



Ilustre Colegio Oficial
de Médicos de Pontevedra

Cursos de Formación Continuada

- Intervención Farmacológica:
 - Dislipemias
 - Formas primarias aterogénicas
 - Esteatosis Hepática
 - HTA y preHTA
 - Diabetes y estados prediabéticos

Fernando Lago Deibe
Médico AP _ CS Sárdoma

Manuel Domínguez Sardiña
Médico AP _ CS Sárdoma

Colegio de Médicos 12-12-2017

Intervención Farmacológica en Dislipemias

Fernando I Lago Deibe

Médico de Familia.

CS Sárdoma (Vigo)

Grupo de Dislipemias semFYC

Vigo. Colegio de Médicos 12-Diciembre-2017

El primer paso, antes de plantear una intervención farmacológica, en un paciente con dislipemia, es medir su RCV, lo que permite determinar el momento y la intensidad de intervención

Rev Esp Cardiol. 2017;**70**(2):115.e1-e64

Artículo especial

Este artículo completo solo se encuentra disponible en versión electrónica: www.revespcardiol.org

Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias

Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) sobre el Tratamiento de las Dislipemias

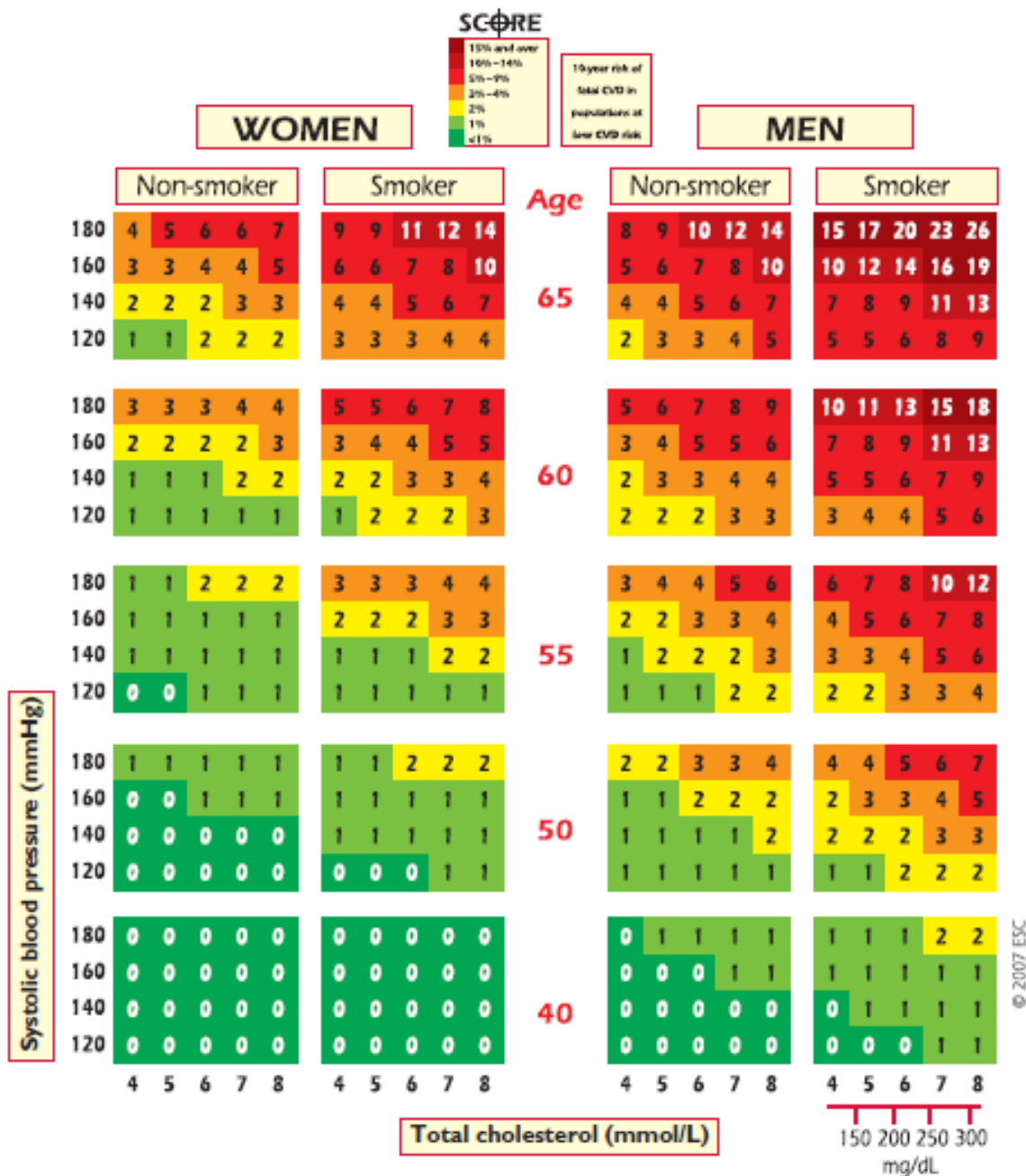


Study, Year (Reference)	Organization Responsible for Guideline Development	Country Applied	AGREE II Rigor Score, %	Conflicts of Interest
Total cardiovascular risk				
National Clinical Guideline Centre, 2014 (14)	National Institute for Health and Care Excellence	United Kingdom	86	EI, SCI*†
Piepoli et al, 2016 (15)	European Society of Cardiology	Europe	86	SCI*
National Vascular Disease Prevention Alliance, 2012 (16)	National Vascular Disease Prevention Alliance	Australia	85	EI, SCI†
Stone et al, 2014 (17)	American College of Cardiology	United States	83	SCI*†
Goff et al, 2014 (18)				
Eckel et al, 2014 (19)				
Mosca et al, 2011 (20)	Centers for Disease Control and Prevention	United States	65	EI, SCI*†
JBS3 Board, 2014 (21)	British Cardiovascular Society	United Kingdom	45	SCI*
New Zealand Guidelines Group, 2012 (22)	New Zealand Guidelines Group	New Zealand	20	EI, SCI‡
Dyslipidemia				
Reiner et al, 2011 (23)	European Society of Cardiology	Europe	72	SCI*
Jellinger et al, 2012 (24)	American Association of Clinical Endocrinologists	United States	64	SCI*
Anderson et al, 2013 (25)	Canadian Cardiovascular Society	Canada	42	EI, SCI*
Diabetes				
 AGREE	Australian Diabetes Society	Australia	87	SCI‡
	Canadian Diabetes Association	Canada	83	EI, FIP, SCI*†
	American Diabetes Association	United States	68	SCI*
	U.S. Preventive Services Task Force	United States	76	EI, SCI
	National Institute for Health and Care Excellence	United Kingdom	73	-
	Canadian Task Force on Preventive Health Care	Canada	68	EI, SCI*
	European Society of Cardiology	Europe	66	SCI*
	International Diabetes Federation	International	47	FIP, SCI§
	Hypertension Canada	Canada	90	EI, SCI*†
	U.S. Preventive Services Task Force	United States	79	EI, SCI
Canadian Task Force on Preventive Health Care	Canada	78	SCI	

valuation | www.agreecollaboration.org

CATEGORÍAS DE RCV

<i>Estratos de Riesgo</i>	<i>Definición de categorías</i>	<i>Objetivo Terapéutico</i>
<i>Muy Alto</i>	•Cardiopatías isquémica, Ictus, Arteriopatía Periférica, Aneurisma Aórtico, Placas de Calcio (Coronarias o Carótidas) •Diabetes Mellitus con afectación renal, HTA, tabaquismo o dislipemia •Filtrado glomerular < 30 ml/min •SCORE $\geq 10\%$	•C LDL < 70 mg/dl o Reducción de al menos un 50% si el basal está entre 70-135 mg/dl •C no de HDL < 100 mg/dl •-Apo B < 80 mg/dl
<i>Alto</i>	•Formas familiares, CT > 310 mg/dl, P Arterial > 180/110 mmHg •Diabetes Mellitus •Filtrado glomerular 30-59 ml/min •SCORE ≥ 5 y $\leq 10\%$	•C LDL < 100 mg/dl o Reducción de al menos un 50% si el basal está entre 100-200 mg/dl •C no de HDL < 130 mg/dl •Apo B < 100 mg/dl
<i>Moderado</i>	•SCORE ≥ 1 y $\leq 5\%$	•C LDL < 115 mg/dl •C no de HDL < 145 mg/dl
<i>Bajo</i>	•SCORE < 1%	



Low CVD countries are Andorra, Austria, Belgium, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Monaco, The Netherlands, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain, Sweden, Switzerland, United Kingdom.

Tratamiento farmacológico hipolipemiante en prevención primaria

El criterio para introducir fármacos
hipolipemiantes en prevención primaria es:

Ancianos RCV SCORE > 10%

En prevención secundaria tratar ¿siempre?

Riesgo CV total (SCORE) (%)	Concentración de cLDL (mg/dl)				
	< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)	70-< 100 mg/dl (1,8-< 2,6 mmol/l)	100-< 155 mg/dl (2,6-< 4,0 mmol/l)	155-< 190 mg/dl (4,0-< 4,9 mmol/l)	≥ 190 mg/dl (≥ 4,9 mmol/l)
< 1	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla

A veces se puede considerar el tratamiento para pacientes con riesgo moderado (1-5%), siempre que estén bien informados sobre la escasa reducción del riesgo absoluto y el alto número de pacientes que es necesario tratar

≥ 5-< 10 o riesgo alto	Consejo sobre el estilo de vida	Consejo sobre el estilo de vida, considerar fármaco si no se controla	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico en la mayoría de los casos	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico
Clase/nivel ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Consejo sobre el estilo de vida, considerar fármaco	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante	Consejo sobre el estilo de vida y tratamiento farmacológico concomitante
Clase/nivel ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Se recomienda no iniciar tratamiento con estatinas a dosis bajas-moderadas en personas con niveles de RCV < 10 % según la ecuación de REGICOR (R Moderado). Guía Dislipemias Osakidetza-Guía Salud 2017

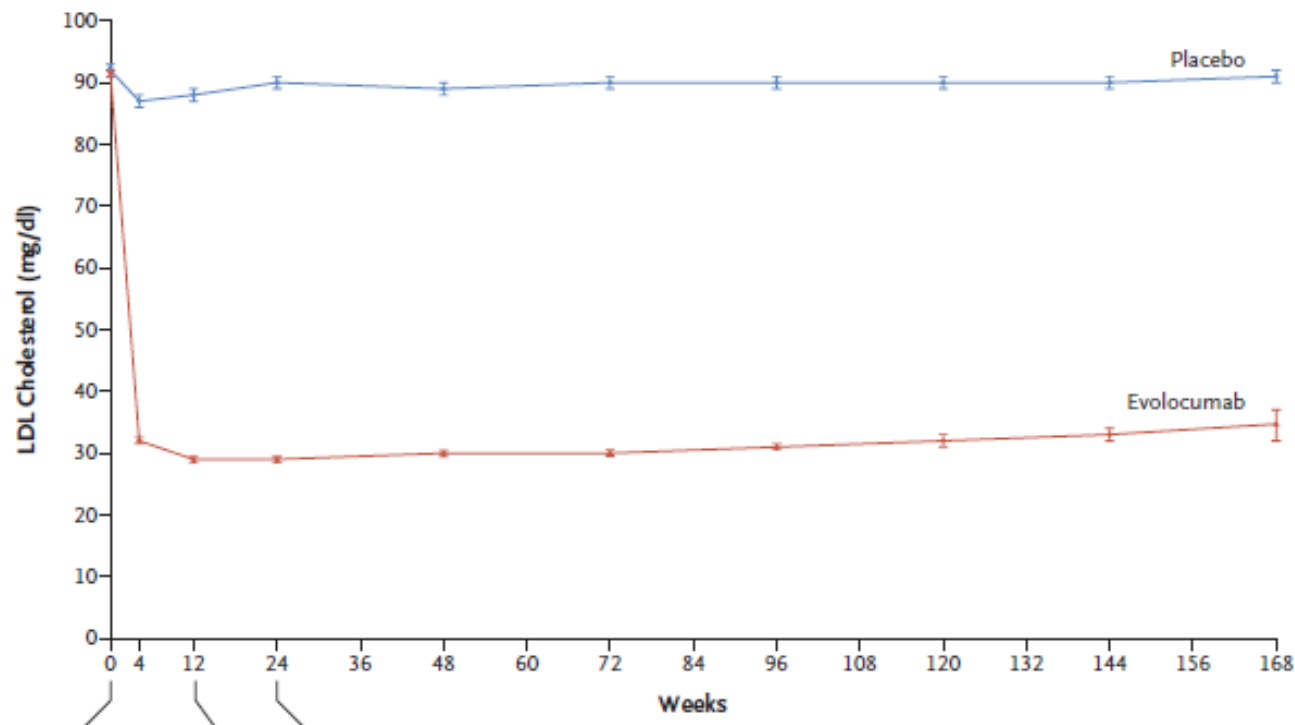
Modificadores de Riesgo

AACE 2017 Guidelines

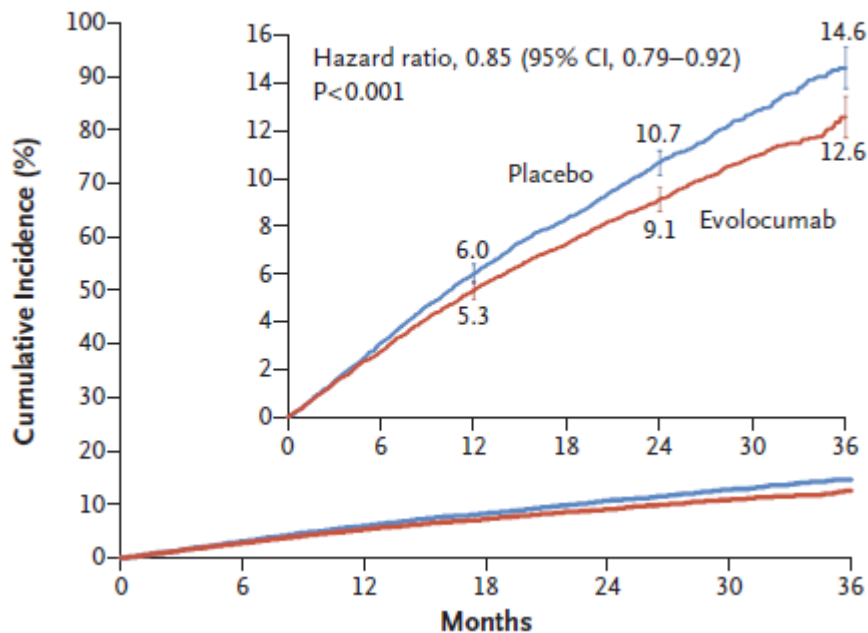
AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE

