



Nuevos avances en el manejo de dislipidemias

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE
Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios
Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica,
Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Agenda

- Quién debe ser candidato a tratamiento por dislipidemias
- Diferencias entre guías viejas y nuevas
- Estratificación de riesgo
- Terapia combinada

A tomar en consideración...

- Cuál es el objetivo del tratamiento de dislipidemias??
 - Reducción de eventos cardiovasculares y sus consecuencias (muerte, revascularización, ICC, incapacidad permanente)
 - En hipertrigliceridemia severa (>1000 mg/dl) prevención de pancreatitis
- Por lo tanto, las dislipidemias no son una enfermedad sino una condición de riesgo

Ejemplos de casos

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	45	55	65
Hipertensión (tx)	No	Si	Si
Presión	150/90	140/90	140/90
Tabaquismo	No	No	No
Colesterol total	235 mg/dl	235 mg/dl	235 mg/dl
HDL	35 mg/dl	35 mg/dl	35 mg/dl
Triglicéridos	185 mg/dl	185 mg/dl	185 mg/dl
LDL	163 mg/dl	163 mg/dl	163 mg/dl
Riesgo (calculado por Pooled Cohort Equation)			
RRA			
NNT			
NNH (NOD)			

EndoDrChen.com

QUIÉN ES CANDIDATO A TRATAMIENTO?

Puntos a considerar...

- Estamos tratando un factor de riesgo para aterosclerosis
- Realmente no es una enfermedad, es un riesgo
- Balance riesgo/beneficio como en toda intervención

Poniéndolo en balance

Riesgos

- Es independiente del riesgo CV del paciente
- Algunos factores pueden aumentar el riesgo
 - Polifarmacia
 - Adultos mayores
 - Susceptibilidad genética

Beneficios

- Es dependiente del riesgo CV del paciente
- Si el paciente es de alto riesgo, no debe dejarse de lado el control de los otros factores de riesgo

Metanálisis CTT: eventos coronarios

Major coronary event	50 (0.11)	88 (0.19)	0.57 (0.36-0.89)
<5%	276 (0.50)	435 (0.79)	0.61 (0.59-0.74)
≥5% to <10%	1644 (1.29)	1973 (1.57)	0.77 (0.69-0.85)
≥10% to <20%	1789 (1.93)	2282 (2.49)	0.77 (0.71-0.83)
≥20% to <30%	1471 (3.73)	1887 (4.86)	0.78 (0.72-0.84)
≥30%	5230 (1.45)	6665 (1.87)	0.76 (0.73-0.79)
Overall			p<0.0001

EndoOrChen.com CTT, Lancet, 2012; May 17, Online.

LDL cholesterol reduction (mmol/L)	5-year risk of major vascular event	Vascular deaths needed per 1000
<5%	<10%	~10
≥5% to <10%	10-20%	~15
≥10% to <20%	20-30%	~25
≥20% to <30%	30-40%	~35
≥30%	>40%	~45

EndoOrChen.com CTT, Lancet, 2012; May 17, Online.

CUÁLES SON LAS DIFERENCIAS EN LAS GUÍAS?

Diferencias

- ATP III
 - Grupos definidos de alto riesgo
 - Metas de LDL
 - Prevención primaria, calculadora de riesgo es Framingham
- ACC/AHA 2013
 - Grupos definidos de alto riesgo
 - No meta de LDL, sino porcentajes de reducción
 - En prevención primaria, nueva calculadora de riesgo

GUÍAS ACC/AHA 2013

Fundamento

- Basado en evidencia científica
- Ensayos clínicos controlados
- Foco en estatinas, otros hipolipemiantes con un rol mínimo
- No hay evidencia de meta de LDL, no hay ensayos "treat to target"

EndoDrChen.com

Foco en reducción de riesgo de enfermedad aterosclerótica sintomática:

4 grupos que se benefician de estatinas*



* Terapia con estatinas a intensidad moderada-alta para estos 4 grupos

[‡] ASCVD se define como síndrome coronario agudo, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, ictus, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica

[†] Estimado usando "Pooled Cohort Risk Assessment Equations"

Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770317>. Accessed November 13, 2013.

