

# PREVENCIÓ SECUNDÀRIA EN LA FASE AGUDA: CONTROL LIPÍDIC

## Selecció del tractament hipolipemiant inicial



**Teresa Oliveras Vilà**

**Hospital Universitari Germans Trias i Pujol**

Sense conflictes d'interès.

# ÍNDEX

---

## **1. INTRODUCCIÓ:**

- Importància i beneficis del control lipídic
- Magnitud del problema.

## **2. DE QUINS FÀRMACS DISPOSEM?**

- Evidència científica més rellevant

## **3. RECOMANACIONS ACTUALS**

- Guies de dislipèmia ESC 2019
- Cost-efectivitat del tractament hipolipemiant

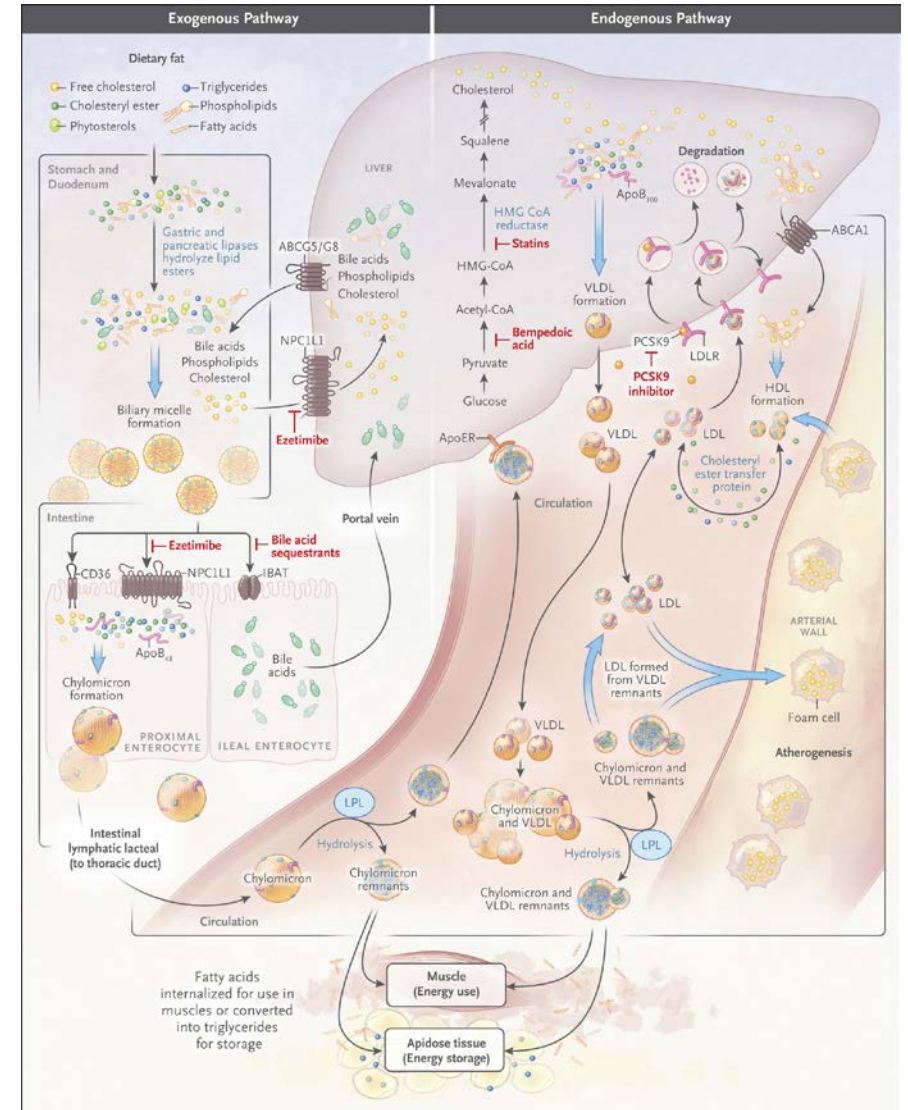
## **4. SELECCIÓ DEL TRACTAMENT HIPOLIPEMIANT A LA FASE AGUDA**

- Algoritme pràctic per millorar el control lipídic (Consens SEC 2019)

## **5. CONCLUSIONS**

# INTRODUCCIÓ

- Des de fa més de 60 anys sabem que el **colesterol** és un dels principals factors de risc per la malaltia coronària.
- Les **lipoproteïnes** són les molècules que transporten el colesterol (hidròfob) per la sang fins als teixits.



# INTRODUCCIÓ

## LDL

- Magnitud
- Durada



## Malaltia CV arterioescleròtica

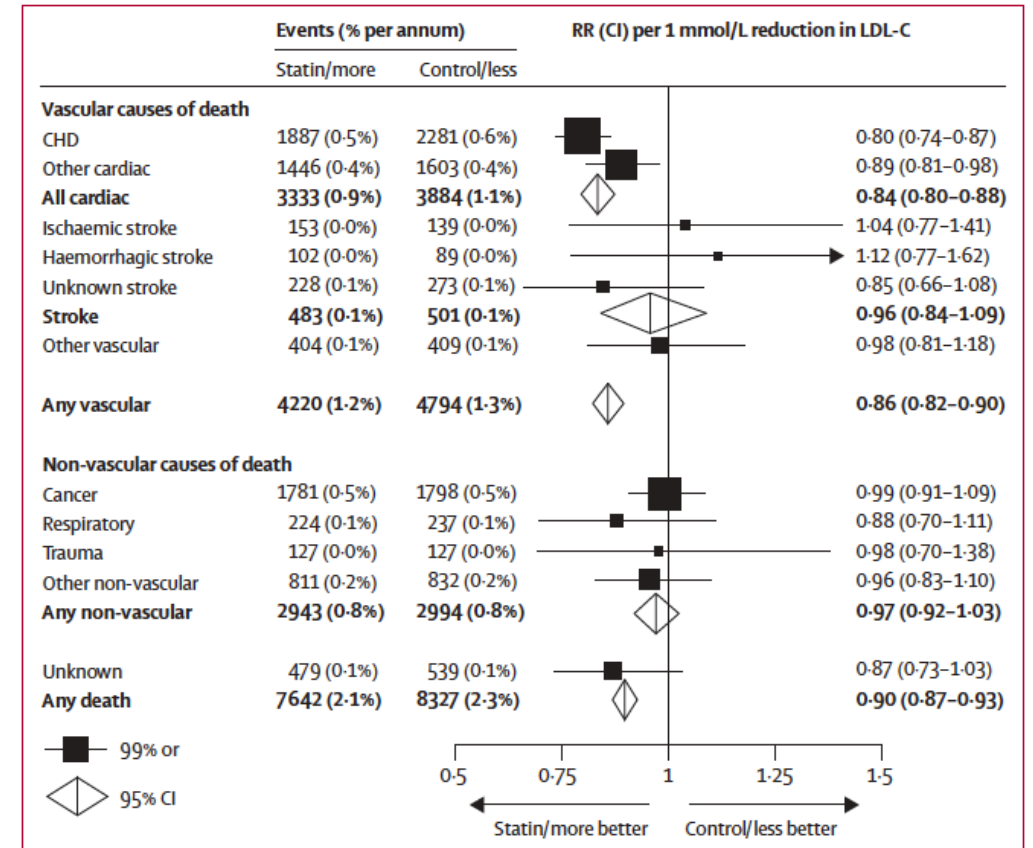
### Per cada 1mmol/L (40mg/dl) de ↓LDL:

