentes familiares de ECV prematura (hombres: <55 años y mujeres: <60 años).
Trastorno inflamatorio crónico inmunomediado.
Trastornos psiquiátricos mayores.
Tratamiento para la infección por HIV.
Fibrilación auricular.
Hipertrofia del ventrículo izquierdo.
Enfermedad renal crónica.
Síndrome de apnea obstructiva del sueño.
Enfermedad del hígado graso no alcohólico.

ESC/EAS 2019 Guías: Evaluación de riesgo cardiovascular



Recomendaciones para imágenes cardiovasculares por riesgo
Evaluación de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Recomendaciones	Clase	Nivel
Carga de placa arterial (carótida y / o femoral) en ecografía arterial debe ser considerado como un modificador de riesgo en individuos en riesgo bajo o moderado	IIa	B
La evaluación del puntaje CAC con CT debe ser considerado como un modificador de riesgo en el riesgo CV evaluación de individuos asintomáticos a baja o riesgo moderado.	IIa	B

CAC = calcio en la arteria coronaria; CT = tomografía computarizada; CV = cardiovascular.

Mach F, et al. European Heart Journal. 2019;00:1–78

El futuro cercano

PLOS | ONE

RESEARCH ARTICLE

Peptide-Based Anti-PCSK9 Vaccines - An Approach for Long-Term LDLc Management

Gergana Galabova*, Sylvia Brunner, Gabriele Winsauer, Claudia Juno, Bettina Wanko¤, Andreas Mairhofer, Petra Lührs, Achim Schneeberger, Arne von Bonin, Frank Mattner, Walter Schmidt, Guenther Staffler*

CrossMark

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

ELSEVIER

A cholesterol-lowering VLP vaccine that targets PCSK9

Erin Crossey[a,1], Marcelo J.A. Amar[b,1], Maureen Sampson[b], Julianne Peabody[a], John T. Schiller[c], Bryce Chackerian[a,*], Alan T. Remaley[b,*]

[a] Department of Molecular Genetics and Microbiology, University of New Mexico, MSC08-4660, Albuquerque, NM 87131, USA
[b] Lipoprotein Metabolism Section, Cardio-Pulmonary Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Building 10 – 2C433, 10 Center Drive, MSC 1666, Bethesda, MD 20892, USA
[c] Laboratory of Cellular Oncology, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892, USA

Conclusiones

- Vida saludable en infancia y adolescencia = ESENCIAL.
- El pronóstico de los pacientes con alto RCV sigue alejado de lo óptimo.
- Los objetivos terapéuticos deben considerarse como mínimos.
- Nuevas actuaciones para “aflorar” poblaciones candidatas a la intensificación.
- Debemos poder utilizar los fármacos de forma costo/eficiente.