Eventos ateroscleróticos

- Síndrome coronario agudo
- Historia de IAM
- angina estable o inestable
- revascularización coronaria u otra
- Ictus
- Isquemia cerebral transitoria
- Enfermedad arterial periférica de origen aterosclerótico

EndoDrChen.com

Caso #1

- Masculino de 60 años, tabaquista, quien sufrió IAM hace 6 meses. Se le inició tratamiento con atorvastatina 10 mg por día, con buena tolerancia.
- Presenta ahora el siguiente perfil de lípidos
 - Colesterol total 175 mg/dl
 - HDL 47 mg/dl
 - LDL 98 mg/dl
 - Triglicéridos 151 mg/dl
- Está el paciente bien controlado? Requiere intensificar la terapia?

EndoDrChen.com

Ensayo TNT

10,003 pacientes con enfermedad coronaria estable
 Edad 35-75 años, LDL entre 130 y 250 mg/dL, triglicéridos ≤ 600 mg/dL
 19% mujeres, edad promedio 60.3 años
 Todos recibieron atorvastatina 10 mg durante un periodo de 8 semanas open-label
 run-in

No hay titulación de dosis y no se hizo por protocolo de treatment to target, la dosis se continuó según la aleatorización

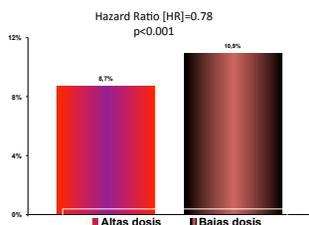
Punto final primario: Evento cardiovascular mayor definido como muerte coronaria, IAM no fatal, resucitación de paro cardíaco, ictus fatal o no fatal en un periodo de 4.9 años promedio de seguimiento

Punto final secundario: Eventos coronarios mayores, eventos cerebrovasculares, hospitalización por falla cardíaca, mortalidad total, enfermedad arterial periférica, cualquier evento cardiovascular, cualquier evento coronario

Presented at ACC 2005

TNT Trial: Punto final primario

Punto compuesto de evento cardiovascular mayor definido como muerte coronaria, IAM no fatal, resucitación de paro cardíaco, ictus fatal o no fatal



El punto final primario de evento cardiovascular mayor definido como muerte coronaria, IAM no fatal, resucitación de paro cardíaco, ictus fatal o no fatal en un periodo de 4.9 años promedio de seguimiento fue menor en el grupo de atorvastatina 80 mg en un periodo de seguimiento de 4.9 años

EndoDrChen.com

Presented at ACC 2005

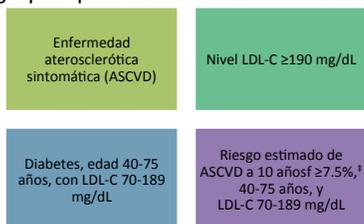
Diferencias con otras guías

- ADA
 - > 40 años con un factor de riesgo adicional
 - Estatinas que reduzcan al menos 30% LDL
- ISPAD
 - LDL >130-160 mg/dl requieren estatinas
- NICE

EndoDrChen.com

Foco en reducción de riesgo de enfermedad aterosclerótica sintomática:

4 grupos que se benefician de estatinas*



* Moderate- or high-intensity statin therapy recommended for these 4 groups

* ASCVD se define como síndrome coronario agudo, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, ictus, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica

† Estimado usando "Pooled Cohort Risk Assessment Equations"

Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770317>. Accessed November 13, 2013.

LDL > 190 mg/dl

- En pacientes mayores de 21 años con LDL mayor o igual a 190 mg/dl, debe evaluarse por causas secundarias de dislipidemias
- Debe utilizarse estatinas a dosis de alta intensidad, si no lo tolera, usar la dosis máxima tolerada
 - Intensificar estatina para lograr una reducción de al menos 50% en nivel de LDL
 - Recomendación está como meta secundaria en ESC
- Se puede considerar agregar otra terapia luego de usar la dosis máxima de estatina

EndoDrChen.com

Foco en reducción de riesgo de enfermedad aterosclerótica sintomática:
4 grupos que se benefician de estatinas*