Table 6
Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Categories and
Low-Density Lipoprotein Treatment Goals

Risk category	Risk factors ^a /10-year risk ^b	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Extreme Risk	– Progressive ASCVD including unstable angina in patients after achieving an LDL-C <70 mg/dL – Established clinical cardiovascular disease in patients with DM, CKD 3/4, or HeFH – History of premature ASCVD (<55 male, <65 female)	<55	<80	<70
Very High Risk	– Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease, 10-year risk >20% – Diabetes or CKD 3/4 with 1 or more risk factor(s) – HeFH	<70	<100	<80
High Risk	– ≥2 risk factors and 10-year risk 10%-20% – Diabetes or CKD 3/4 with no other risk factors	<100	<130	<90
Moderate Risk	≤2 risk factors and 10-year risk <10%	<100	<130	<90
Low Risk	0 risk factors	<130	<160	NR



A Primary Efficacy End Point



Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

This article was published on March 17, 2017, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1615664

*Infarto o ictus mortales o no mortales;
hospitalización por angina inestable o
revascularización*

Objetivos terapéuticos

- *Hiperlipidemia mixta debe usarse el **colesterol no HDL** (colesterol total – cHDL) que será 30 mg/dl superior al correspondiente de cLDL para cada tramo de la tabla.*
- *Objetivos secundarios **ApoB** < 80 mg/dl en R muy Alto y < 100 mg/dl en Riesgo Alto*
- *La guía ACC/AHA recomienda un “**suelo**” para el **cLDL de 40 mg/dl.***

Objetivos terapéuticos

- En **ancianos** valoraremos más la calidad y expectativa de vida que la edad cronológica. Indicaremos fármacos para un RCV Score $\geq 10\%$.
- En caso de enfermedad grave coexistente terminal (cirrosis, cáncer, EPOC, demencia avanzada), insuficiencia cardiaca NYHA III-IV o, en general, pronóstico vital menor de 3 años, podremos abstenernos del tratamiento

¿Cumple los 4 criterios ?:

- Expectativa de vida > 3 años
- Escasa comorbilidad
- Buena capacidad funcional
- Ausencia de trastornos cognitivos importantes

NO

Estatinas no indicadas

SI

Cambios en el estilo de vida (abandono del tabaquismo, dieta y ejercicio físico)

Prevención secundaria:

-Objetivo cLDL : < 100 mg/dl (< 70 mg/dl en muy alto riesgo).
Estatinas si salvo intolerancia

Prevención primaria:

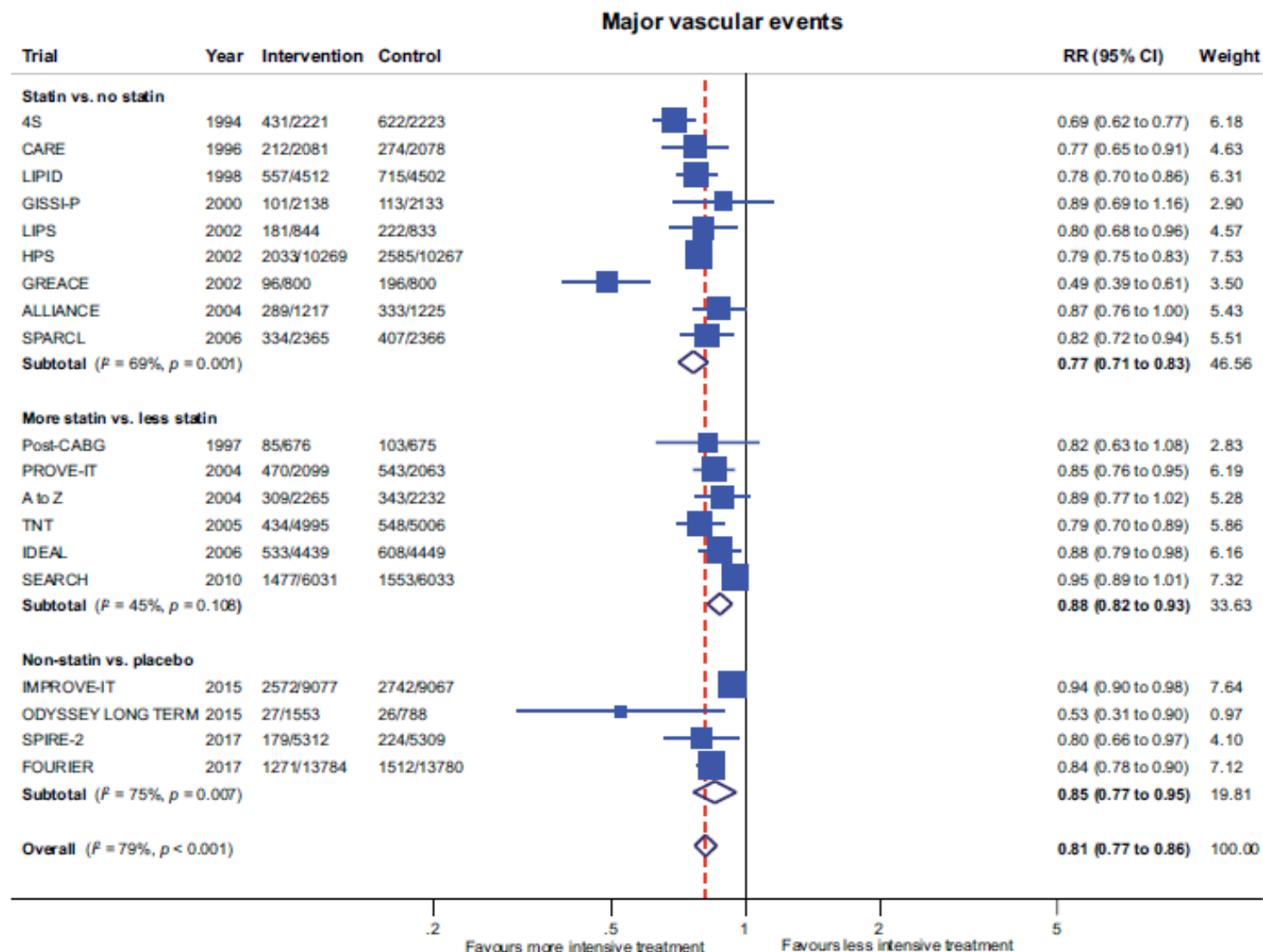
-Objetivo cLDL < 130 mg/dl
Estatinas solo en alto o muy alto riesgo, si hay buena tolerancia y no se logra el objetivo con cambios del estilo de vida

Mayores de 80 años

Hipolipemiantes en Atención Primaria

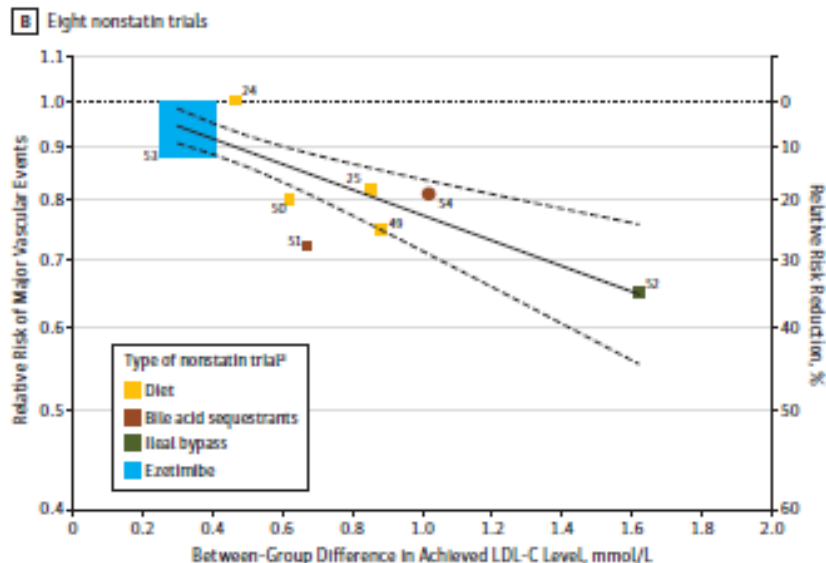
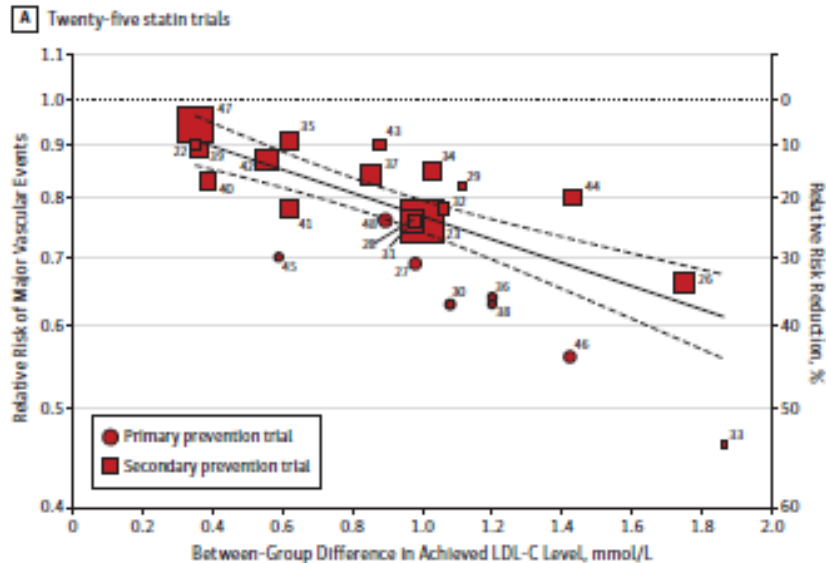
Primera Elección	Eficacia demostrada
Estatinas	Prevención Primaria y Prevención Secundaria
Segunda Elección	
Ezetimiba	PP y PS (combinada con estatinas)
Fibratos	PP y PS
Resinas	PP
Tercera Elección	
Ácidos Grasos Omega 3	PS (combinados con estatinas)
Inhibidores de la PCSK9	PS
Cuarta Elección	
Lomitapida	HCF Homocigota
<i>Mipomersen</i>	HCF Homocigota (no autorizado en Europa)
Sin Elección	
Inhibidores de la CEPT	PS (no comercializados)

Hipolipemiantes en Prevención Secundaria



Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions

A Systematic Review and Meta-analysis

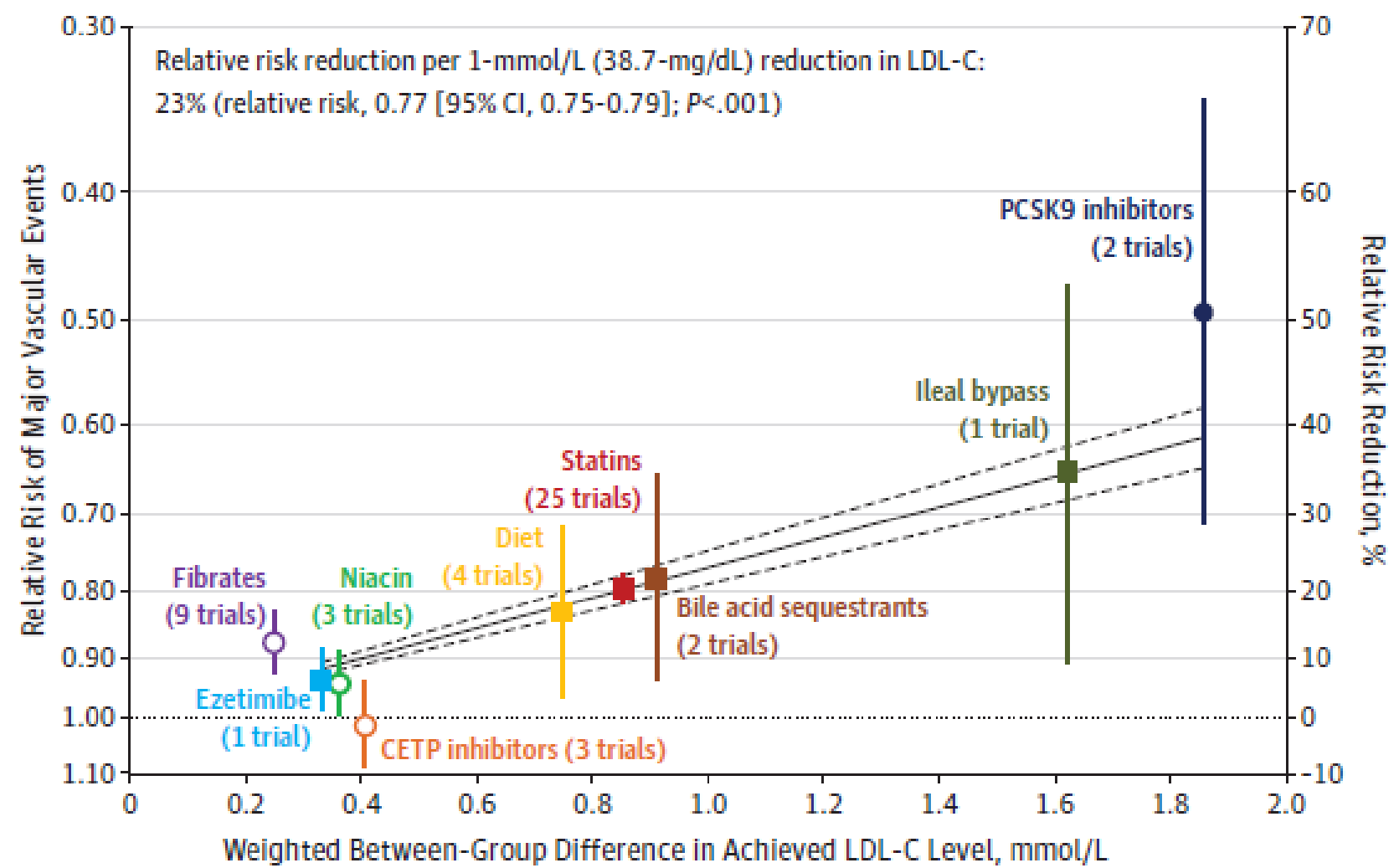


El descenso de los eventos cardiovasculares es paralelo al descenso del cLDL independientemente del fármaco utilizado (siempre que actúen a través del aumento de R de LDL), tanto en PP como en PS