Cálculo de Riesgo

No debemos tratar el colesterol alto,

sino el colesterol de

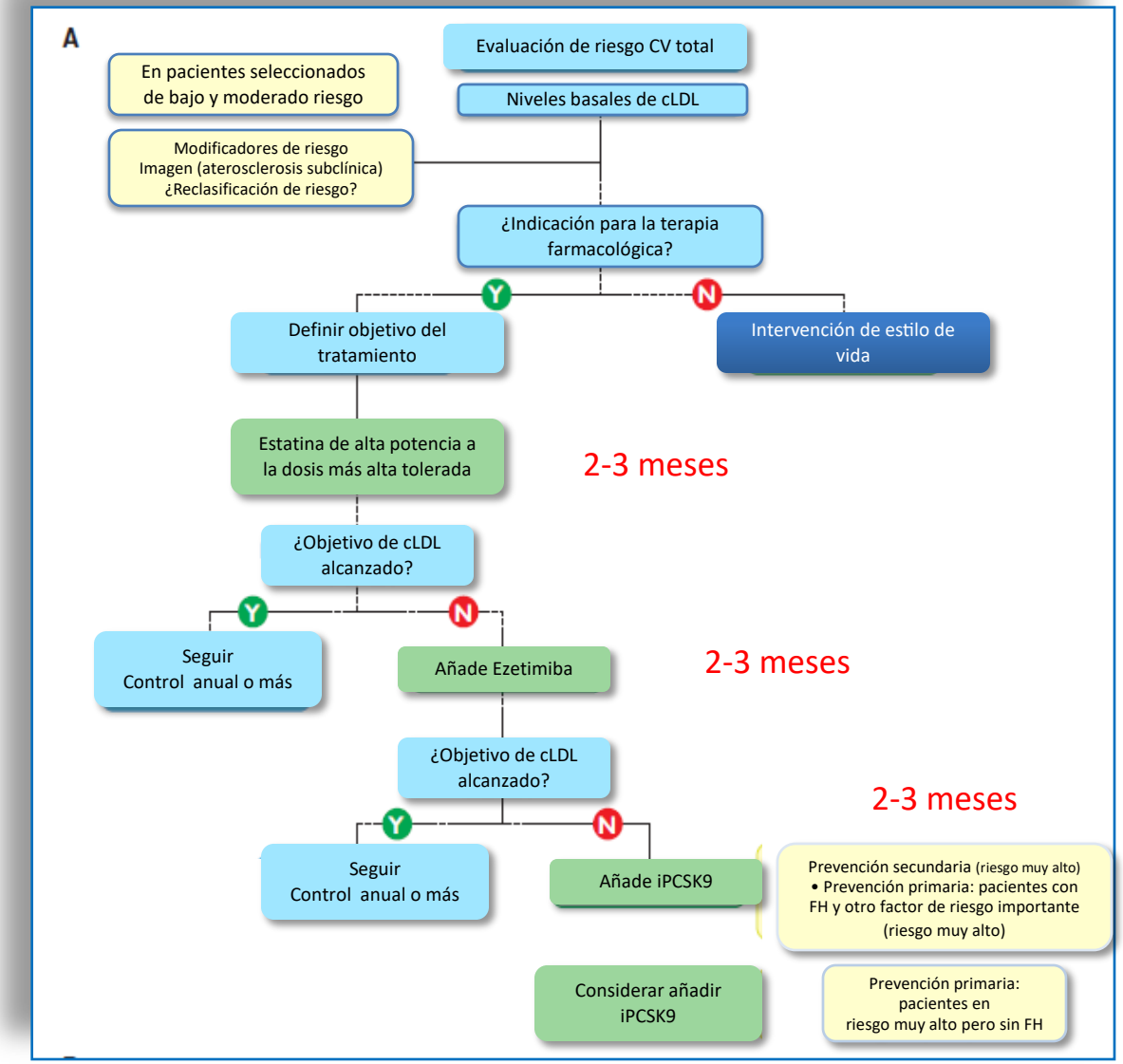
pacientes con alto riesgo cardiovascular

GRACIAS

Guías ESC/EAS 2019: Recomendaciones farmacológicas para reducir el C-LDL posicionan los iPCSK9 clase IA

Recomendaciones	Clase*	Nivel†
Se recomienda la preinscripción de estatina de elevada intensidad hasta la dosis más alta tolerada para alcanzar los objetivos establecidos para el nivel específico de riesgo.	I	A
Si los objetivos‡ no son alcanzados con la dosis máxima tolerada de estatina, se recomienda la combinación con ezetimiba	I	B
Para prevención secundaria, en pacientes con un riesgo muy elevado que no están alcanzado su objetivo‡ con dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, se recomienda una combinación con un inhibidor de PCSK9	I	A
Para los pacientes con HF de riesgo muy alto (es decir, con ECVA o con otro factor de riesgo importante) que no alcanzan su objetivo[c] con una dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, se recomienda una combinación con un inhibidor de PCSK9	I	C
Si no se tolera un régimen a base de estatinas en ninguna dosis (incluso después de la reposición), se debe considerar ezetimiba	IIa	C
Si no se tolera un régimen a base de estatinas en ninguna dosis (incluso después de la reposición), también se puede considerar añadir un inhibidor de PCSK9 junto a ezetimiba	IIb	C
Para los pacientes de prevención primaria con un riesgo muy alto, pero sin HF, si el objetivo de C-LDL no es alcanzado con una dosis máxima tolerada de estatina y ezetimiba, se puede considerar una combinación con un inhibidor de PCSK9	IIb	C
Si no se alcanza el objetivo‡ se puede considerar la combinación de estatinas con secuestrantes de ácidos biliares	IIb	C