Enfermedad aterosclerótica sintomática (ASCVD)	Nivel LDL-C ≥ 190 mg/dL
Diabetes, edad 40-75 años, con LDL-C 70-189 mg/dL	Riesgo estimado de ASCVD a 10 años $\geq 7.5\%$, [†] 40-75 años, y LDL-C 70-189 mg/dL

* Moderate- or high-intensity statin therapy recommended for these 4 groups

[†] ASCVD se define como síndrome coronario agudo, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, ictus, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica
[‡] Estimado usando "Pooled Cohort Risk Assessment Equations"

Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1270212>. Accessed November 13, 2013.

PREVENCIÓN PRIMARIA CON LDL <190 MG/DL

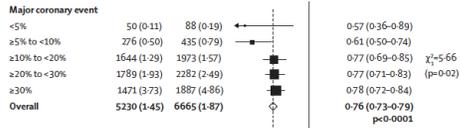
EndoDrChen.com

Consideraciones

- La reducción de eventos cardiovasculares se presenta en todos los grupos evaluados
- No se está dejando de lado el papel fisiopatológico del LDL en aterosclerosis
- A mayor reducción de LDL, mayor reducción de eventos
- El punto es un balance entre riesgo y beneficio

EndoDrChen.com

Metanálisis CTT: eventos coronarios



EndoDrChen.com CTT. Lancet. 2012;May 17. Online.

Consideraciones

- Si el beneficio se presenta en todos los grupos, por qué estratificar el riesgo?
- Es un balance riesgo/beneficio
- Entre más bajo el riesgo, mayor el NNT.
- El NNH permanece igual
- La estratificación de riesgo es un ejercicio para identificar la población donde el perfil de riesgo/beneficio es más favorable

EndoDrChen.com

Pooled Cohort Equation

ASCVD Risk Estimator
American College of Cardiology

Capturas de pantalla

19.4% **10-year ASCVD Risk**
3.6% **5-year ASCVD Risk**

Recomendaciones Basadas en Guías

Gender: M F
Age: 55
Race: White African American

Ejemplos de casos

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	45	55	65
Hipertensión (tx)	No	Si	Si
Presión	150/90	140/90	140/90
Tabaquismo	No	No	No
Colesterol total	235 mg/dl	235 mg/dl	235 mg/dl
HDL	35 mg/dl	35 mg/dl	35 mg/dl
Triglicéridos	185 mg/dl	185 mg/dl	185 mg/dl
LDL	163 mg/dl	163 mg/dl	163 mg/dl
Riesgo (calculado por Pooled Cohort Equation)			
RRA			
NNT			
NNH (NOD)			

EndoDrChen.com

Pooled Cohort Equation

- Es una ecuación de riesgo nueva que incluye riesgo de ictus e IAM
- Específicamente para la población caucásica no hispana y la población negra

EndoDrChen.com

Estimator
Clinicians
Patients
About

ASCVD Risk Estimator*

All fields are required to compute ASCVD risk.

Version: 1.0.0

Age:

Race:

- White
- African American
- Other

Total Cholesterol (mg/dL):

HDL - Cholesterol (mg/dL):

Systolic Blood Pressure:

Treatment for Hypertension: Y N

All fields are required to compute ASCVD risk.

HDL - Cholesterol (mg/dL):

Systolic Blood Pressure:

Treatment for Hypertension: Y N

Diabetes: Y N

Smoker: Y N

*Intended for use if there is not ASCVD and the LDL-cholesterol is <190 mg/dL.
**Optimal risk factors include: Total cholesterol of 170 mg/dL, HDL-cholesterol of 50 mg/dL, Systolic BP of 110 mm Hg. Not taking medications for hypertension. Not a diabetic. Not a smoker.