Silverman MG. JAMA 2016; 316: 1289-97

Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions

A Systematic Review and Meta-analysis



Hipolipemiantes

Selección de fármacos en A. Primaria

Tipo de hiperlipidemia	Fármaco de elección	Fármaco alternativo	Fármacos en combinación
Hipercolesterolemia	Estatinas	Ezetimiba Resinas Inhibidores PCSK9	Estatinas + Ezetimiba Estatinas + Resinas Estatinas + Inhibidores PCSK9 Ezetimiba + Inhibidores PCSK9
Hiperlipemia mixta	Estatinas	Fibratos	Estatinas + Fibratos Fibratos + Resinas Estatinas + Ácidos Grasos Omega-3
Hipertrigliceridemia	Fibratos	Ácidos Grasos Omega-3	Fibratos + Ác Grasos Omega-3

[illegible]

Hipolipemiantes

Contraindicaciones de las estatinas

- Alergia e hipersensibilidad a las estatinas
- Historia de miopatías
- Embarazo y lactancia
- Insuficiencia hepática
- Hipotiroidismo no compensado

Hipolipemiantes

Efectos secundarios de las estatinas

- Estreñimiento
- Náuseas
- Diarrea
- Alteraciones piel
- Cefalea
- Diabetes
- EPI
- *¿Deterioro cognitivo?*
- *¿Insuficiencia renal?*
- Insomnio
- *Alteraciones e. hepáticas*
- *Cataratas*
- Toxicidad muscular

Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials



Lancet 2010; 375:735-42

Naveed Sattar, David Preiss, Heather M Murray, Paul Welsh, Brendan M Buckley, Anton J M de Craen, Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, John J McMurray, Dilys J Freeman, J Wouter Jukema, Peter W Macfarlane, Chris J Packard, David J Stott, Rudi G Westendorp, James Shepherd, Barry R Davis, Sara L Pressel, Roberto Marchioli, Rosa Maria Marfisi, Aldo P Maggioni, Luigi Tavazzi, Gianni Tognoni, John Kjekshus, Terje R Pedersen, Thomas J Cook, Antonio M Gotto, Michael B Clearfield, John R Downs, Haruo Nakamura, Yasuo Ohashi, Kyoichi Mizuno, Kausik K Ray, Ian Ford

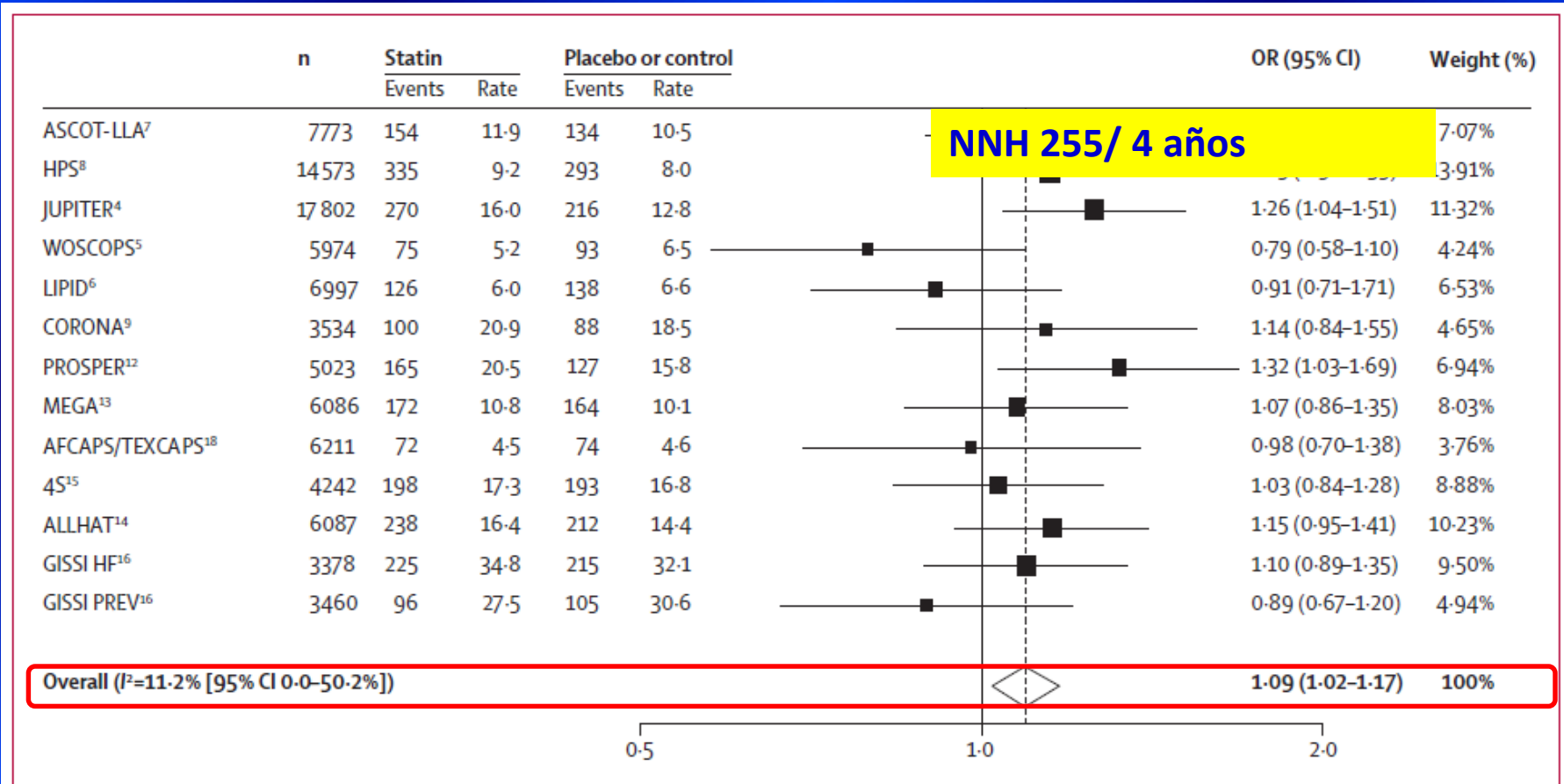
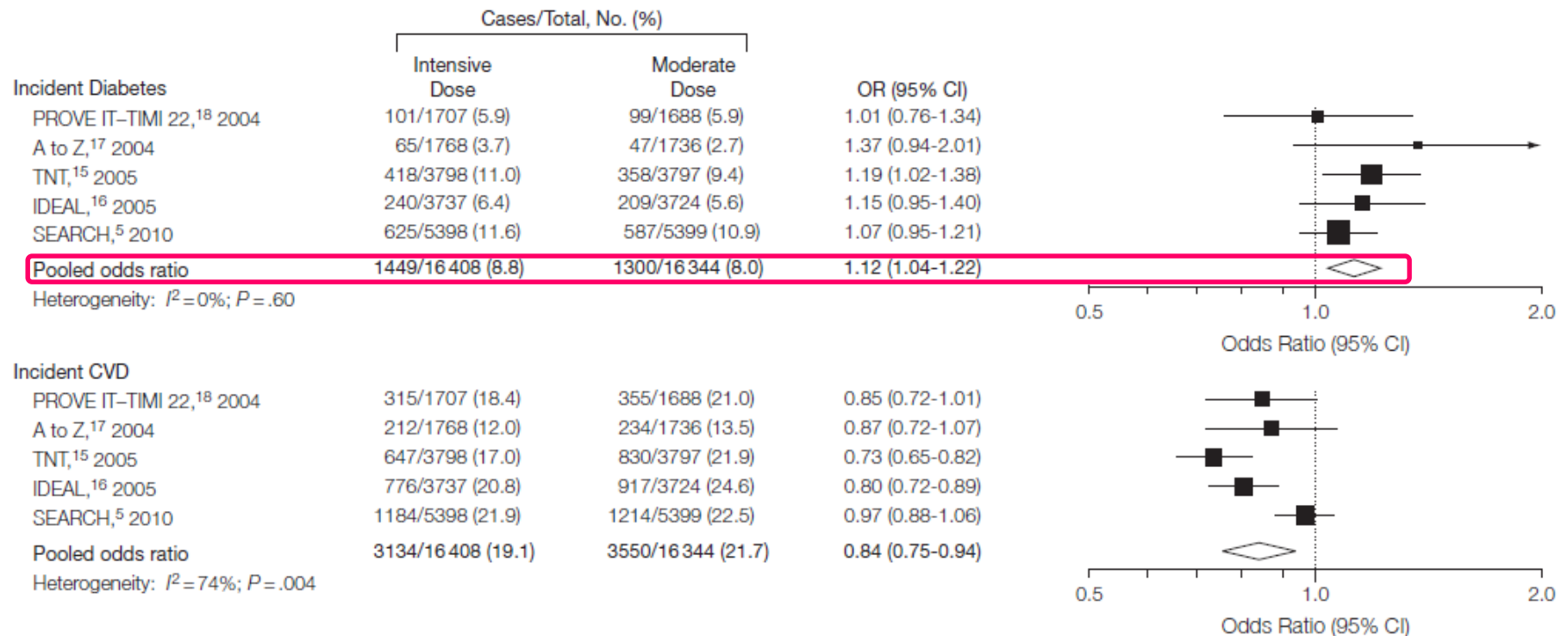


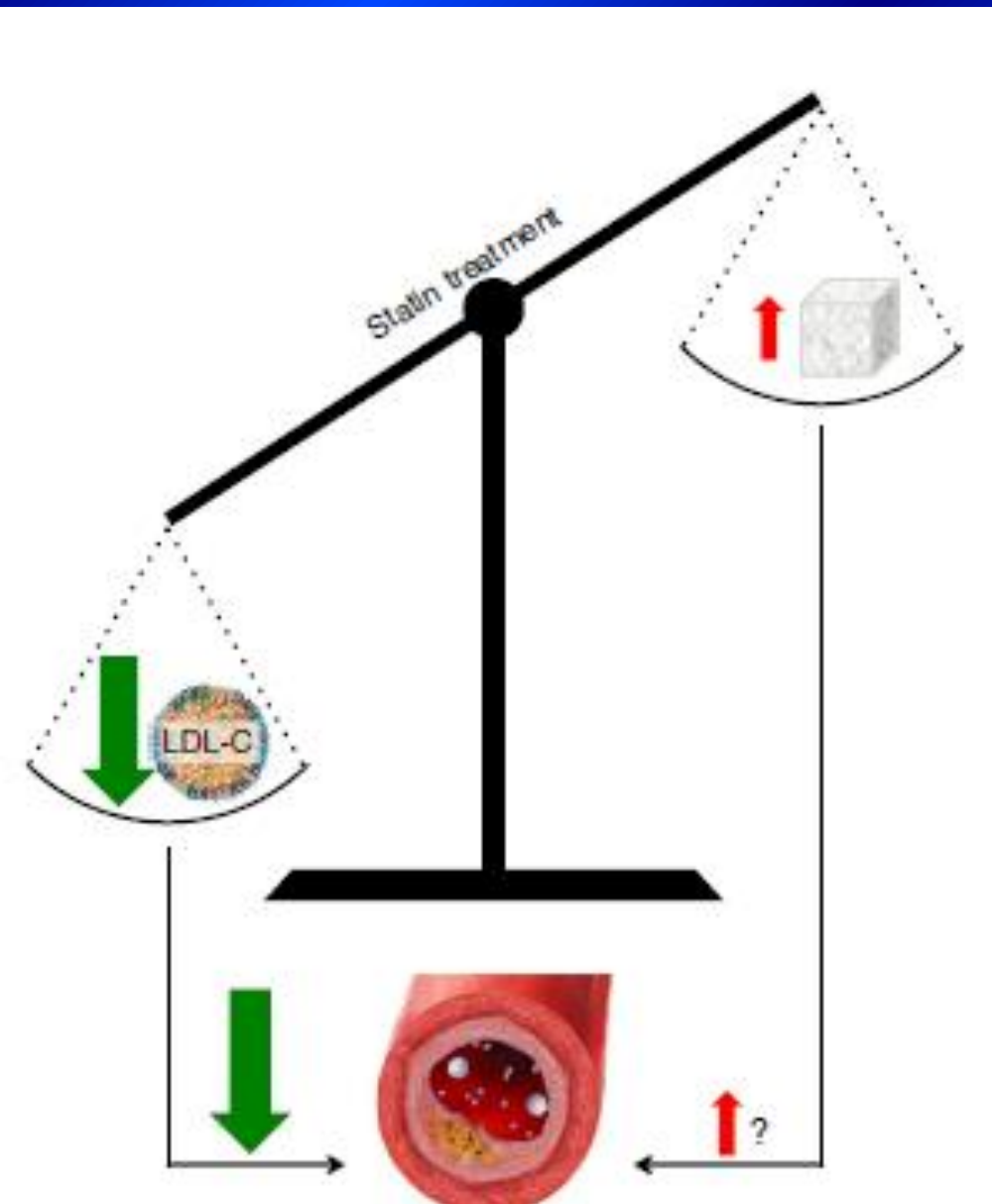
Figure 2: Association between statin therapy and incident diabetes in 13 major cardiovascular trials†

Risk of Incident Diabetes With Intensive-Dose Compared With Moderate-Dose Statin Therapy

A Meta-analysis David Preiss, MRCP

JAMA. 2011;305(24):2556-2564





A dysglycaemic effect of statins in diabetes: relevance to clinical practice?