Dislipidemia ESC / EAS 2019: estrategia de tratamiento



Class[a]	Level[b]
I	A
I	B
I	A

ulrv Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular

CONSORCI HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARI VALÈNCIA

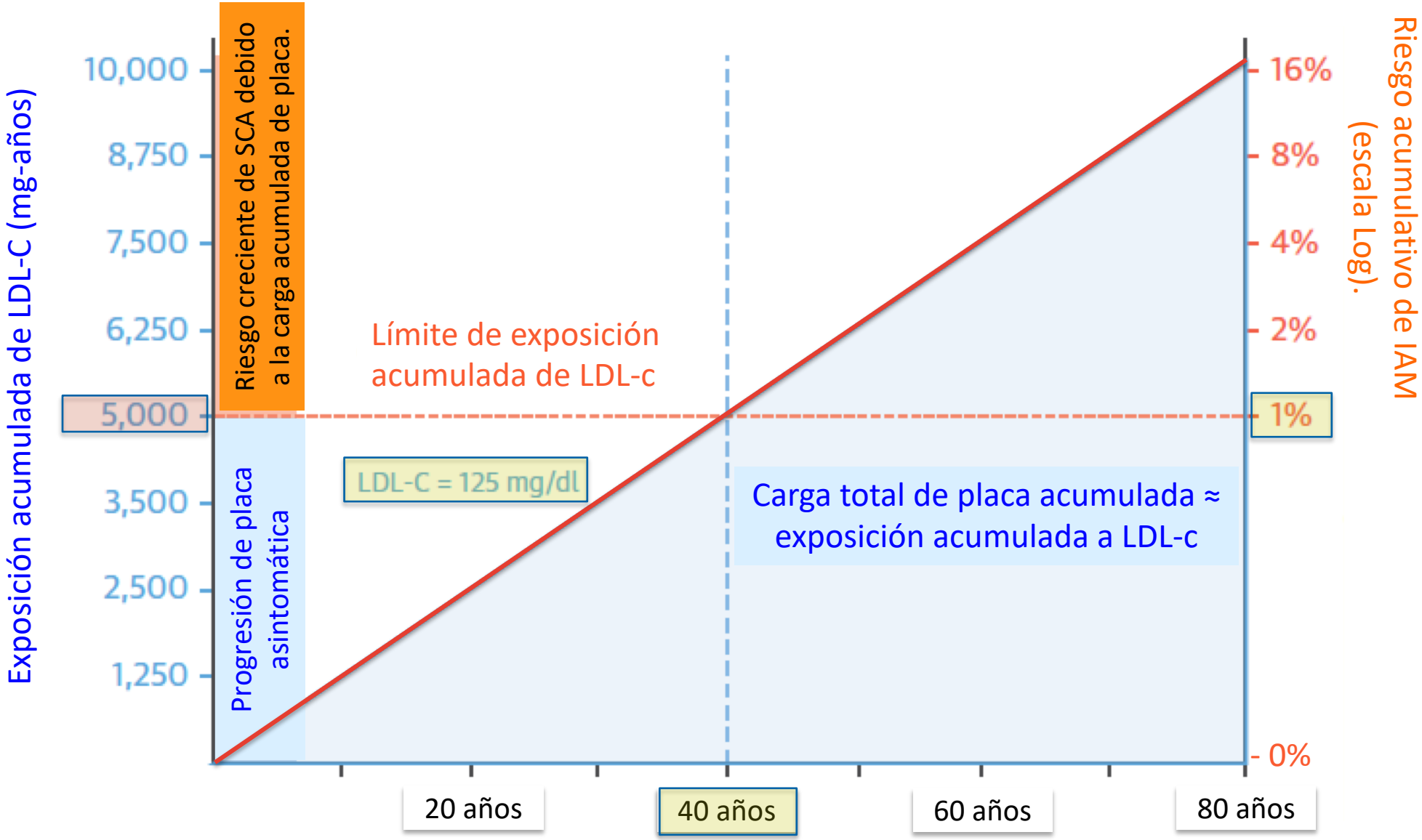
@Jj_Tamarit

Estimación (teórica) de beneficio del tratamiento con iPCSK9 en distintos sugbrupos de pacientes, modulado por los niveles de LDL de partida

Estudio	Grupo de pacientes	RAR estimada a 5 años	NNT a 5 años		
			TRIAL (< 70 mg/dl)	Estimación para C-LDL:	
				>100 mg/dl	>130 mg/dl
FOURIER	ECV estable	3,3	30	28	**21**
	ECV estable y diabetes	3,3	30	28	**21**
	ECV e IRC ≥3	4,2	**24**	**22**	
	IAM recurrente	4,3	**23**	**21**	
	ECV estable y Lp(a) elevada	4,7	**21**	**23**	
	IAM con enfermedad residual multivaso	5,7	**18**	**16**	
	EAP aislada	9,6	**10**		
ODYSSEY OUTCOMES	SCA 1 año	2,9	35	27	**21**
	SCA + diabetes	4,11	**24**		
	SCA y LDL >100 mg/dl	6,1	**16**	**14**	

FOURIER: Sujetos entre 40 y 85 años con IAM, ictus o EAP sintomática previas. Objetivo 2º muerte CV, IAM o ictus. Mediana de seguimiento 26 meses.
FOURIER: Para el subanálisis de Lp(a) el objetivo es muerte coronaria, IAM y revascularización urgente.
ODYSSEY OUTCOMES: Sujetos >40 años con un SCA entre 1 y 12 meses antes. Objetivo 2º cualquier evento CV (muerte CV, IAM no fatal, angina que ingresa, revascularización coronaria e ictus. Mediana de seguimiento 2,8 años. Para los pacientes diabéticos el objetivo es el 1º: Muerte coronaria, IAM e ictus no fatal o angina inestable.
Ascaso et al. Indicaciones iPCSK9 SEA 2019. Clin Investig Arterioscler. 2019 31:128-39.