EndoDrChen.com



La paradoja hispana

- Se reconoce que los hispanos tienen mayor prevalencia de factores de riesgo CV comparado con caucásicos
- Aún así la tasa de eventos cardiovasculares es menor
- En el Pooled Cohort Equation, los hispanos deben incluirse en la población caucásica

EndoDrChen.com Gotto AM. Nutr Metab Card Dis. 2014;24:573

Ejemplos de casos

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	45	55	65
Hipertensión (tx)	No	Si	Si
Presión	150/90	140/90	140/90
Tabaquismo	No	No	No
Colesterol total	235 mg/dl	235 mg/dl	235 mg/dl
HDL	35 mg/dl	35 mg/dl	35 mg/dl
Triglicéridos	185 mg/dl	185 mg/dl	185 mg/dl
LDL	163 mg/dl	163 mg/dl	163 mg/dl
Riesgo (calculado por Pooled Cohort Equation)	5.4%	12.4%	23%
RRA	1,62%	3,72%	6,9%
NNT			
NNH (NOD)			

EndoDrChen.com

Ejemplos de casos

Parámetro	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Edad	45	55	65
Hipertensión (tx)	No	Si	Si
Presión	150/90	140/90	140/90
Tabaquismo	No	No	No
Colesterol total	235 mg/dl	235 mg/dl	235 mg/dl
HDL	35 mg/dl	35 mg/dl	35 mg/dl
Triglicéridos	185 mg/dl	185 mg/dl	185 mg/dl
LDL	163 mg/dl	163 mg/dl	163 mg/dl
Riesgo (calculado por Pooled Cohort Equation)	5.4%	12.4%	23%
RRA	1.62%	3.72%	6.9%
NNT	61.72	26.88	14.49
NNH (NOD)	255	255	255
NNH/NNT	4.13	9.51	17.59

Ejemplo

- Femenina de 60 años, hipertensión arterial tratada con IECA con PA 130/84 mm hg. Asintomática. No tabaquista. No diabética.
- Perfil de lípidos:
 - Colesterol total: 210 mg/dl
 - HDL 35 mg/dl
 - Triglicéridos 180 mg/dl
 - LDL 139 mg/dl

EndoDrChen.com

Ejemplo (continuación)

- Si aplicamos la ecuación...
 - Y asumimos que es caucásica: riesgo 6.4% a 10 años, por lo tanto no requiere tratamiento
 - Si es negra, riesgo es 9.6% a 10 años y requiere una estatina a intensidad moderada-alta
 - En nuestro medio, donde es difícil de clasificar a la población en estas 2 categorías... qué hacemos?
 - La influencia del grupo étnico es un determinante fundamental del riesgo y por lo tanto la decisión de dar tratamiento farmacológico

EndoDrChen.com

Controversia

- El punto más controversial de estas guías nuevas radican en esta calculadora
- Diferentes editoriales indican que esta calculadora sobre estima el riesgo verdadero
- Implica que alrededor de 1/3 de la población adulta mundialmente requeriría darles estatinas
- Qué hacemos en la gran población no caucásica no negra?

EndoDrChen.com

Prevención primaria



* Estimated using the Pooled Cohort Risk Assessment Equations
Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3770212/>. Accessed November 13, 2013.

Factores adicionales

- ABI <0.9
- hsPCR
 - >2 considerar tratamiento
- CAC
 - >300 u Agatston
 - >%75 para edad, sexo, grupo étnico
- Historia familiar

EndoDrChen.com

Calculadoras de riesgo

- Framingham
- QRISK: ACFA, IMC, subpoblaciones, AR
- Reynolds: hsPCR

- Ninguno validado para la población hispana!
- El mensaje fundamental es que debemos estimar el riesgo

Foco en reducción de riesgo de enfermedad aterosclerótica sintomática: 4 grupos que se benefician de estatinas*

Enfermedad aterosclerótica sintomática (ASCVD)	Nivel LDL-C \geq 190 mg/dL
Diabetes, edad 40-75 años, con LDL-C 70-189 mg/dL	Riesgo estimado de ASCVD a 10 años [†] \geq 7.5%, [‡] 40-75 años, y LDL-C 70-189 mg/dL

* Moderate- or high-intensity statin therapy recommended for these 4 groups

[†] ASCVD se define como síndrome coronario agudo, historia de IAM, angina estable o inestable, revascularización coronaria o arterial, ictus, isquemia cerebral transitoria o enfermedad arterial periférica
[‡] Estimado usando "Pooled Cohort Risk Assessment Equations"
 Stone NJ, et al. J Am Coll Cardiol. 2013; doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002. Available at: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1770317>. Accessed November 13, 2013.