Diabetologia
DOI 10.1007/s00125-014-3409-3

Miopatía por Estatinas

- Mialgias:
 - Clínica con CPK normal
- Miopatía:
 - Debilidad con o sin elevación de CPK
- Miositis:
 - Inflamación muscular (biopsia)
- Mionecrosis:
 - Elevación CPK (ligera, moderada o grave)
- Mionecrosis con mioglobulinuria o fallo renal (elevación creatinina > 0,5 mg/dl)

Factores de riesgo de miopatía por estatinas

- Sexo femenino
- Más de 80 años
- IMC bajo
- Función renal o hepática alteradas
- Colestasis
- **Más de 250 ml al día**
- Cirugía o enfermedad infecciosa intercurrente
- Consumo excesivo de alcohol
- Ejercicio físico extenuante
- Hipotirodismo no compensado
- Miopatía previa
- AF o AP de miopatía con estatinas
- Drogas de abuso (anfetaminas, cocaína, heroína)
- Deficiencia de Vitamina D
- Polimorfismo SLC01B1

Factores de riesgo de miopatía por estatinas

- Fármacos que interaccionan con el CYP3A4:
 - Amiodarona
 - Antifúngicos imidazólicos
 - Ciclosporina, tacrolimus
 - Macrólidos
 - Nefazadona
 - Inhibidores de las proteasas
 - *Verapamilo, diltiazem, amlodipino (simva)*
 - Sildenafil
- Fármacos que inhiben OATP1B1:
 - Ciclosporina
 - Inhibidores de las proteasas
- Fibratos:
 - Gemfibrozilo
- Ácido nicotínico

MIOPATÍA POR ESTATINAS

Rosenson RS. J Clin Lipidol. 2014; 8: 558-71.

	0 puntos	1 puntos	2 puntos	3 puntos
Patrón de distribución		No específico, intermitente, asimétricos	Dolor simétrico en pantorrillas	Dolor simétrico en caderas/muslos
Patrón temporal		Comienza tras 12 semanas	Comienzo de 4-12 semanas	Comienzo antes de 4 semanas
Retirada	No hay mejoría	Mejoría en 2-4 semanas	Mejoría en menos de 2 semanas	
Reintroducción		Los mismos síntomas reaparecen en 4-12 semanas		Los mismos síntomas reaparecen en menos de 4 semanas

Probable	9-11 puntos
Posible	7-8 puntos
Improbable	< 7 puntos

Hipolipemiantes

Suspensión de las estatinas

- > 3 veces valores basales de transaminasas
- > 5 veces valores basales de CPK o clínica muscular (independientemente de niveles de CPK)
- Insomnio crónico
- Diarrea intensa

Rosenson R. J Clin Lipidol 2014; 8: S58 -S71

- El recomendable antes de dar estatinas tener CPK basal.
- Si presenta síntomas musculares suspenderlas y considerar existencia de rabdomiolisis (CPK > **10 veces el LSN**)
- En caso de que se haya hecho una CPK, sin clínica, y esté elevada suspender si superan **5 veces el LSN** (otros límite en 4).
- Una vez resuelta la clínica, normalizada la CPK y controlados los FR de miopatía se puede reinstaurar la misma estatina a dosis más bajas (titulando) o cambiarla.

En esta guía consideran que hay intolerancia a las estatinas y valoran otros fármacos cuando se comprueba al menos a atorvastatina, rosuvastatina y otra estatina diferente (fluvastatina o pravastatina), y a todas las dosis.

Intolerancia estatinas alternativas

- Fluvastatina y pravastatina las menos miopáticas
- Estatinas potentes a dosis no diarias:
 - Rosuvastatina o atorvastatina 2-3 veces/semana
- Ezetimiba / Resincolestiramina (pueden asociarse)
- Fibratos (con Resincolestiramina o ¿ezetimiba?)
- Inhibidores de la PCSK9

Rosenstock R. J Clin Lipidol 2014; 8: S58 -S71
Stroes ES. Eur Heart J 2015; 36: 1012-1022

Toxicidad hepática = un primer control tras el inicio del tratamiento

Si $<$ de 3 veces LSN no es preciso repetirlas salvo clínica o cambio de dosis o estatina.

Si $>$ de 3 veces el LSN suspender.

Considerar causas alternativas de la toxicidad.

Reanalizar a las 6-12 semanas, y si siguen por encima de 3 LSN no reiniciar , Si $<$ 3 LSN pueden reiniciarse

(en este caso puede optarse por el mismo fármaco a la misma o menor dosis o por otro, en función de la elevación máxima alcanzada de las transaminasas)

Dislipemia Aterogénica

- ❑ Alteración lipídica asociada a elevado RCV
- ❑ Consiste en: cHDL bajo, TG elevados y alta proporción de partículas LDL pequeñas y densas, con o sin elevación cLDL
- ❑ Se asocia a:
 - ▢ DM tipo 2
 - ▢ Obesidad
 - ▢ Síndrome metabólico
 - ▢ HFC
 - ▢ Insulinorresistencia

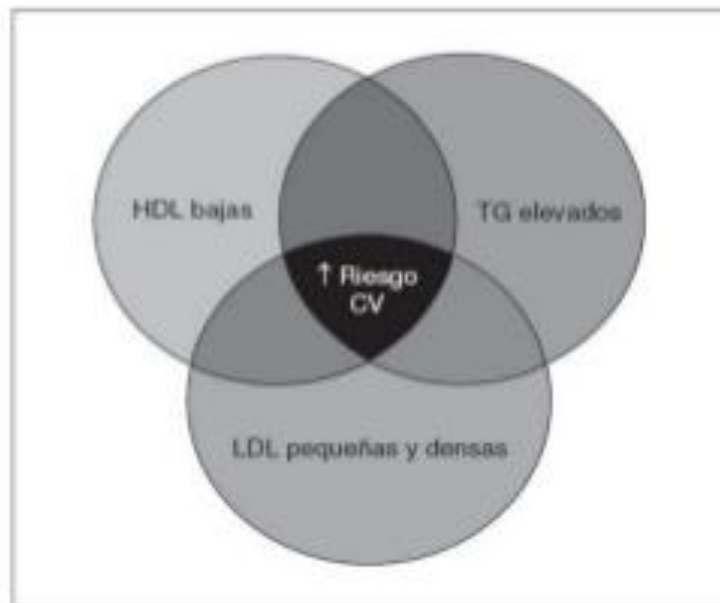


Tabla 4 Evidencias del tratamiento con fibratos

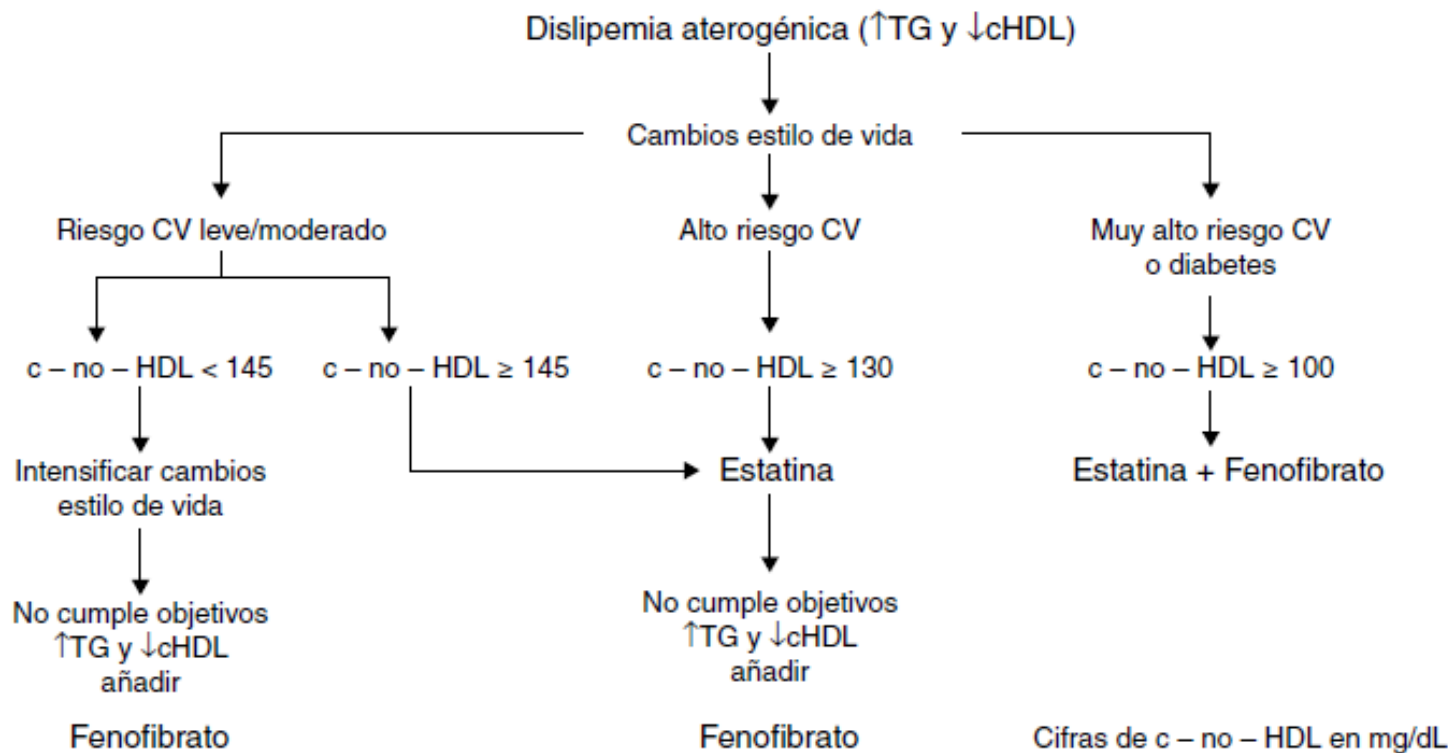
Considerar el tratamiento con fibratos para la prevención primaria de la ECV en los pacientes de alto riesgo cardiovascular y en los de prevención secundaria con dislipemia aterogénica, que presentan cLDL o un c-no-HDL normales, en general tras el tratamiento con una estatina	<i>Evidencia clase B. Recomendación IIb</i>
En el paciente diabético en tratamiento con estatinas, tanto en prevención primaria como secundaria, se empleará fenofibrato si los TG son superiores a 200 mg/dl con o sin cHDL bajo	<i>Evidencia clase B. Recomendación IIa</i>
La combinación fenofibrato-estatina es la de mayor seguridad entre las combinaciones disponibles de fibrato-estatina por la menor probabilidad de efectos adversos graves	<i>Evidencia clase A. Recomendación IIa</i>
El fenofibrato aporta cambios en el tamaño de las partículas LDL y HDL, mejora la disfunción endotelial, tiene efectos antiinflamatorios, disminuye la trombogénesis y desempeña un papel protector de la retinopatía diabética	<i>Evidencia clase C. Recomendación: considerar en su uso</i>

Tabla 1 Principales estudios clínicos con fibratos

Estudio (fármaco)	Objetivo principal: cohorte completa (p)	Subgrupo específico: criterio lipídico	Objetivo primario: subgrupo (p)
Helsinki Heart Study, HHS ¹ (gemfibrozilo)	-34% (0,02)	TG > 200 mg/dl cLDL/cHDL > 5	Post-hoc -71% (< 0,005)
Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial, VA-HIT ² (gemfibrozilo)	-22% (0,006)	TG ≥ 150 mg/dl	Post-hoc -27% (0,01)
Bezafibrate Infarction Prevention, BIP ³ (bezafibrato)	-7,3% (0,24)	TG ≥ 200 mg/dl	Post-hoc -39,5% (0,02)
Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes, FIELD ⁴ (fenofibrato)	-11% (0,16)	TG ≥ 204 mg/dl cHDL < 42 mg/dl	Post-hoc -27% (0,005)
Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, ACCORD ⁵ (fenofibrato)	-8% (0,32)	TG ≥ 204 mg/dl cHDL < 34 mg/dl	Preespecificado -31%

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos.

Pedro Botet JP. Clin Invest Arterioscl 2017; 29 (supl): 33-37



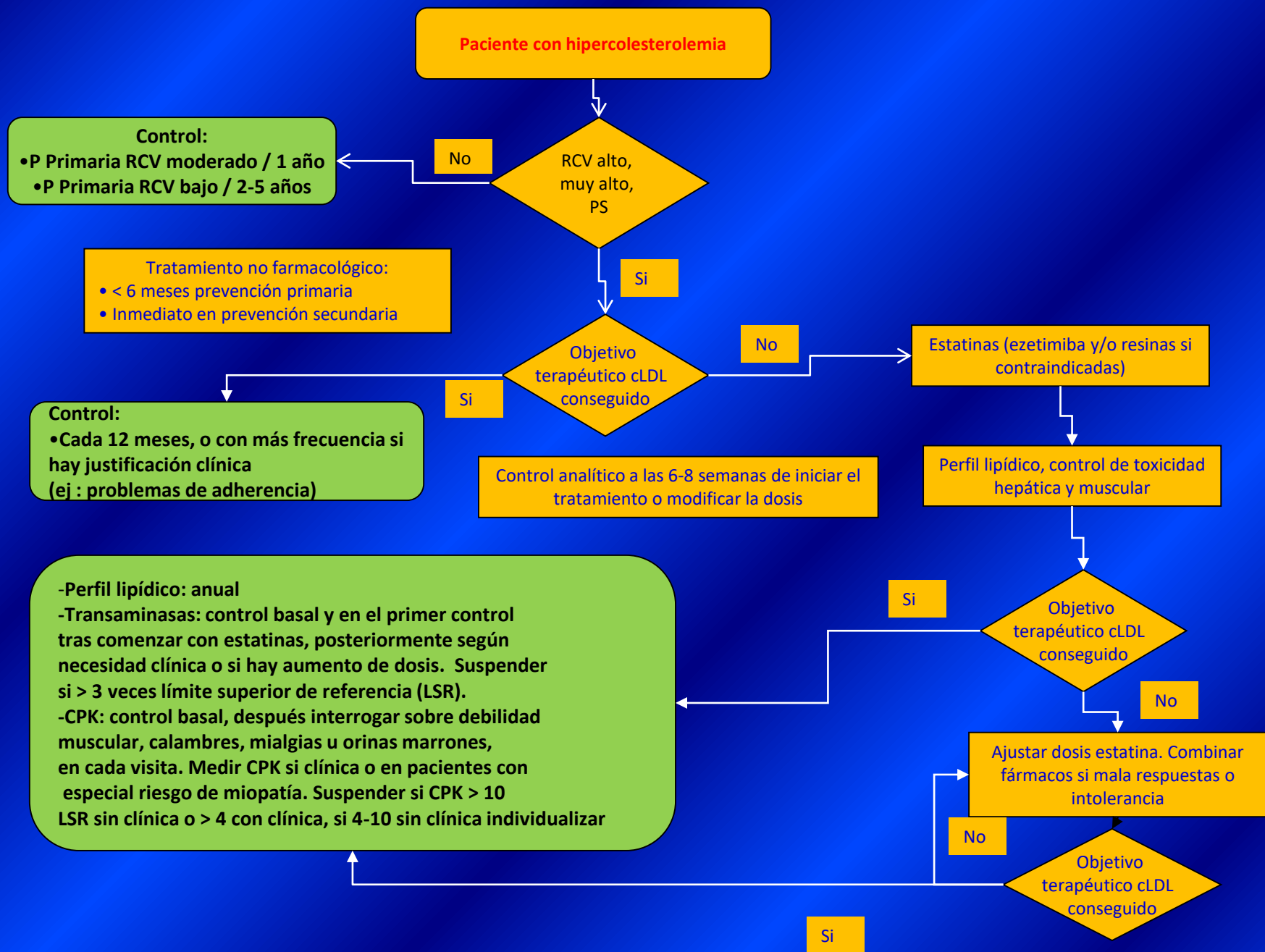
Ascaso J. Clin Invest Arterioscl 2017; 29: 86-91

Standards of Medical Care in Diabetes—2018 Abridged for Primary Care Providers

Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(Suppl. 1):S1–S159.