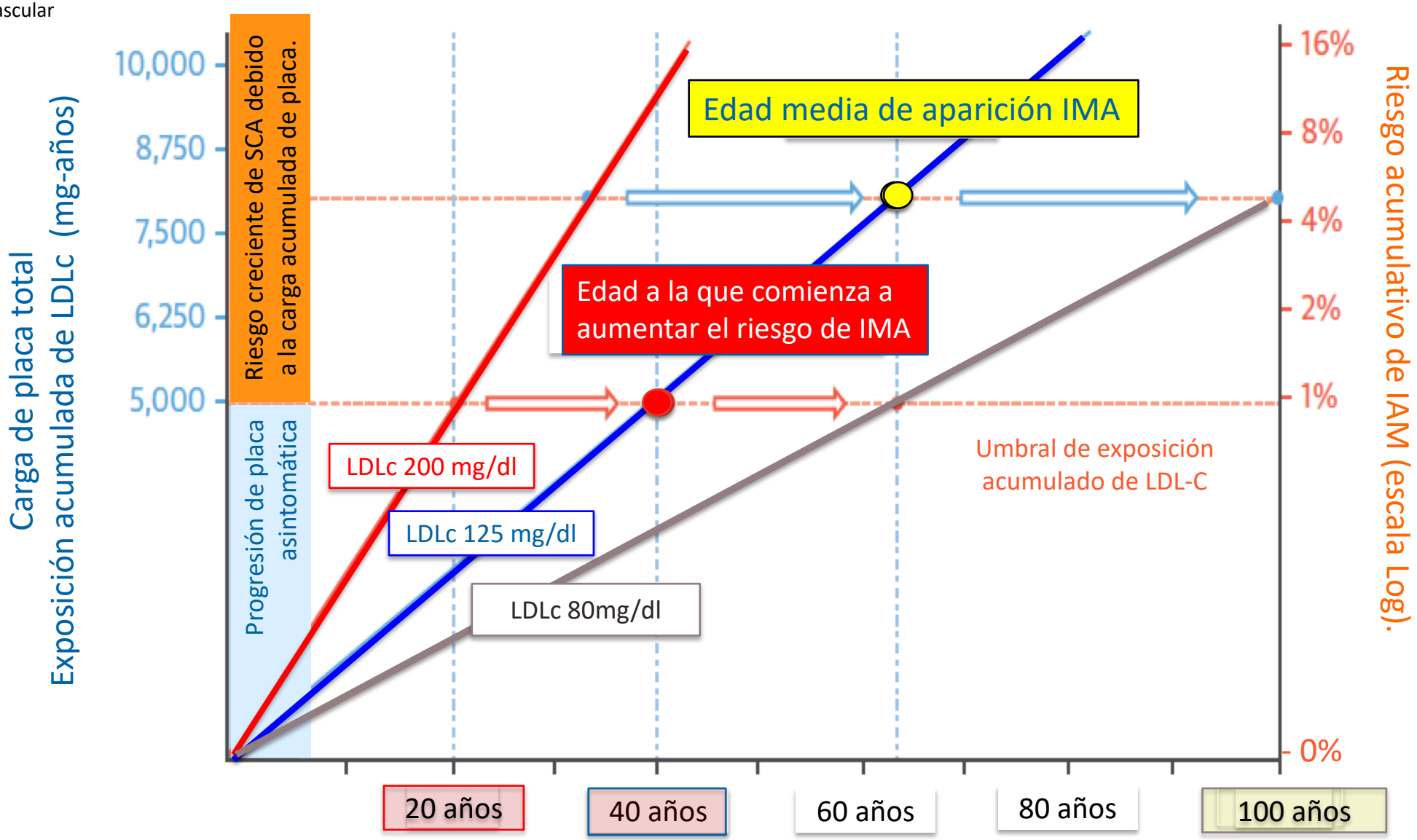
Efecto de la exposición acumulada a LDLc sobre la carga de placa y el riesgo de enfermedad cardiovascular



Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015; 131:e29–322.