- ↓22% esdeveniments CV majors
- ↓10% mortalitat global
- ↓20% mort de causa coronària

## Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration\*

Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81.



# INTRODUCCIÓ

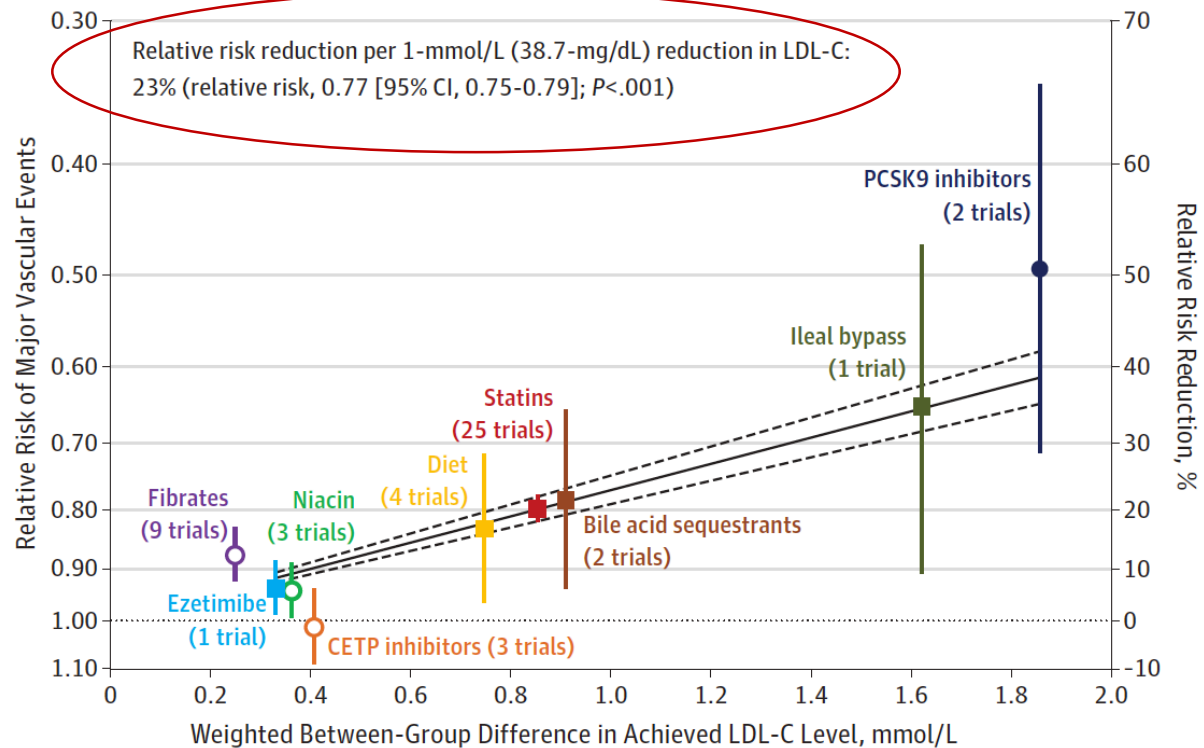
JAMA | Original Investigation

## Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions A Systematic Review and Meta-analysis

Michael G. Silverman, MD; Brian A. Ference, MD, MPhil, MSc; Kyungah Im, PhD; Stephen D. Wiviott, MD; Robert P. Giugliano, MD, SM; Scott M. Grundy, MD, PhD; Eugene Braunwald, MD; Marc S. Sabatine, MD, MPH