Combination therapy (statin/fibrate) has not been shown to improve ASCVD outcomes and is generally not recommended. **A**



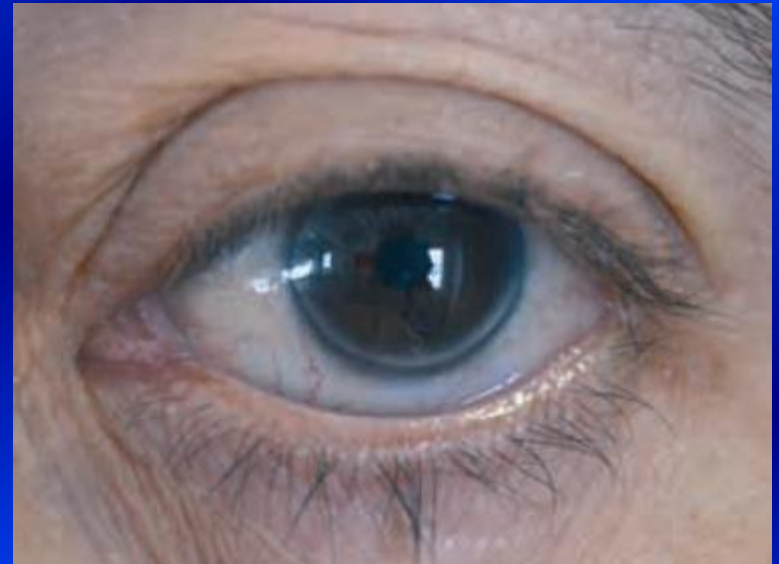


DISLIPEMIAS PRIMARIAS CON ELEVADO RIESGO ATEROGENICO

- Hipercolesterolemia familiar
- Hiperlipemia familiar combinada
- Disbetalipoproteinemia



HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR



Hipercolesterolemia Familiar (AD)

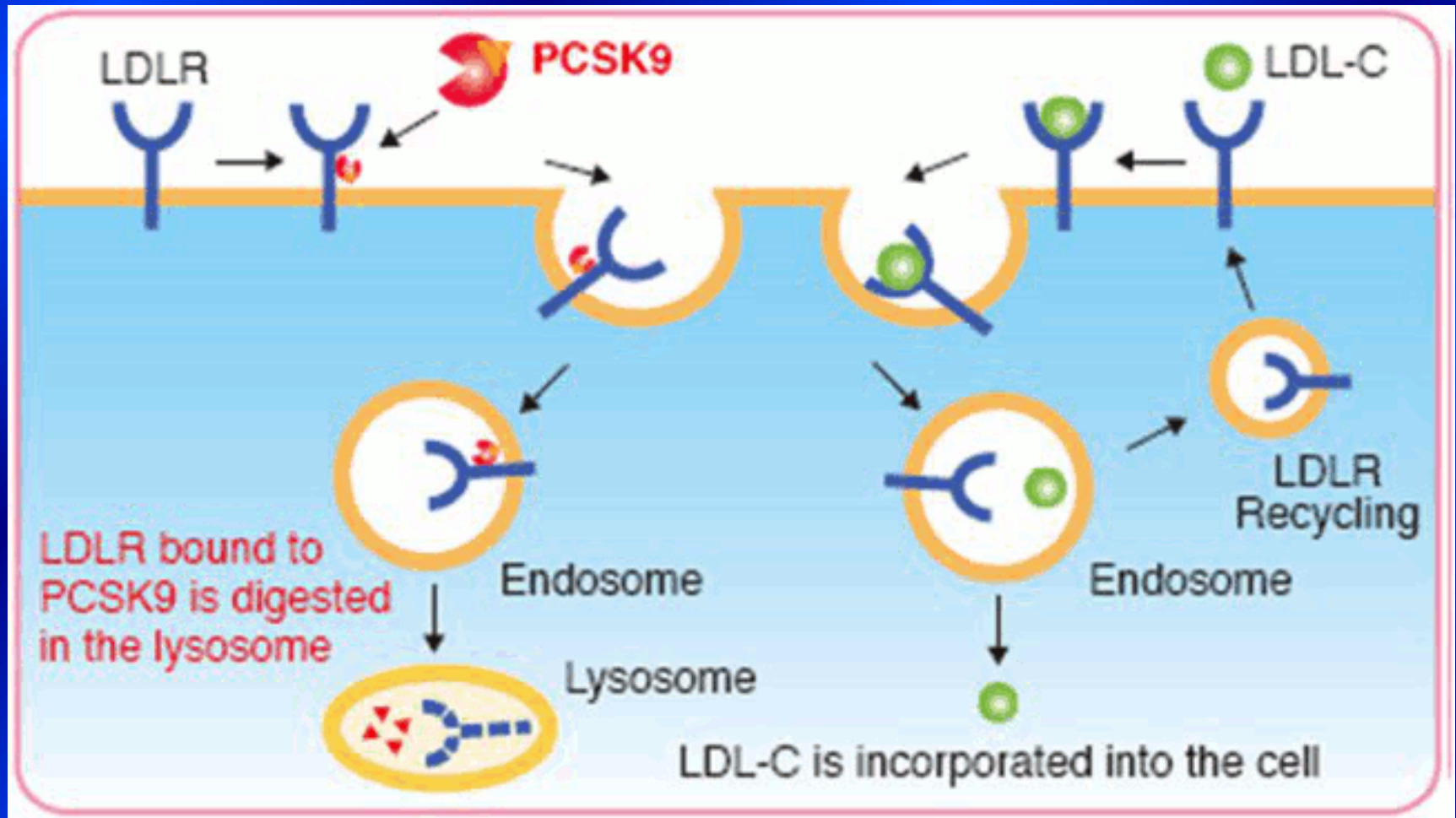


Tabla 1 Criterios de sospecha clínica de hipercolesterolemia familiar

1. *Individuo con cLDL >220 mg/dl y al menos uno de los siguientes criterios:*
 - a) Familiar < 18 años con cLDL > 150 mg/dl
 - b) Familiar > 18 años con cLDL > 190 mg/dl
 - c) Presencia de enfermedad coronaria prematura en el caso índice y/o en familiar de primer grado
 - d) Presencia de xantomas en el caso índice y/o en familiar de primer grado
2. *Si no se dispone de datos familiares se debe sospechar una hipercolesterolemia familiar en personas con cLDL > 300 mg/dl*

310 mg/dl = 8 mmol/l

Tabla 2 Puntos de corte de cLDL para la detección de hipercolesterolemia familiar con mayor sensibilidad y especificidad en España

Edad	cLDL (mg/dl)
< 30	230
30-39	238
40-49	260
> 49	255

Criterios diagnósticos para la Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota		Puntos
Historia familiar	Familiar de primer grado con EC y/o V precoz	1
	Familiar de primer grado con cLDL > 210 mg/dl	
	Familiar de primer grado con xantomas y/o arco corneal precoz	2
	Hijo menor de 18 años con EC y/o V precoz	
Historia personal	EC y/o V precoz	2
	Lesión arterial periférica o enfermedad arterial precoz	1
Exámenes	Examen físico normal	6
	Examen físico anormal	4
Análisis de lípidos (cLDL y triglicéridos en mg/dl)	cLDL ≥ 330 mg/dl	8
	cLDL 250-329 mg/dl	5
	cLDL 195-249 mg/dl	3
	cLDL 155-194 mg/dl	1
Análisis Genético	Mutación en el gen del receptor de LDL, APOB, PCSK9	8
Diagnóstico	Cierto	≥ 8
	Probable	6-7
	Posible	3-5

Aportación reducida estatinas
Ezetimiba y colesevelam

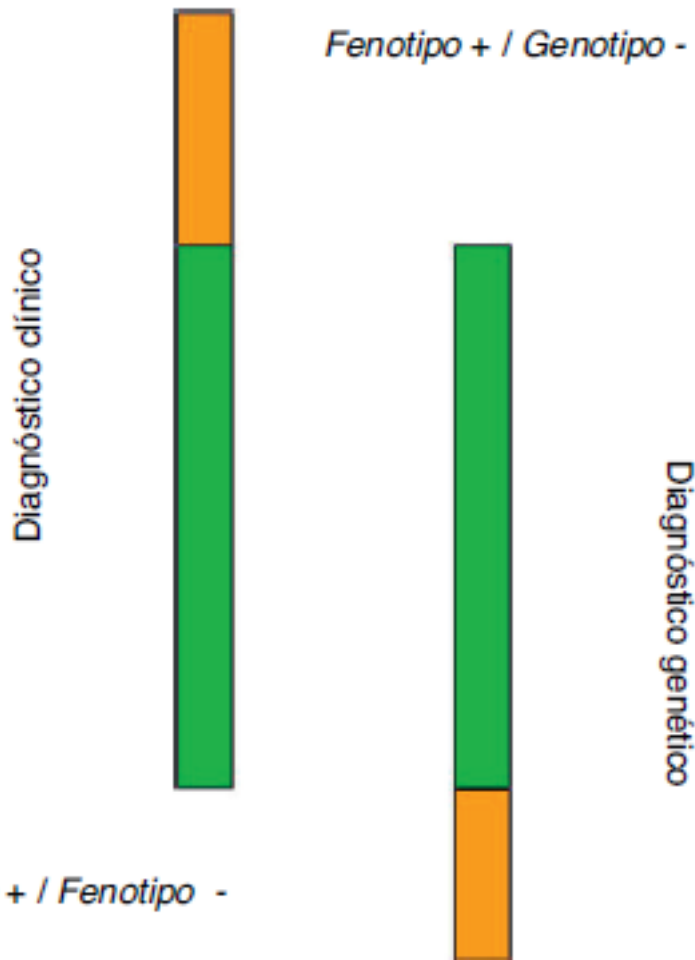
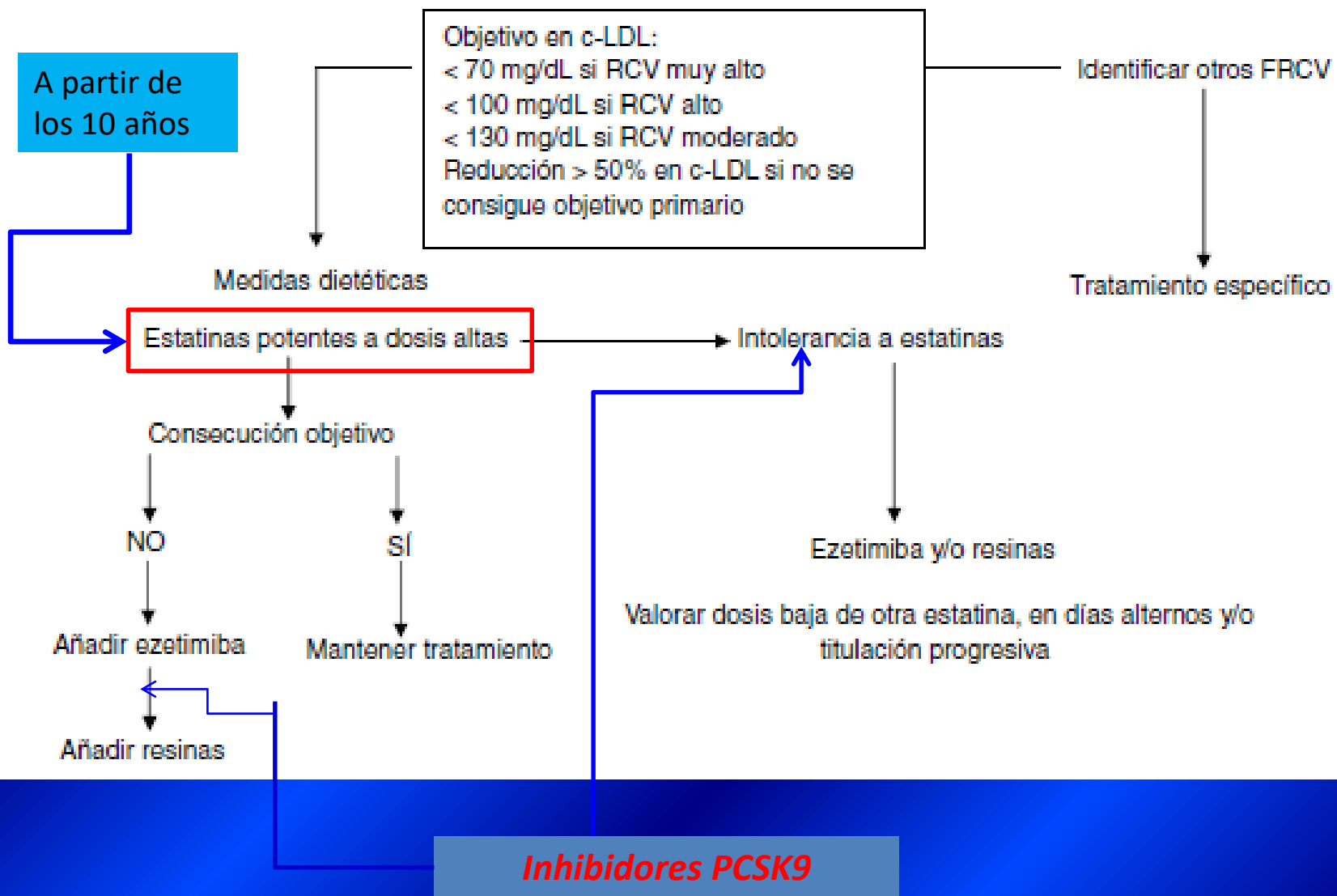


Figura 2 Variabilidad entre diagnóstico clínico y genético en la hipercolesterolemia familiar.