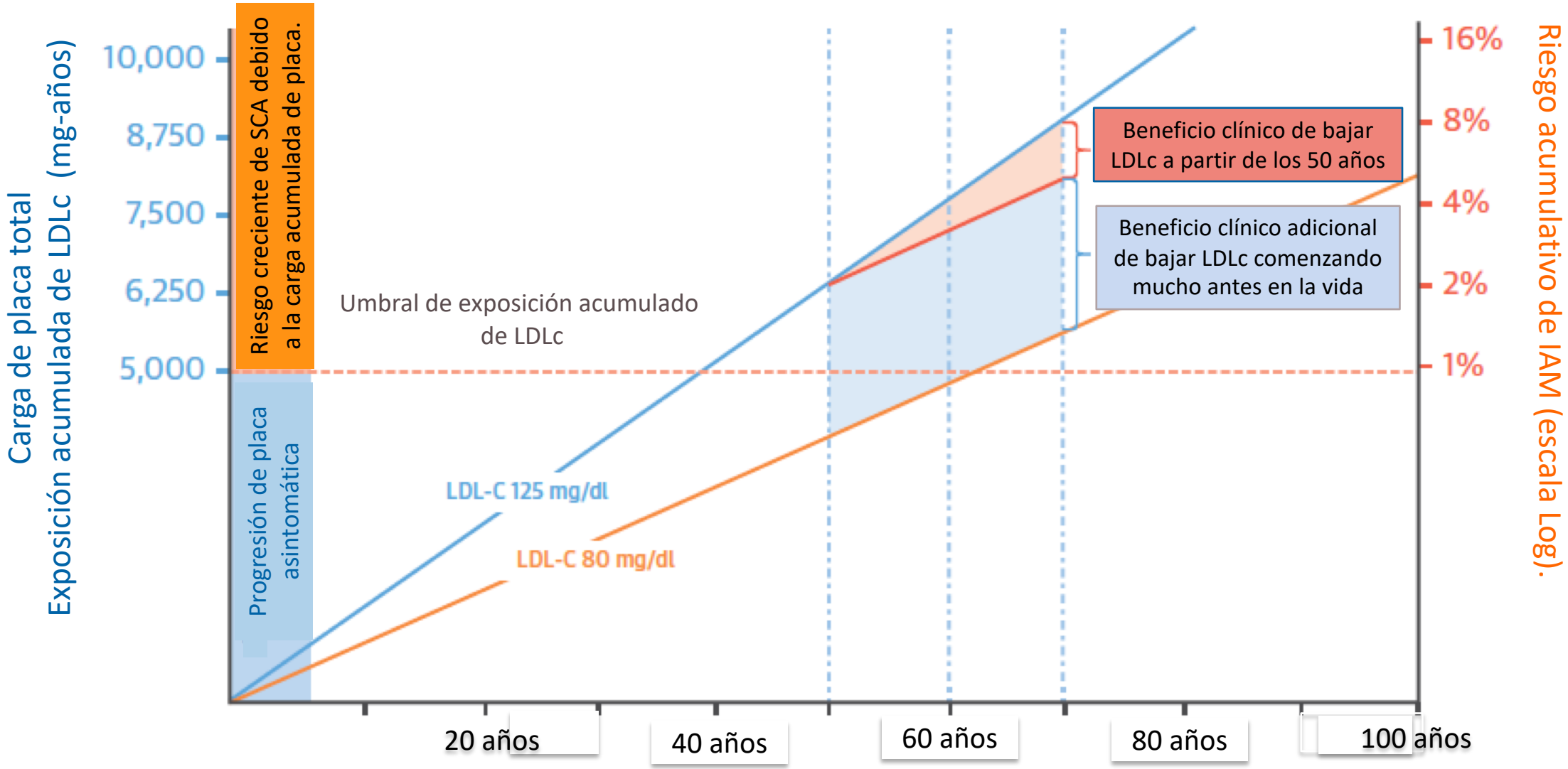
Efecto acumulativo de LDLc en el riesgo de ECV aterosclerótica

ECV: Enfermedad cardiovascular



Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015; 131:e29–322.

Efecto de la prevención primaria y primordial sobre la progresión de la aterosclerosis y el riesgo de eventos cardiovasculares agudos



Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015; 131:e29–322.

La HF acelera la enfermedad ateroesclerótica coronaria de una a 4 décadas4 . En Espan˜a, el 55% de los varones y el 24% de las mujeres en la década de los 50 an˜os han presentado manifestaciones de enfermedad coronaria5.