JAMA 2016 Sep 27;316(12):1289-97

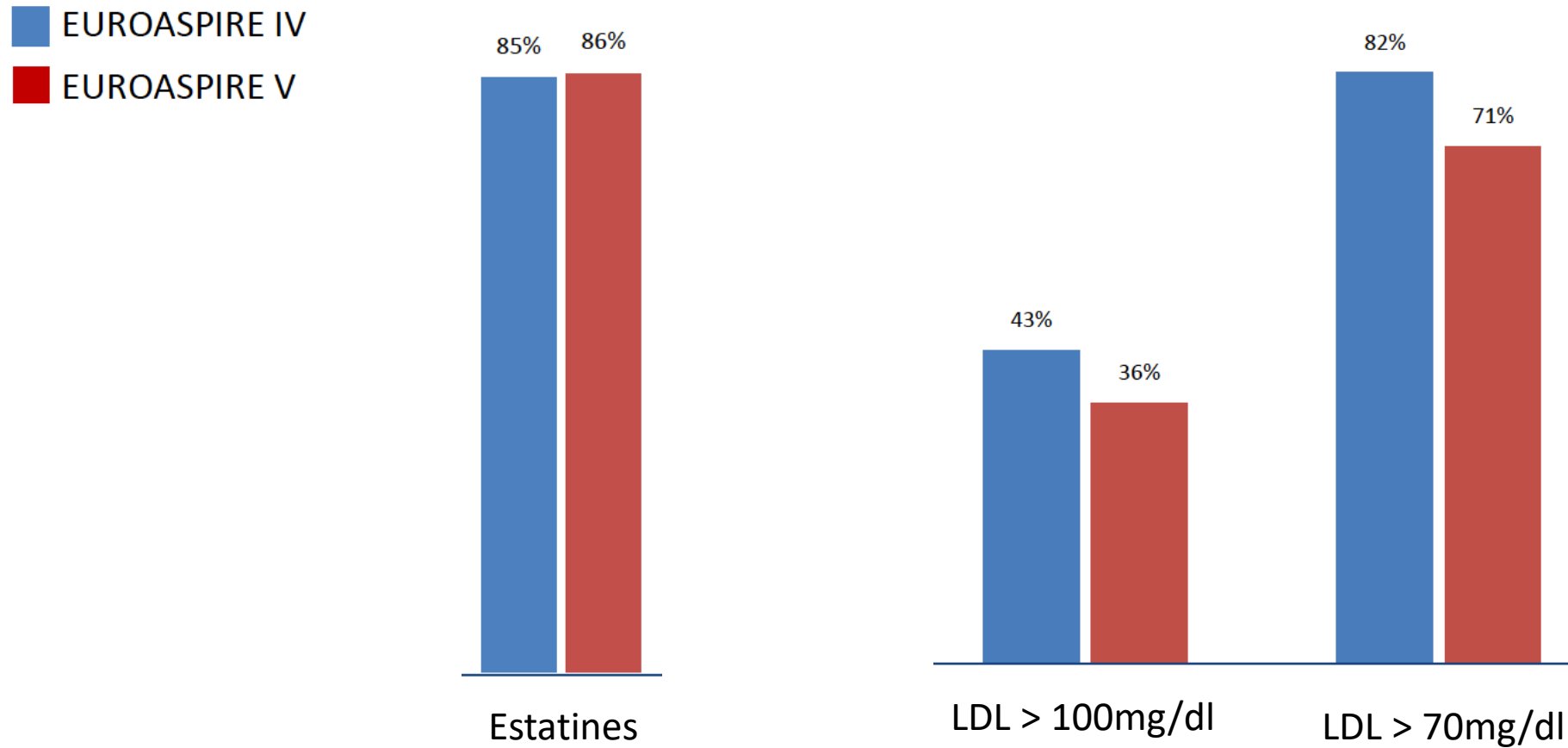
- 49 estudis sobre 9 teràpies diferents per reduir el LDL incloent >300.000 pacients.



Associació similar entre ↓LDL i ↓RR d'esdeveniments CV majors mitjançant diferents teràpies.

# INTRODUCCIÓ

**EUROASPIRE V (2018)** → enquesta sobre prevenció CV (>8000 pacients amb malaltia coronària de tot Europa).



# INTRODUCCIÓ

Rev Esp Cardiol. 2019 (in press)

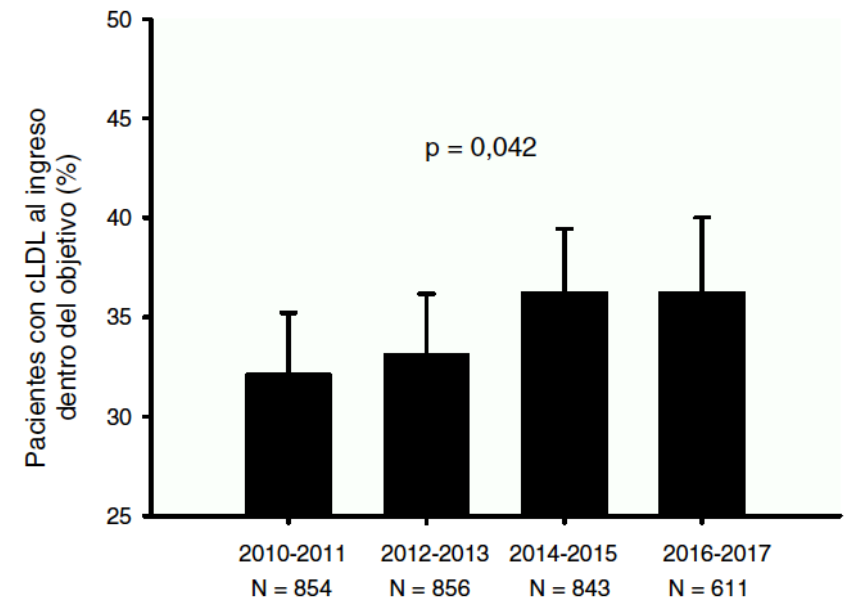
Artículo original

## Cumplimiento previo de los objetivos recomendados de control lipídico para pacientes que ingresan por síndrome coronario agudo

Laia Milà, José A. Barrabés\*, Rosa-Maria Lidón, Antonia Sambola, Jordi Bañeras, Gerard Oristrell, Agnès Rafecas y David García-Dorado

Unidad Coronaria, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, CIBERCV, Barcelona, España