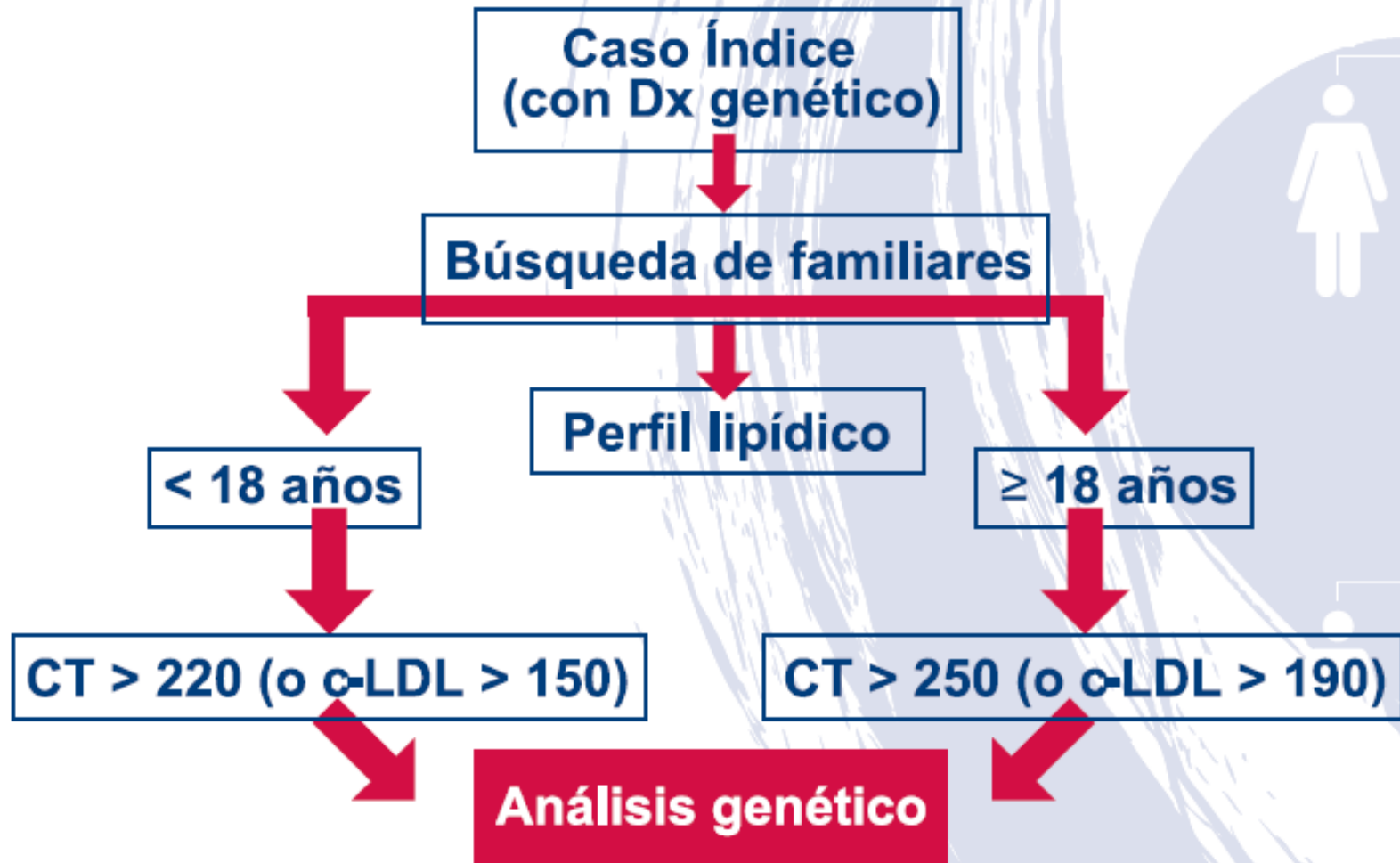
- 60% Diagnóstico clínico cierto tienen mutación detectable
- 18% Diagnóstico clínico posible tienen mutación detectable



CRIBADO EN CASCADA

- A partir de un caso índice
- Familiares de primer grado
- 24% de familiares con un CT < P90 tienen la mutación
- El estudio genético es el más coste-efectivo (NICE-2017)

Algoritmo para el diagnóstico en cascada familiar de HF



HIPERLIPEMIA FAMILIAR COMBINADA



Hiperlipemia Familiar Combinada

- Es la forma aterogénica más frecuente (1-2%):
 - 38% supervivientes IAM antes 40 años
 - 20% supervivientes IAM antes 60 años
- Suele aparecer a partir de los 20 años (niños HTG)
- Se asocia a DM, SdM, Obesidad Central, EHNA
- No suele presentar xantomas ni arco corneal precoz, pero si xantelasmas

Mata P. Aten Primaria. 2014; 46: 440-446

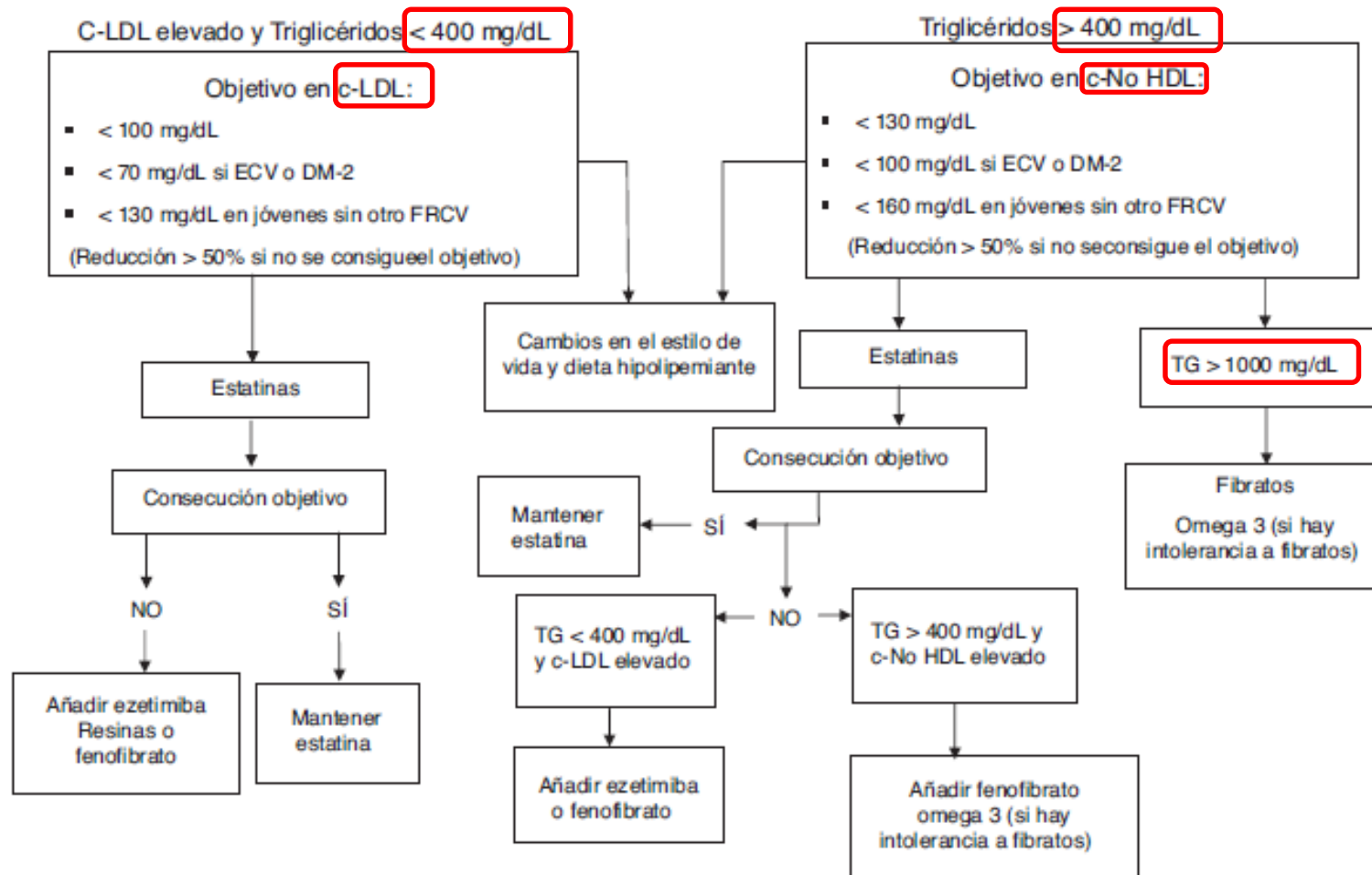
Hiperlipemia Familiar Combinada

- Elevaciones variables de Colesterol Total y Triglicéridos (normales, ambos elevados o sólo uno): IIa, IIb, IV :
 - CT 260-350 mg/dl
 - TG 250-450 mg/dl
- Fenotipo cambiante en el tiempo en el paciente y en los familiares de primer grado (50% afectados)
- Es típico el descenso del cHDL (< 35 mg/dl) y el aumento de apoB (> 120 mg/dl)

Mata P. Aten Primaria. 2014; 46: 440-446

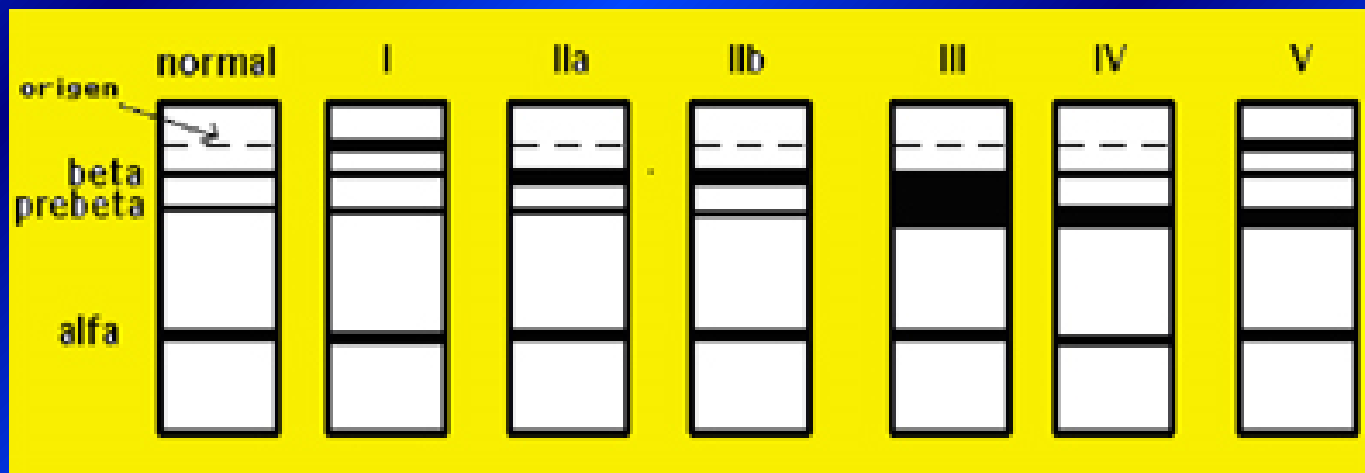
Criterios diagnósticos de la hiperlipidemia familiar combinada.

Familia Afecta	-Dos o más miembros de primer grado (padres., hermanos, hijos) afectados de hiperlipemia mixta, o de combinaciones de fenotipos, entre hipercolesterolemia pura (II a), hiperlipemia mixta (II b) o hipertrigliceridemia (IV). -Historia familiar de enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura (< 60 años)
	<u>Exclusión:</u> • Presencia de xantomas tendinosos en la familia • Concentraciones de c-LDL > 300 mg/dL en dos o más familiares de primer grado con fenotipo IIa
Diagnóstico de miembro afecto	• En adultos, colesterol total (CT) por encima de 240 mg/dL c-LDL>160 mg/dL- y/o triglicéridos por encima de 200 mg/dl • En menores de 20 años, CT>200 mg/dL o c-LDL>130 mg/dL y/o triglicéridos >120 mg/dl • Descartar causas secundarias <u>Exclusión:</u> • Índice de masa corporal (IMC) >35 kg/m² • HbA1C>10% (en sujetos con hiperlipemia mixta o hipertrigliceridemia) • Hipotiroidismo no controlado • Consumo de alcohol>40g/día



Mata P. Aten Primaria. 2014; 46: 440-446

DISBETALIPOPROTEINEMIA



Disbetalipoproteinemia (AD)

- Apo E2/E2 (*normal ApoE3/E3*):
 - Se acumulan partículas residuales
- Prevalencia 7/1000
- 10-20% desarrollan la clínica si asocian factor desencadenante:
 - Otra alteración genética (ApoC3, LPL)
 - Hipotiroidismo
 - Obesidad / SM / Alcohol
 - Diabetes Mellitus
 - Menopausia

Disbetalipoproteinemia

- Xantomas palmares estriados, xantomas tuberosos o tuberoeruptivos (codos, nudillos, nalgas, rodillas)
- Elevaciones paralelas de CT y TG: > 350 mg/dl
- Relación cVLDL/TG aumentada $> 0,30$
- Riesgo cardiovascular elevado, especialmente vascular periférico y coronario prematuro

$$\text{ApoB (g/l)} / \text{CT (mmol/l)} < 0,15$$

Disbetalipoproteinemia

- Son muy sensibles a la dieta: reducen cLDL hasta 24%
- Estatinas de elección, pudiendo asociar ezetimiba
- Asociar fibrato en caso de HTG grave



Indicaciones de los inhibidores de la PCSK9

Condición clínica	Nivel de cLDL*	Comentarios
Hipercolesterolemia Familiar Heterocigota	> 100 mg/dl	Paciente adherente con recomendaciones higiénico-dietéticas y al uso de fármacos (≥ 80% medicación retirada/6 meses)
Hipercolesterolemia Familiar Homocigota (Solo Evolocumab)	>100 mg/dl	
ECV establecida (Incluye cardiaca, cerebral y periférica oclusiva)	>100 mg/dl	
Cualquiera de los grupos anteriores donde las estatinas estén contraindicadas o no se toleren	> 100 mg/dl	• Incapacidad para tolerar al menos dos estatinas diferentes (una a la dosis más baja recomendada) • Efectos adversos clínicos no tolerables o anomalías analíticas significativas (resolución o mejora significativa al reducir dosis o suspenderla). Esto no es achacable a interacciones farmacológicas o condiciones clínicas asociadas