Un estudio observacional espaÑol, con participación de médicos de atención primaria (AP) y especializada, ha demostrado que menos del 5% de los casos con diagnóstico genético de HF consiguen el objetivo en cLDL <100mg/dl y menos del 15% de estos están recibiendo el máximo tratamiento combinado8 .

Los xantomas tendinosos son patognomónicos de HF; sin embargo, se encuentran en menos del 30% de los casos con diagnóstico genético de HF8,16, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico de HF. El diagnóstico diferencial de la HF se debe realizar con la hiperlipidemia familiar com- binada, la hipercolesterolemia poligénica con agregación familiar y otras causas de hipercolesterolemia secundaria.

En general se recomienda el diagnóstico entre los 2 y los 10 an˜os11,12,18-20 . Su importancia es que cuanto antes se realice, más fácil será la adherencia a los hábitos de vida saludables. Este panel recomienda que el diagnóstico se debe realizar a partir de los 2 an˜os, especial- mente cuando uno de los progenitores ya está diagnosticado, y a ser posible antes de los 8 an˜os.

- La Lp(a) es una lipoproteína de baja densidad, de composición lipídica similar a la LDL más apoproteína (a).
- Factor de Riesgo de enfermedad coronaria prematura y aterosclrosis.
- NORMAL por debajo de 30.
- Mas de 50 LPa son elevados

Los valores de cLDL en función de la base genética siguen el siguiente gradiente:

1. Formas poligénicas
2. Heterocigotos
3. Dobles heterocigotos
4. Heterocigotos compuestos
5. Homocigotos defectuosos
6. Homocigotos simples nulos

Definición de Hipercolesterolemia Familiar Homocigota

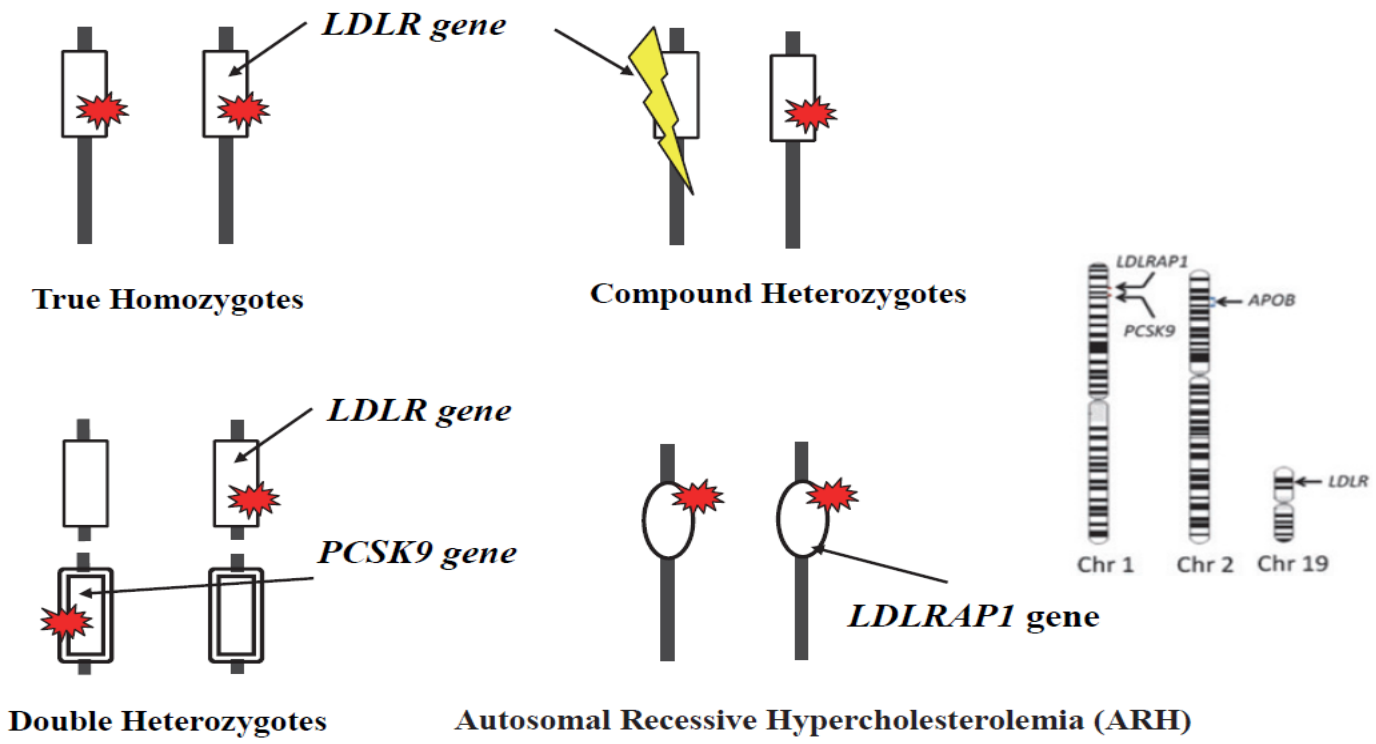
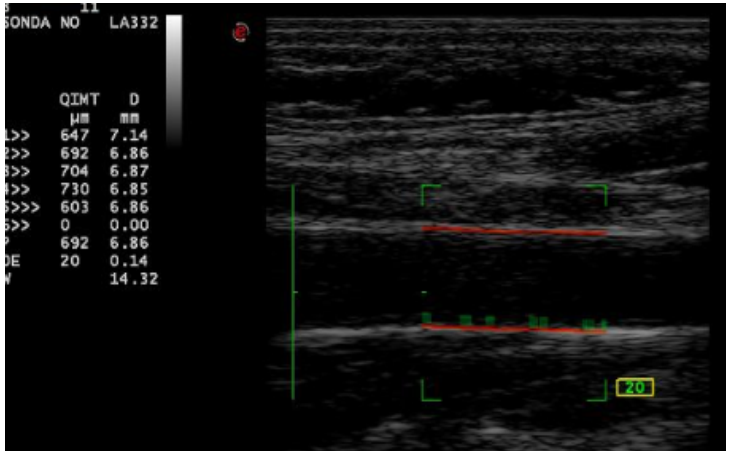