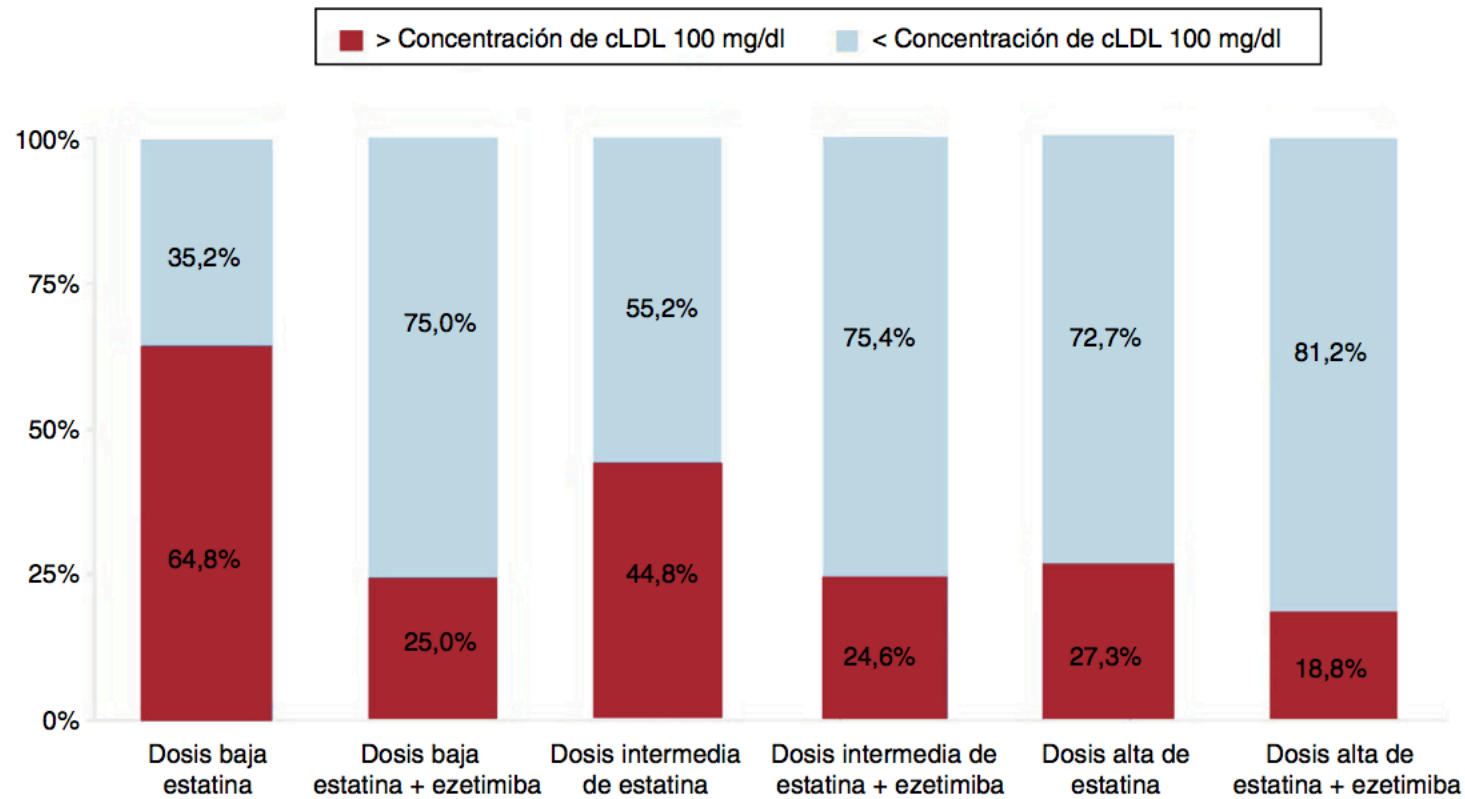
- 3164 pacients amb SCA (risc CV previ alt 45% i molt alt 44%).
- **34.2% amb LDL a l'ingrés dins l'objectiu** pel nivell de risc CV previ.
- DL, DM, obesitat i tabac → predictors de control lipídic inadequat.





# INTRODUCCIÓ

Anàlisi de 1281 pacients amb malaltia cardiovascular del REPAR (Registre de Pacients d'Alt Risc Cardiovascular)



# DE QUINS FÀRMACS DISPOSEM?

---

- **Estatines**
- **Ezetimibe**
- **Inhibidors de PCSK9**
- Àcids grassos omega-3
- Fibrats
- Segrestadors d'àcids biliars
- **Nous fàrmacs en estudi:**
  - Inclisiran
  - Àcid bempedoic



# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Estatines

- Inhibidors 3-HMG-CoA reductasa: ↓ síntesi colesterol intracelular... ↑R-LDL... ↑aclariment LDL del plasma.

- Tipus d'intensitat de ↓LDL: **baixa (<30%), moderada (30-50%), alta (>50%).**

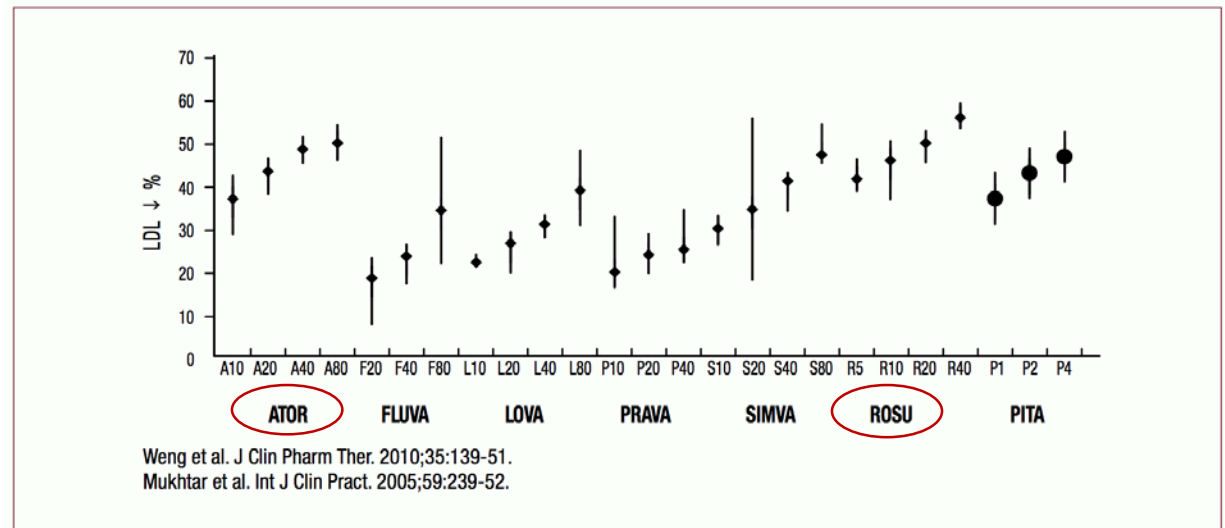
- ↓TG 10-30% i ↑HDL (5-10%).

- Efectes adversos:

- **miàlgies** (5-15%, nocebo?)
- transaminitis (0.2-3%)
- rabdomiolisi (<0.1%)
- hiperglucèmia (*excepte pita*).

- Interaccions amb altres fàrmacs:

Calci-antagonistes, amiodarona, macròlids, antifúngics...



# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Estatines

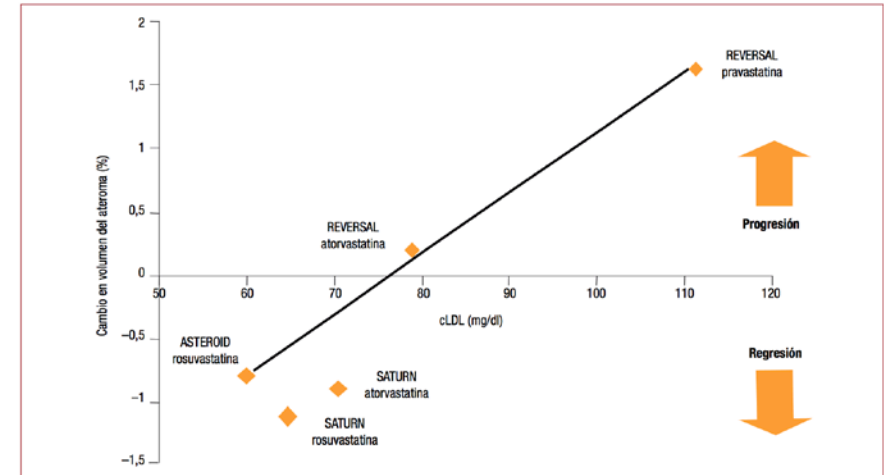
- Redueixen la morbimortalitat cardiovascular, i contribueixen en la regressió de la placa d'ateroma.
- Al SCA, benefici d'inici precoç estatines d'alta intensitat.

Censoring Time	Hazard Ratio (95% CI)	Risk Reduction	Event Rates	
			Atorvastatin	Pravastatin
30 Days		17	1.9	2.2
90 Days		18	6.3	7.7
180 Days		14	12.2	14.1
End of follow-up		16	22.4	26.3

0.50      0.75      1.00      1.25      1.50  
 High-Dose      Standard-Dose  
 Atorvastatin Better      Pravastatin Better

**Figure 3.** Hazard Ratio for the the Primary End Point of Death from Any Cause or a Major Cardiovascular Event at 30, 90, and 180 Days and at the End of Follow-up in the High-Dose Atorvastatin Group, as Compared with the Standard-Dose Pravastatin Group.

Event rates are Kaplan–Meier estimates censored at the time points indicated with the use of the average duration of follow-up (two years). CI denotes confidence interval.



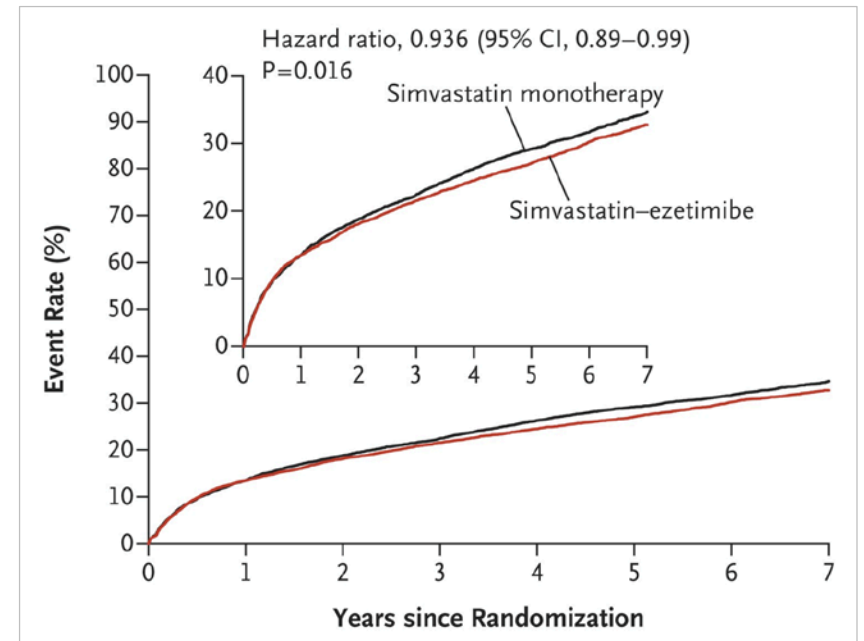
Nissen S. JAMA 2004 (REVERSAL).  
 Ballantyne C. Circulation 2008. (ASTEROID).  
 Nicholls S. NEJM 2011 (SATURN)

Cannon CP. NEJM 2004  
 (PROVE IT-TIMI 22)

- Efectes extralipídics (?): Millora funció endotelial, efecte antioxidant, antiinflamatori, antitrombòtic, ↓càncer...

# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Ezetimibe

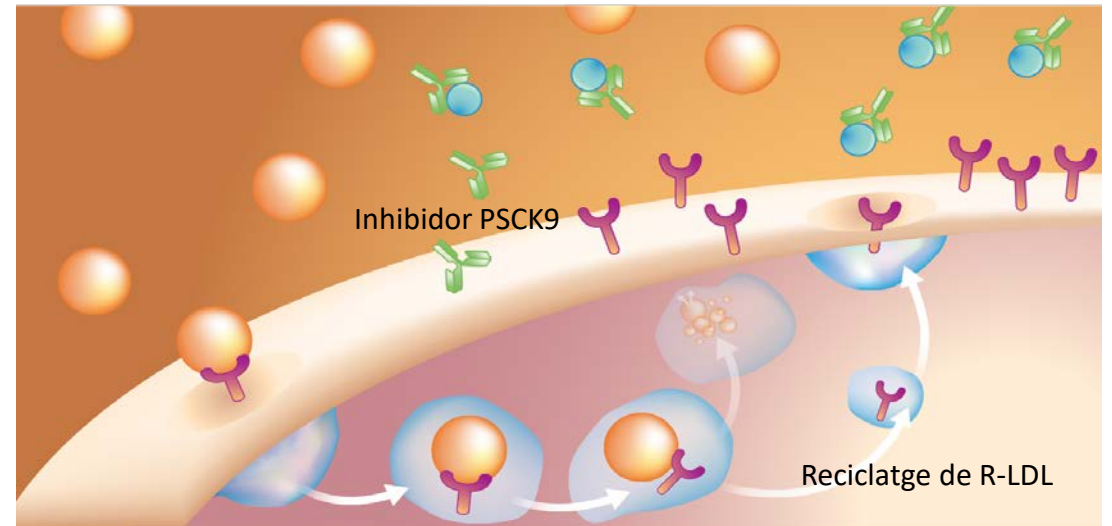
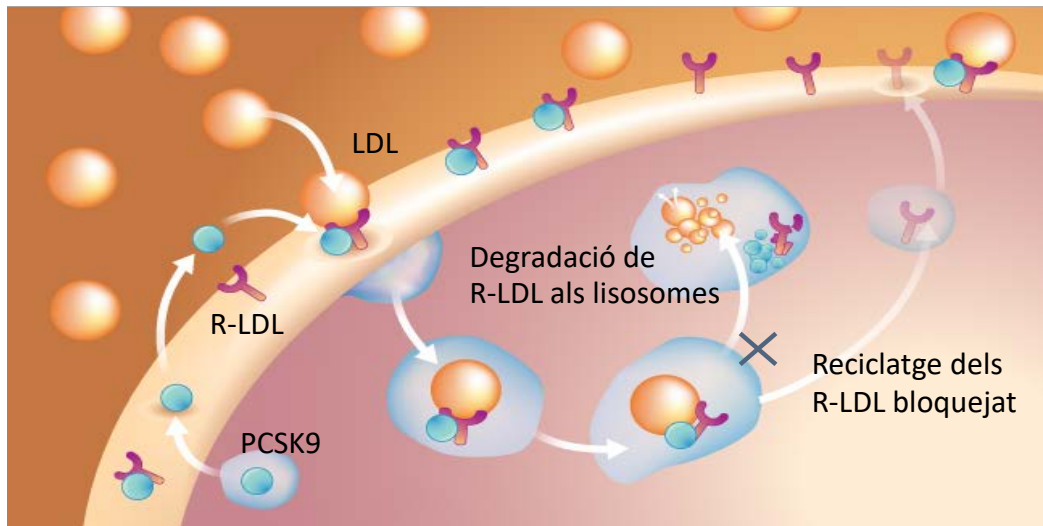
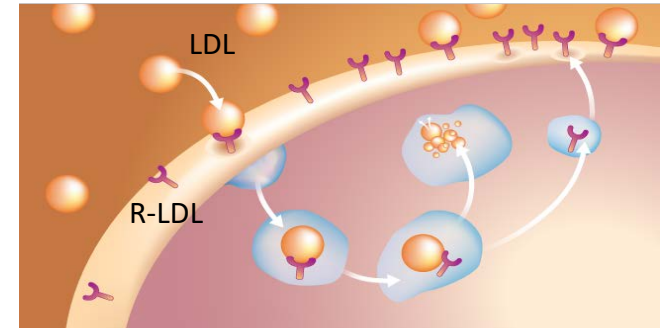
- Inhibidor de l'absorció de colesterol (NPC1L1): ↓colesterol fetge... ↑R-LDL... ↑aclariment LDL del plasma.
- ↓LDL 15-20% en monoteràpia, i ↓LDL 25% combinat amb estatines.
- Estudi IMPROVE-IT (simvastatina 40mg + ezetimibe/placebo):
  - 18.144 pacients amb SCA i LDL 50-100/125mg/dl
  - ↓6% RR d'esdeveniments CV majors als 7 anys
  - Reducció del LDL fins a una mediana de 54 vs 70mg/ml.



<sup>1</sup> Cannon CP, et al (IMPROVE-IT Investigators). NEJM 2015.

# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Evolocumab / Alirocumab

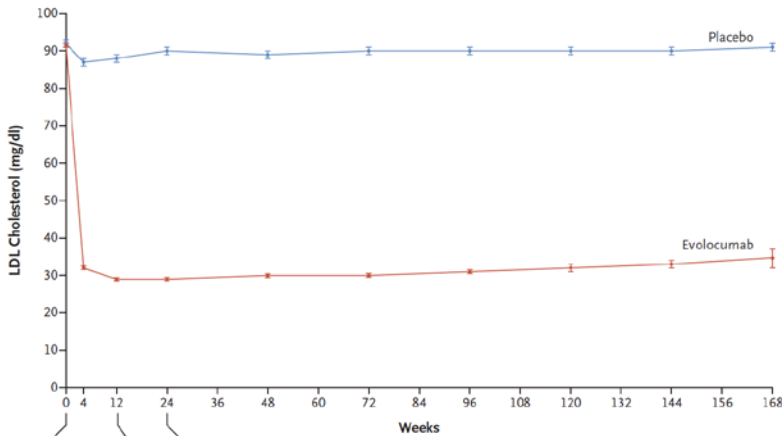
- **Anticossos monoclonals inhibidors de la proteïna PCSK9:**  $\ominus$ PCSK9...  $\uparrow$ R-LDL...  $\uparrow$ aclariment LDL del plasma.
- **↓LDL 60%, ↓TG 30%, ↑HDL 10%, ↓30-40% Lp(a)?**
- Administració subcutània, de forma quinzenal o mensual.



# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Evolocumab / Alirocumab

## FOURIER (n=27.564)

Sabatine MS. NEJM 2017.

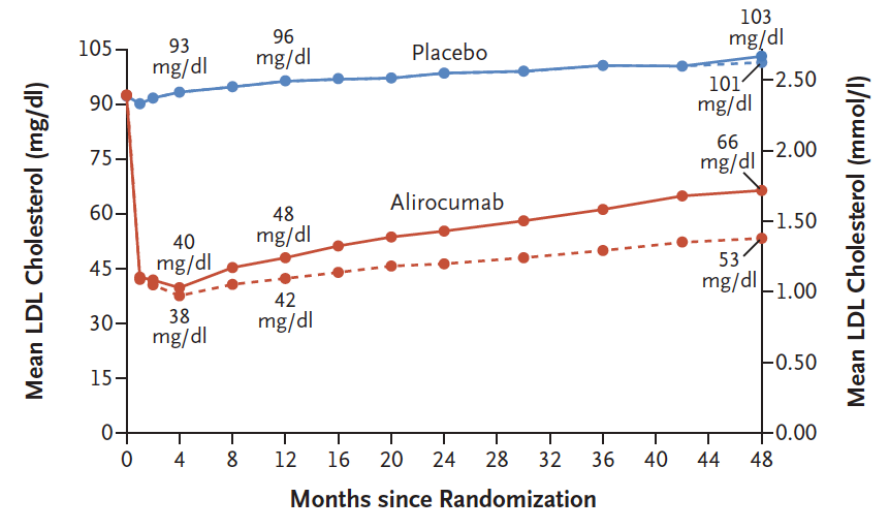


No. at Risk	0	4	12	24	48	72	96	120	144	168
Placebo	13,779	13,251	13,151	12,954	12,596	12,311	10,812	6926	3352	790
Evolocumab	13,784	13,288	13,144	12,964	12,645	12,359	10,902	6958	3323	768
Absolute difference (mg/dl)		54	58	57	56	55	54	52	53	50
Percentage difference		57	61	61	59	58	57	55	56	54
P value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

↓ LDL  
~60%

## ODYSSEY OUTCOMES (n=18.924)

Schwartz GG. NEJM 2018.