Mitos de las guías nuevas

- No hay que medir el perfil de lípidos una vez que se inicia tratamiento
 - Sí se debe medir para verificar el % de reducción de LDL
 - Si no lo logra, ver otros factores

EndoDrChen.com

Otras consideraciones

- Iniciar terapia a menor intensidad de lo recomendado en:
 - >75 años
 - Polifarmacia o riesgo de interacciones medicamentosas
 - Asiáticos
- Terapia no recomendado en:
 - Falla cardíaca (CORONA, GISSI)
 - Pacientes en hemodiálisis (4D, AURORA, SHARP)

EndoDrChen.com

RECOMENDACIONES EN SEGURIDAD

EndoDrChen.com

Mayor riesgo de EAs

- Comorbilidad múltiples incluyendo insuficiencia renal o insuficiencia hepática
- Historia previa de intolerancia a estatinas o desórdenes musculares
- Aumento no explicado de transaminasas 3x
- Características o uso de fármacos que afectan metabolismo de estatinas
- >75 años de edad

EndoDrChen.com

Monitorización

- No debe medirse rutinariamente CPK
 - Únicamente en pacientes que desarrollan síntomas musculares durante la terapia
- Medir AST y ALT basales previo a iniciar terapia
- Repetir función hepática únicamente si hay síntomas de hepatotoxicidad
- Reducir dosis de estatina si LDL <40 mg/dl

EndoDrChen.com

Y LOS OTROS HIPOLIPEMIANTES?

EndoDrChen.com

Otros hipolipemiantes

- Únicamente cuando el paciente no tolera estatina
- Terapia combinada con estatinas no ha funcionado (niacina, fenofibrato). Ezetimibe desconocido (hasta el 2013)
- En monoterapia, gemfibrozil, niacina y colestiramina

EndoDrChen.com

Estratificación de riesgo

- Si no usamos una calculadora de riesgo...
 - Los clínicos sobre estimamos el riesgo entre 2-6x
 - Se asigna una categoría de riesgo correcto en 60-70%
- Los pacientes...
 - 4/5 subestiman su propio riesgo
- Necesitamos urgentemente una herramienta para estimar el riesgo y que esté validado para la población hispana

EndoDrChen.com
Allan GM. Curr Opin Lipidol. 2014;25:524

Deberíamos cambiar el modelo de predicción de riesgo?

- El factor de riesgo fundamental en todas las calculadoras de riesgo es la edad
- Pacientes jóvenes aún con múltiples factores de riesgo tienen en general riesgo bajo
- Será mejor intervenir este paciente de manera más temprana????
 - No hay evidencia al respecto

EndoDrChen.com

Realmente son tan diferentes las guías nuevas???

- El manejo en los grupos de alto riesgo no es tan diferente
- En ambos casos se indica que se debe estratificar el riesgo
 - El ejercicio es para identificar a los pacientes de mayor riesgo que se pueden beneficiar de la intervención farmacológica

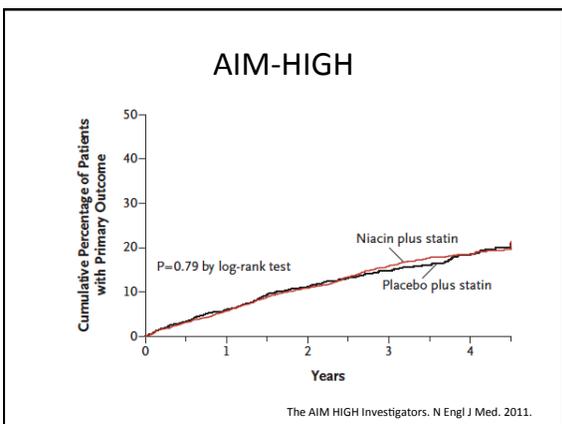
QUÉ PASA CON TERAPIA COMBINADA?

Cuál es el objetivo del tratamiento?