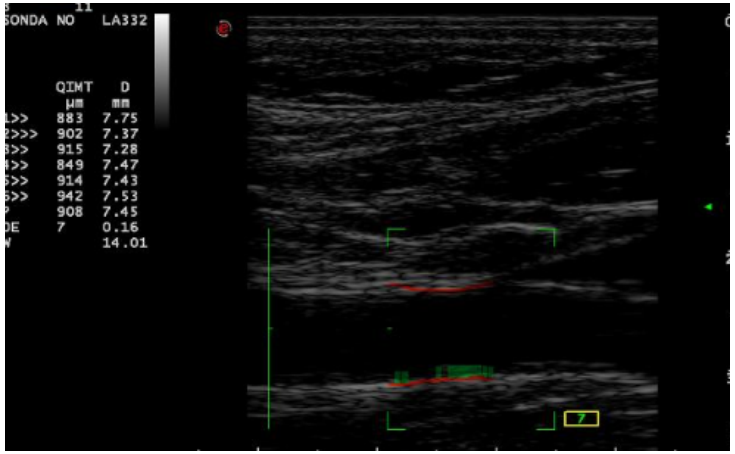
Fig. 1. Combination of genetic mutation showing a clinical phenotype of FH homozygote.

Ho verdaderos o simples: la misma mutación en ambos alelos del mismo gen
He compuestos: diferente mutación en cada alelo del mismo gen
He dobles: Mutaciones en 2 genes diferentes que afecten a la función de LDLR

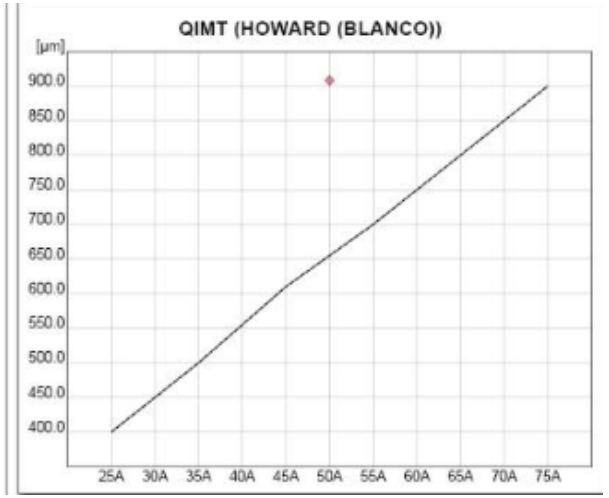
Harada-Shiba M, et al. Japan Atheroclerosis Society. J Atheroscler Thromb 2018;25:539-53.