*** Tras usar al menos dos estatinas, preferentemente asociadas a otros hipolipemiantes, a dosis máximas siendo alguna Atorvastatina 80 mg o Rosuvastatina 40 mg.**

Decálogo de la Sociedad Española de Arteriosclerosis para disminuir la inercia terapéutica

Mariano Blasco^a, Pablo Pérez-Martínez^b y Carlos Lahoz^{c,*}

Clin Investig Arterioscler. 2017;29(5):218-223

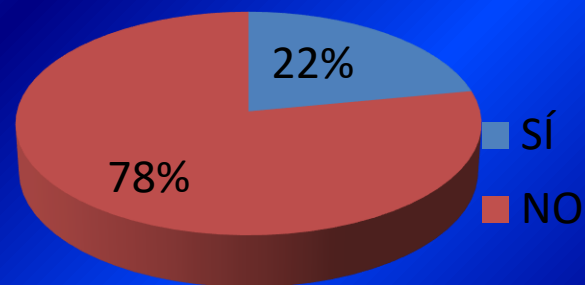
Tabla 1 Diez medidas para disminuir la inercia terapéutica

- 1 Promover la formación continuada
 - 2 Marcar claramente los objetivos terapéuticos
 - 3 Establecer auditorías
 - 4 Implantar la historia clínica informatizada con alertas
 - 5 Favorecer o incentivar la investigación en este campo
 - 6 Divulgar las guías de práctica clínica mediante algoritmos y esquemas
 - 7 Crear incentivos motivadores
 - 8 Organizar la asistencia
 - 9 Mejorar la relación médico/paciente
 - 10 Implicar a otros agentes sanitarios en el problema
-

- 50% Médico:
 - Optimista
 - Aplazador o procrastinador
 - Contextualizador
 - Cauteloso
- 30% Paciente
- 20% Organización sanitaria

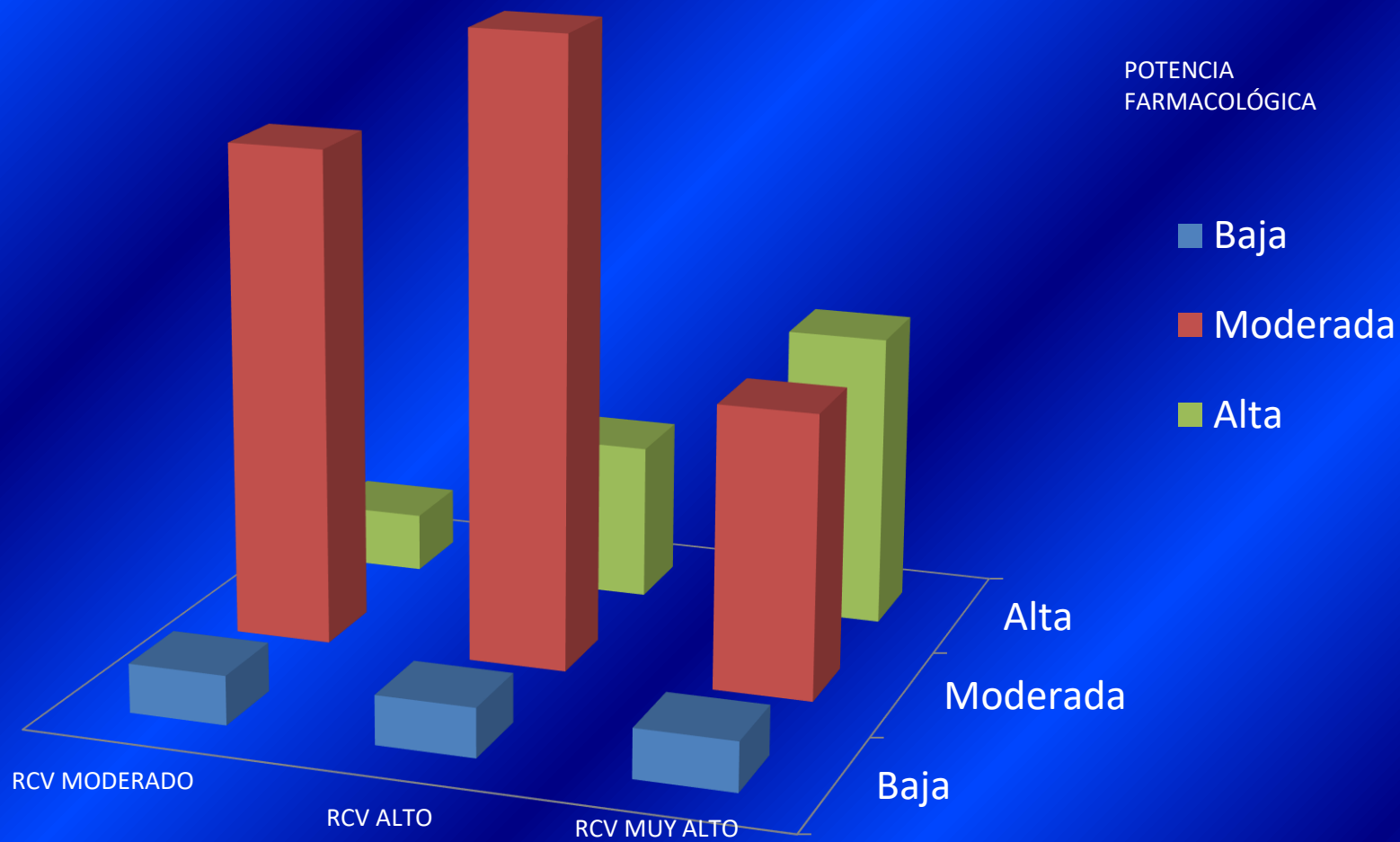
Clin Investig Arterioscler. 2017;29(5):218–223

<i>Fármacos según RCV</i>	Porcentaje de tratados
Bajo	1,18
Moderado	27,12
Alto	75,65
Muy alto	75,90



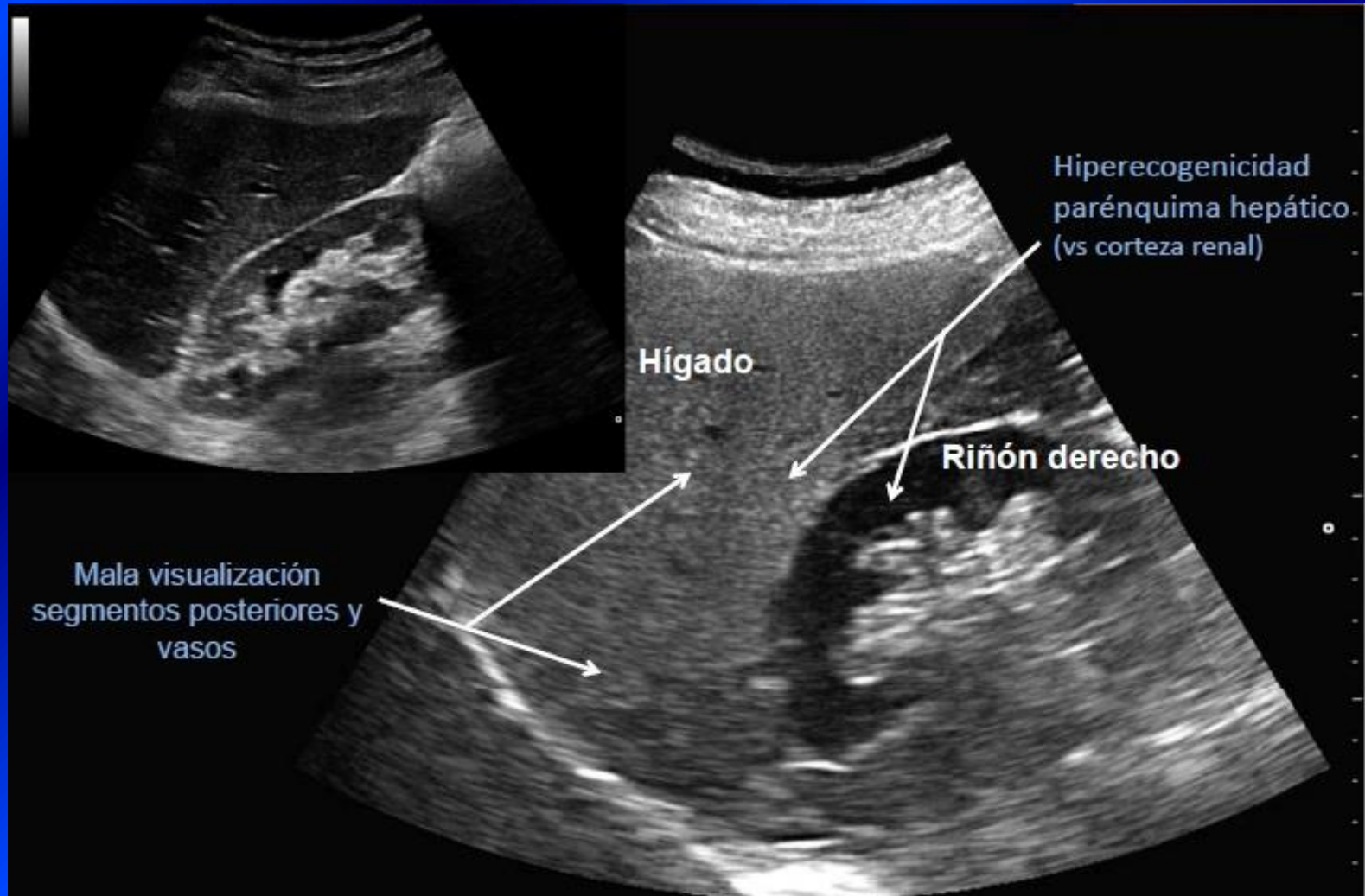
*Justificación no tratamiento
RCV alto y muy alto*

CS Sárdoma 2017. 616 pacientes



CS Sárdoma 2017. 616 pacientes

Esteatosis Hepática no Alcohólica



Causas de muerte:

1. **Enfermedad cardiovascular**
2. **Tumores malignos extrahepáticos**
3. **Enfermedad hepática**

Tabla 1 La EHGNA se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular

Mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular

Factores lipídicos: ↑ triglicéridos, ↓ colesterol HDL, ↑ LDL oxidadas

Factores inflamatorios: ↑ proteína C reactiva ultrasensible, ↑ IL6

Factores protombóticos: ↑ PAI-1, ↑ FVIII, ↓ proteína C

Metabolismo hidrocarbonado: intolerancia hidrocarbonada, síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, resistencia insulínica

Hipertensión arterial

Obesidad total y visceral

Mayor presencia de marcadores de la arteriosclerosis

Aumento del grosor íntima-media carotídeo y mayor prevalencia de placas de ateroma carotídeas

Disfunción del endotelio arterial

Incremento de la rigidez arterial y aumento de la velocidad de la onda del pulso

Mayor prevalencia y severidad de la aterosclerosis coronaria, y aumento del calcio coronario

Aumento de la disfunción cardíaca

Alteraciones en el metabolismo cardíaco

Disfunción ventricular izquierda diastólica

Disminución del flujo de reserva coronario

Esclerosis valvular aórtica

Calcificaciones valvulares cardíacas

Mayor incidencia de fibrilación auricular

Prolongación del intervalo QT

Mayor incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular mortal y no mortal

Infarto de miocardio

Ictus

Arteriopatía de las extremidades inferiores

Insuficiencia cardíaca

> 3

Mortalidad general x 1.57

- Cirrosis por VHC:
 - Mortalidad CV a los 10 años 2%
- Cirrosis por Esteatosis:
 - Mortalidad CV a los 10 años 28%

I. Determinaciones iniciales

- 1. Determinación de enzimas hepáticas*
- 2. Ecografía hepatobiliar*
- 3. Exclusión de causas secundarias (vírica, fármacos, alcohol)*
- 4. Evaluación metabólica y RCV*
 - FRCV o antecedentes de ECV
 - IMC, PAb, PA
 - Determinaciones analíticas
 - Glucemia, HbA_{1c}, HOMA-IR
 - Perfil lipídico completo, ácido úrico

II. Determinaciones complementarias

- Ferritina y saturación de transferrina*
- Anticuerpos antitransglutaminasa*
- Cribado de enfermedad tiroidea o SOP*
- Test para hepatopatías menos frecuentes (enfermedad de Wilson, enfermedad autoinmunitaria, déficit de alfa-1 antitripsina)*

Esteatosis Hepática no Alcohólica

- Diagnóstico esteatosis:
 - **Ecografía:**
 - Si $> 30\%$
 - TAC
 - RMN
 - RMN elastográfica
 - Fibroscan
 - **Biopsia**
- Diagnóstico de fibrosis:
 - BARD
 - NAFLD
 - NFS
 - FIB-4

Escalas para el diagnóstico de hígado graso no alcohólico y esteatohepatitis no alcohólica