- Reducir triglicéridos?
 - Fibratos y niacina
 - Contraindicado gemfibrozil
- Aumentar HDL?
 - Fibratos y niacina
- Reducir aún más el LDL?
 - Niacina, ezetimibe

ESTATINAS MÁS FIBRATOS

ESTATINAS MÁS NIACINA



Reasons for stopping study treatment in pre-specified categories after 3.4 years

####	ERN/LRPT 12838	Placebo 12835
Any medical	2011 (15.7%)	958 (7.5%)
Skin	659 (5.1%)	151 (1.2%)
Diabetes-related	116 (0.9%)	51 (0.4%)
Gastrointestinal	465 (3.6%)	200 (1.6%)
Musculoskeletal	205 (1.6%)	114 (0.9%)
Liver	49 (0.7%)	39 (0.5%)
Other	518 (4.0%)	404 (3.1%)
Any non-medical	1073 (8.4%)	1014 (7.9%)
Any reason	3084 (24.0%)	1972 (15.4%)

Overall 88% were non-serious reasons

Skin and gastrointestinal reasons for stopping study treatment after 3.4 years		
	ERN/LRPT 12838	Placebo 12835
Any skin	659 (5.1%)	151 (1.2%)
Flushing	98	13
Pruritus	413	85
Rash	124	44
Other skin	24	9
Any gastrointestinal	465 (3.6%)	200 (1.6%)
Upper gastrointestinal	216	94
Lower gastrointestinal	190	66




Myopathy by study treatment and by region after 3.4 years			
	ERN/LRPT 12838	Placebo 12835	Risk ratio
China	62 (1.13%)	10 (0.18%)	
Europe	7 (0.09%)	2 (0.03%)	
All cases	69 (0.54%)	12 (0.09%)	5.8 (3.1 – 10.7)
Rhabdomyolysis	7 (0.05%)	3 (0.02%)	

Two-thirds of myopathy cases presented within the first year




Effect of ERN/LRPT on liver safety after 3.4 years		
	ERN/LRPT (12838)	Placebo (12835)
Number with ALT:		
Consecutive >3x ULN	81 (0.6%)	31 (0.2%)
Any >3x ULN	286 (2.2%)	119 (0.9%)
>10x ULN	42 (0.3%)	22 (0.2%)
>3x ULN + bilirubin \geq 2x ULN	15 (0.1%)	18 (0.1%)
Presumed drug-related hepatitis	4 (0.031%)	2 (0.016%)

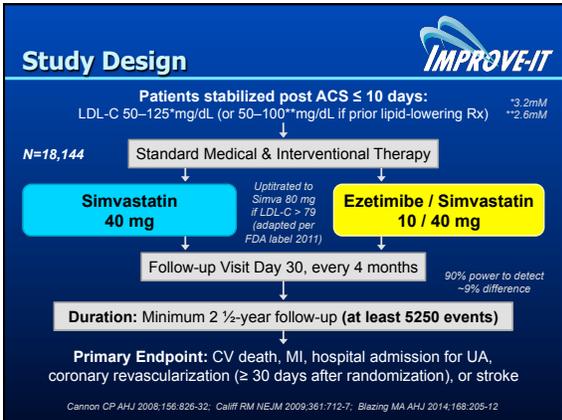



ESTATINA MÁS EZETIMIBE

IMPROVE-IT

IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial

A Multicenter, Double-Blind, Randomized Study to Establish the Clinical Benefit and Safety of Vytorin (Ezetimibe/Simvastatin Tablet) vs Simvastatin Monotherapy in High-Risk Subjects Presenting With Acute Coronary Syndrome



Conclusiones

- Grupos de alto riesgo que requieren estatinas:
 - Prevención secundaria
 - Diabéticos
 - Niveles elevados de LDL (>190 mg/dl)
- En todos los demás casos, es fundamental estratificar riesgo
- No hay ninguna calculadora de riesgo validado para hispanos
- La única terapia combinada que ha mostrado reducción de eventos CV es con ezetimibe

Preguntas...
chenku2409@gmail.Com
EndoDrChen.Com

EndoDrChen.com