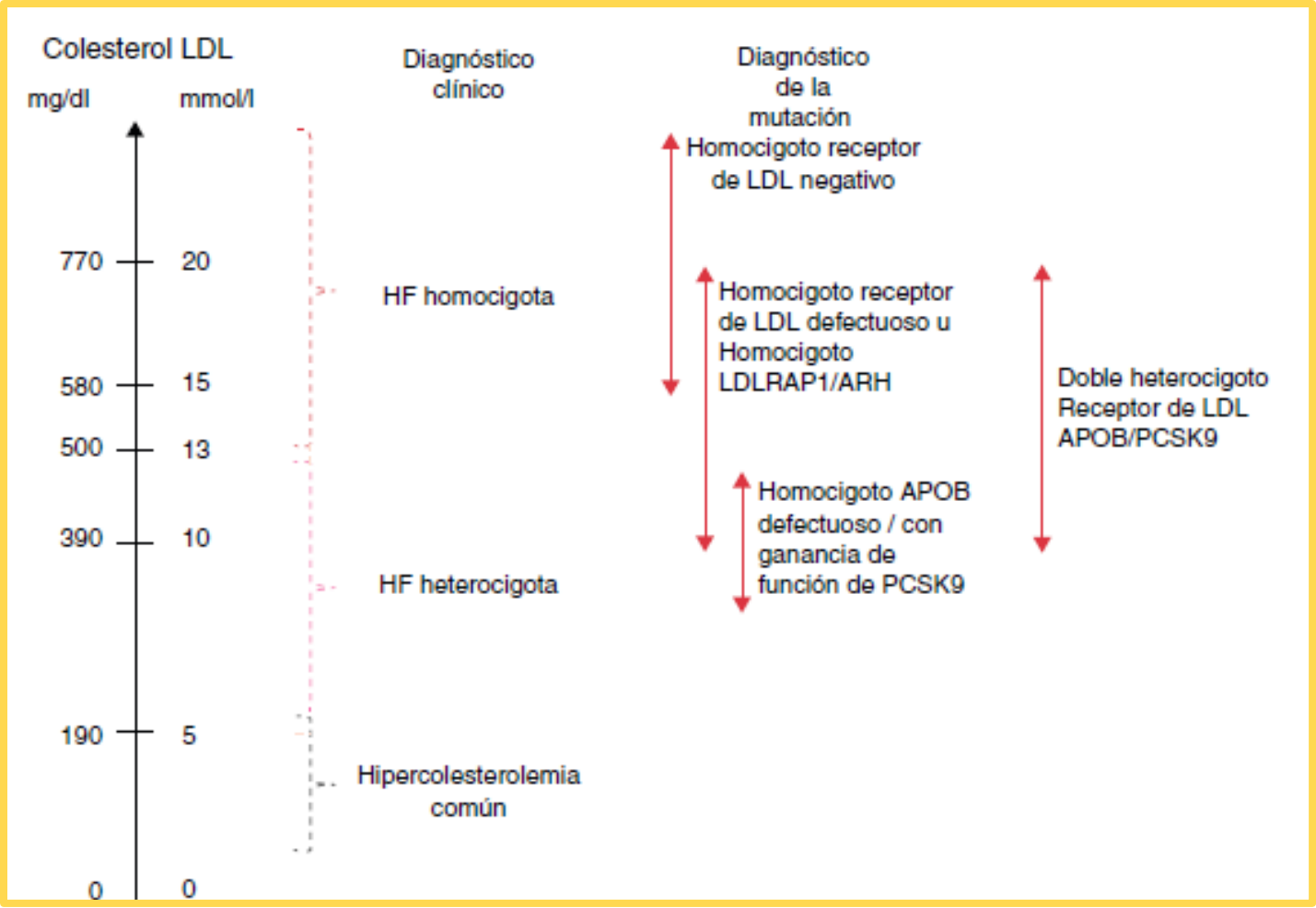
Grosor íntima media carotideo





- GIMc > percentil 95.
- No placas.





Ascaso j. F et al. Documento de consenso de la SEA y FHF. Clin Invest Arterioscl 2015; 27 82): 88-96

Directrices ESC / EAS 2019: objetivos de tratamiento más allá del LDL

Los objetivos secundarios de **Apo B** son:

- <65 mg / dL para personas de riesgo muy alto
- < 80 mg / dL para personas de riesgo alto
- < 100 mg / dL, para personas de riesgo moderado

Mach F et al. European Heart Journal (2019) 00, 178

Reflexiones clínicas

- La HF es la enfermedad autosómica dominante más frecuente (Prevalencia 1/200-250 para las formas heterocigotas y 1/300.000-450.000 para las formas homocigotas)
- Se asocia alto RCV.
- Es la causa más frecuente de EC precoz. Provoca 17.000 muertes anuales.
- Presenta una gran heterogeneidad genética y fenotípica.
- El estudio genético precoz en familiares afectos es fundamental.
- Precisan un tratamiento lipídico intensivo de forma precoz.
- Papel clave de los iPCSK9
- Es prioritario un abordaje global del resto de FRCV.