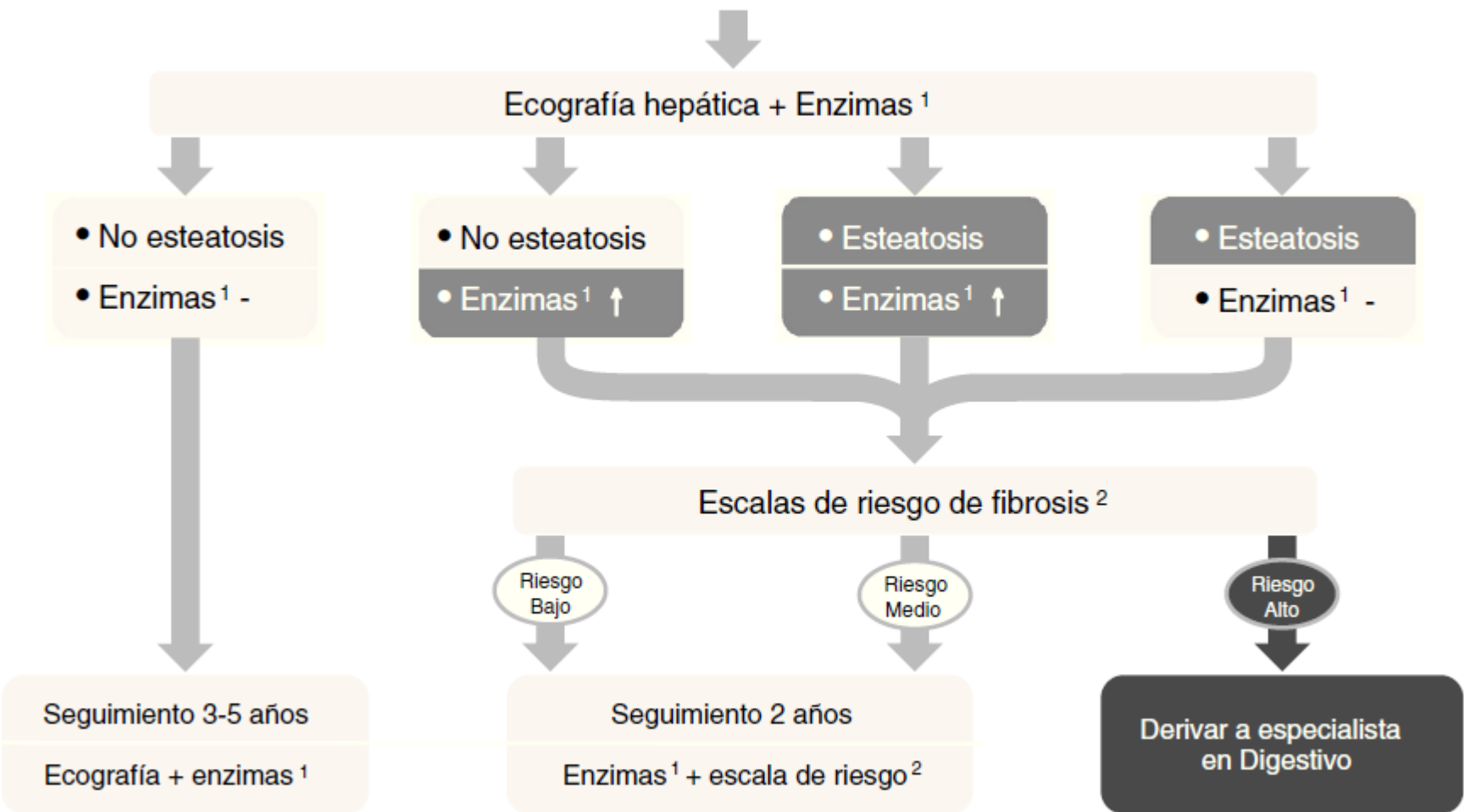
Escala	Parámetros	Puntos de corte	Rendimiento
FLI	Peso, talla, cintura, GGT, TGL	< 30 excluye > 60 confirma	S: 61%, E: 86%
NAFLD	Edad, IMC, diabetes, ALT, AST, albúmina	< -1,455: sin fibrosis (G F0-F2) ≤ -1,455 a ≤ 0,675: indeterminado > 0,675: fibrosis (G F3-F4)	S: 43%, E: 96% VPP: 82%, VPN: 80%
FIB-4	Edad, AST, ALT, plaquetas	< 1,45: fibrosis avanzada (G F4-F6) > 3,25: sin fibrosis avanzada (G F4-F6)	VPN: 90% S: 33%, E: 98% VPP: 80%, VPN: 93%

<https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis>

<http://www.naflscore.com/>

Reyes-García R. Med Clin 2017; 148; 33-38

Sospecha clínica de esteatosis hepática no alcohólica



¹Enzimas (hepáticas): alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa; -: normales, ↑: elevadas.

²Escalas de riesgo de fibrosis: *Non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score*, *Fibrosis 4 calculator*.

Esteatosis Hepática no Alcohólica

Tratamiento dietético del hígado graso no alcohólico. Recomendaciones

La reducción calórica moderada (500 kcal/d sobre las necesidades calculadas) con modificación de macronutrientes es preferible sobre las dietas con muy bajo contenido calórico

El objetivo debe ser una reducción de entre el 5 y el 10% del peso corporal

Evitar el consumo de grasas saturadas

Aumentar el consumo de alimentos ricos en ácidos grasos poliinsaturados (omega 3/omega 6)

Evitar alimentos ricos en fructosa y grasas *trans*

Realizar ejercicio moderado 3-4 veces a la semana

Revisar proactivamente la eficacia de las medidas encaminadas a la modificación del estilo de vida

Table 1. Lifestyle Modifications to Mitigate Nonalcoholic Steatohepatitis.*

Lose 7% of body weight if overweight or obese

Limit consumption of fructose-enriched beverages

Limit consumption of alcohol (≤ 1 drink/day for women and ≤ 2 drinks/day for men)

Drink two or more cups of caffeinated coffee daily

Reyes-García R. *Med Clin* 2017; 148; 33-38

Longo DJ. *New Engl J Med* 2017; 377: 2063-72

Esteatosis Hepática no Alcohólica

- Fármacos:
 - Pioglitazona/
Metformina
 - Gliptinas
 - Ácido obético
 - Liraglutida
 - **Estatinas**
 - Ezetimiba
 - ARA II (Losartán)

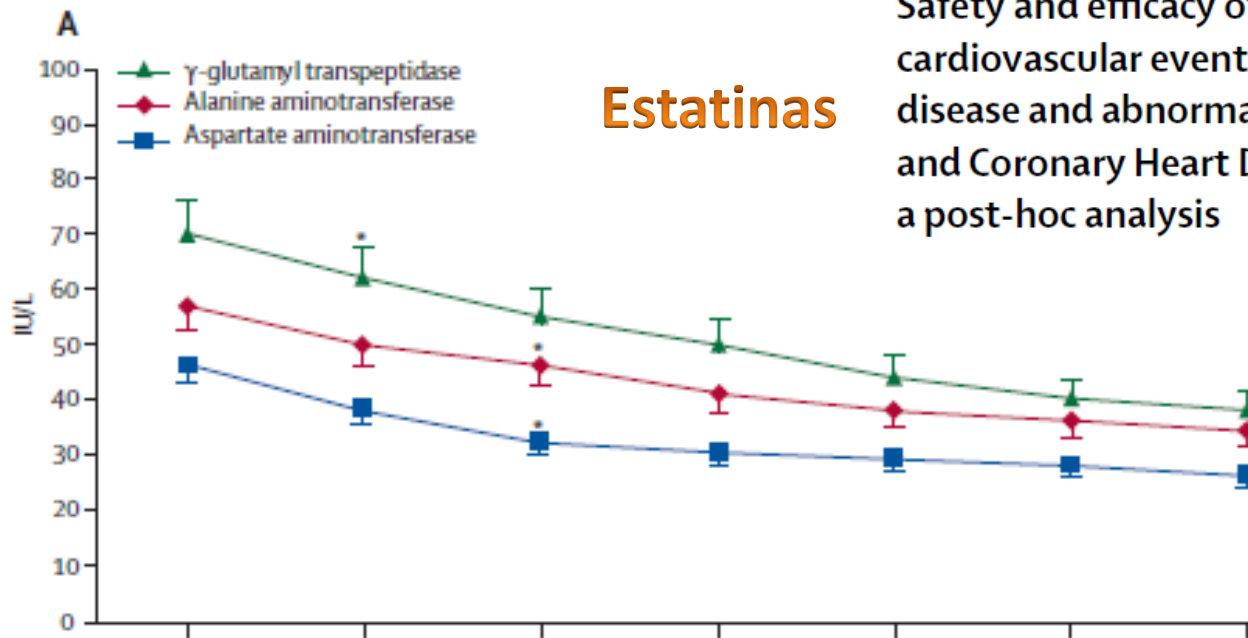
Tabla 2

Tratamiento farmacológico de la esteatohepatitis no alcohólica. Principales fármacos en fase de evaluación

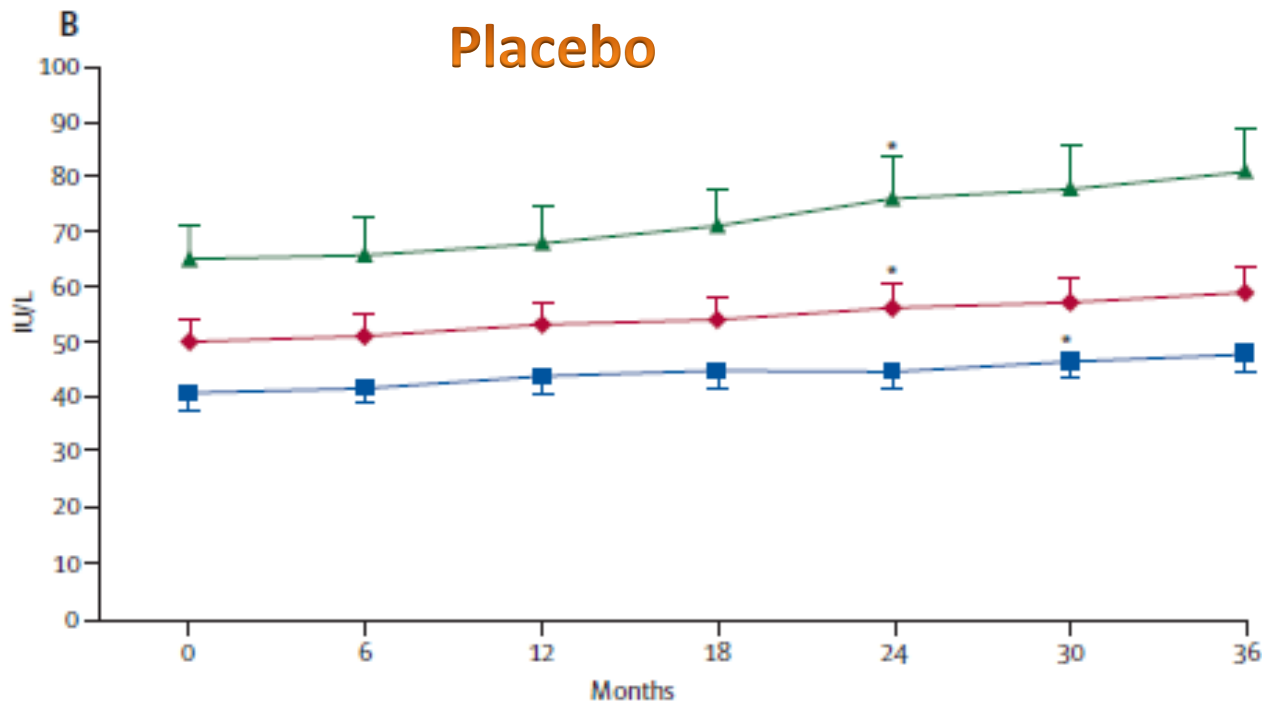
Diana terapéutica	Fármaco
Resistencia a la insulina	Agonistas PPAR
	Pioglitazona
	Gemfibrozilo
	Elafibranor
	Agonistas GLP-1
	Liraglutida
Lipotoxicidad	Inhibidores DPP-4
	Sitagliptina
	Vitamina E
	Aramchol
Metabolismo de ácidos biliares	Agonistas FXR
Inflamación y muerte celular	Ácido obético
	Cenicriviroc
	Pentoxifilina
	Emricasan
Fibrosis	Inhibidor de la ASK-1
	Simtuzumab
	Inhibidor de la galectina 3
	Inhibidor del FGF-1

Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis

Estatinas



Placebo



Lancet 2010; 376: 1916-22

The efficacy and safety of statins for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease

Daniele Pastori^a, Licia Polimeni^b, Francesco Baratta^a, Arianna Pani^a,
Maria Del Ben^a, Francesco Angelico^{b,*}

Digestive and Liver Disease 47 (2015) 4–11

Table 4

Summary of the recommendations for statin treatment in patients with non-alcoholic fatty liver disease.

Long-term statin treatment and liver toxicity	■ Treatment with low-moderate intensity statins is safe. By contrast, high intensity statin treatment may induce liver toxicity. ■ Discourage routine liver biochemistry monitoring in asymptomatic individuals. ■ If ALT < 3xULN, continue therapy and re-check liver enzymes annually. ■ If values rise $\geq$ 3xULN, stop statin or reduce dose and re-check within 4–6 weeks.
Safety and efficacy of long-term statin treatment in patients with abnormal liver tests	■ Hepatologists are often consulted to advise referring physicians about the safety of prescribing statins in patients with elevated serum transaminases. ■ This abnormality is frequently secondary to associated comorbid conditions. ■ Statin treatment is safe and can improve liver tests.
Statin treatment for the treatment of dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease	■ Atherogenic hyperlipidaemia is frequently associated with NAFLD. ■ Treatment of dyslipidaemia plays a critical role in the overall management of NAFLD. ■ The risk for serious liver injury from statins is quite rare and patients with NAFLD and hyperlipidaemia are not at increased risk for statin hepatotoxicity. ■ Previous recommendations advising against the use of statins in patients with dyslipidaemia and NAFLD are not evidence-based and should be reviewed.
Statin treatment for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis	■ Preliminary studies have shown that statins may possibly improve hepatic histology in patients with underlying NAFLD. ■ No convincing histological data are available. ■ At present, treatment with statins to cure liver disease in patients with NAFLD is not recommended. ■ New RCTs of adequate size and duration are required to assess efficacy of statins for the treatment of NAFLD.

Meditation and Cardiovascular Risk Reduction

A Scientific Statement From the American Heart Association

(*J Am Heart Assoc.* 2017;6:e002218. DOI: 10.1161/JAHA.117.002218.)

Given the low costs and low risks of this intervention, meditation may be considered as an adjunct to guideline-directed cardiovascular risk reduction by those interested in this lifestyle modification, with the understanding that the benefits of such intervention remain to be better established

Gracias por vuestra atención

Effects of Dark Chocolate and Almonds on Cardiovascular Risk Factors in Overweight and Obese Individuals: A Randomized Controlled-Feeding Trial

(*J Am Heart Assoc.* 2017;6: e005162. DOI: 10.1161/JAHA.116.005162.)

Our results demonstrate that consumption of almonds alone or combined with dark chocolate under controlled feeding conditions improves lipid profiles. Incorporating almonds, dark chocolate, and cocoa into a typical American diet without exceeding energy needs may reduce the risk of coronary heart disease.