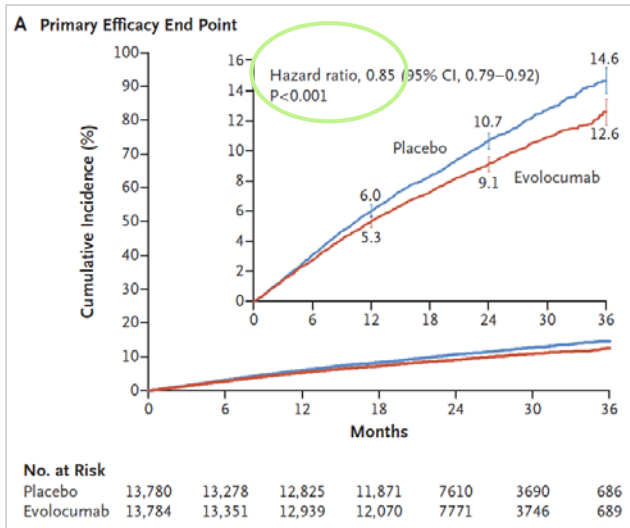


- Pacients d'alt risc CV (IAM/ictus <5a + DM2/VP...)
- LDL>70 o no-HDL>100 (amb atorva >20)
- Evolocumab (140mg/15d o 420mg/30d) vs placebo

- Pacients amb SCA <1any (mediana 2.6 mesos)
- LDL>70 o no-HDL>100 (amb atorva >40 o rosu >20)
- Alirocumab (75mg/15d) vs placebo ± ajust dosi LDL 25-50

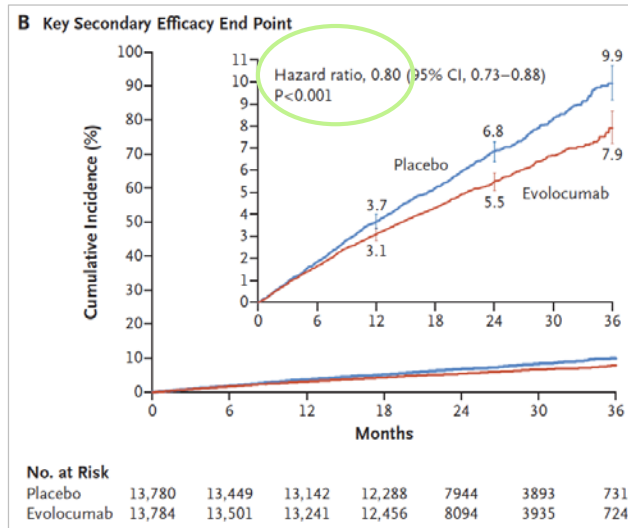
# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Evolocumab / Alirocumab

## FOURIER (n=27.564)



(mort CV, IAM, ictus, AI, revasc.)

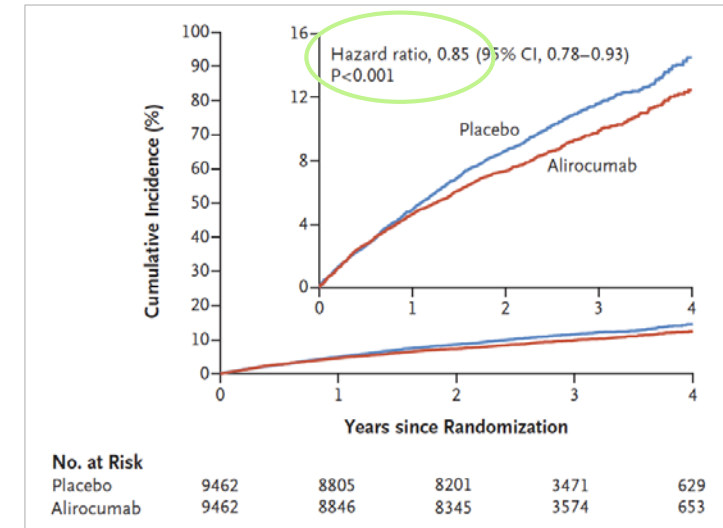
- Major benefici si IAM <2a, IAM recurrent, multivas residual o VP.



(mort CV, IAM, ictus)

- Major benefici en pacients d'alt risc
- Incidència similar d'efectes adversos

## ODYSSEY OUTCOMES (n=18.924)



(mort coronària, IAM, ictus, AI)

- Major benefici si LDL>100 o diabetis.



# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Evolocumab

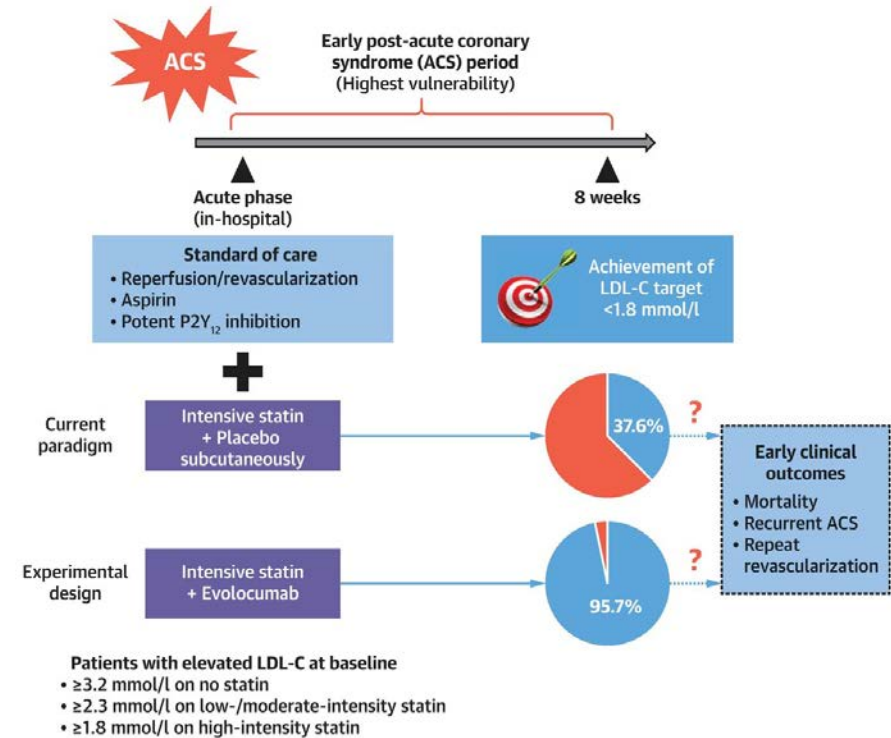
## Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS)

Konstantinos C. Koskinas, Stephan Windecker, Giovanni Pedrazzini, Christian Mueller, Stéphane Cook, Christian M. Matter, Olivier Muller, Jonas Häner, Baris Gencer, Carmela Crljenica, Poorya Amini, Olga Deckarm, Juan F. Iglesias, Lorenz Räber, Dik Heg and François Mach

JACC. 2019 Aug 16.

- 308 pacients amb SCA i LDL > 70/100/130mg/dl (segons ttm)
- Atorva 40mg +/- evolocumab 420mg intrahosp. i al mes
- End-point: percentatge de reducció del LDL als 2 mesos
- Mitjana LDL:
  - 140 mg/dl → 30 mg/dl evolocumab (↓77% +/-16)
  - 131 mg/dl → 77 mg/dl placebo (↓35% +/-26)
- Sense diferències en els efectes adversos.

## CENTRAL ILLUSTRATION: Evolocumab in Patients With Acute Coronary Syndrome



Koskinas, K.C. et al. J Am Coll Cardiol. 2019;74(20):2452-62.

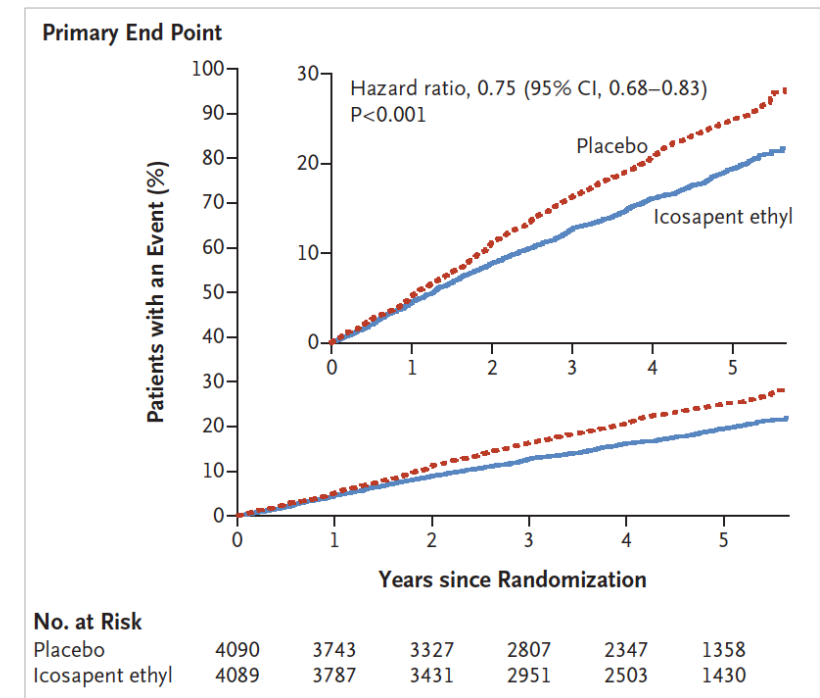
# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Àcids grassos omega-3

- ↓TG 20-30%, però sense benefici clínic demostrat fins fa poc (2 meta-anàlisis negatius 2017... 1g/dia insuficient?).

- **Estudi REDUCE-IT:** (icosapent etil 4g/d vs placebo)

- 8179 pacients amb malaltia CV o DM + un altre FRCV, tractats amb estatines, amb LDL 40-100 i TG 150-500 .
- ↓25% RR d'esdeveniments CV i ↓20% RR de mort CV, independentment dels nivells de TG (?).

- Altres estudis en marxa (RESPECT-EPA, EVAPORATE...)



# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Altres

---

## FIBRATS:

- ↓TG 50% i ↑HDL<20%, però poca evidència en reducció d'esdeveniments CV... (IIb-C).

## SEGRESTADORS D'ACIDS BILIARS (colestiramina, colestipol, colesevelam):

- ↓LDL 20%, però sovint són mal tolerats (dispèpsia, nàusees...) i poden ↑TG en alguns pacients... (IIb-C).

## NOUS FÀRMACS EN ESTUDI:

- **INCLISIRAN:** Inhibidor de síntesi de PCSK9 (ARN d'interferència), s'administra cada 3-6 mesos (ORION-4).
- **ÀCID BEMPEDOIC:** inhibidor síntesi de colesterol (acció específica fetge), potencial benefici per absència d'efectes adversos musculars (CLEAR-OUTCOMES).



# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC

---

Categories de risc	Objectiu de LDL
	ESC 2016
Molt alt risc	<70 mg/dL o >50%↓ si LDL 70–135 mg/dL
Alt risc	<100 mg/dL o >50%↓ si LDL 100–200 mg/dL
Moderat risc	<115 mg/dL
Baix risc	<115 mg/dL

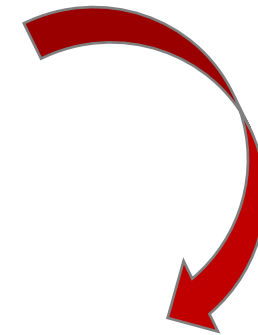
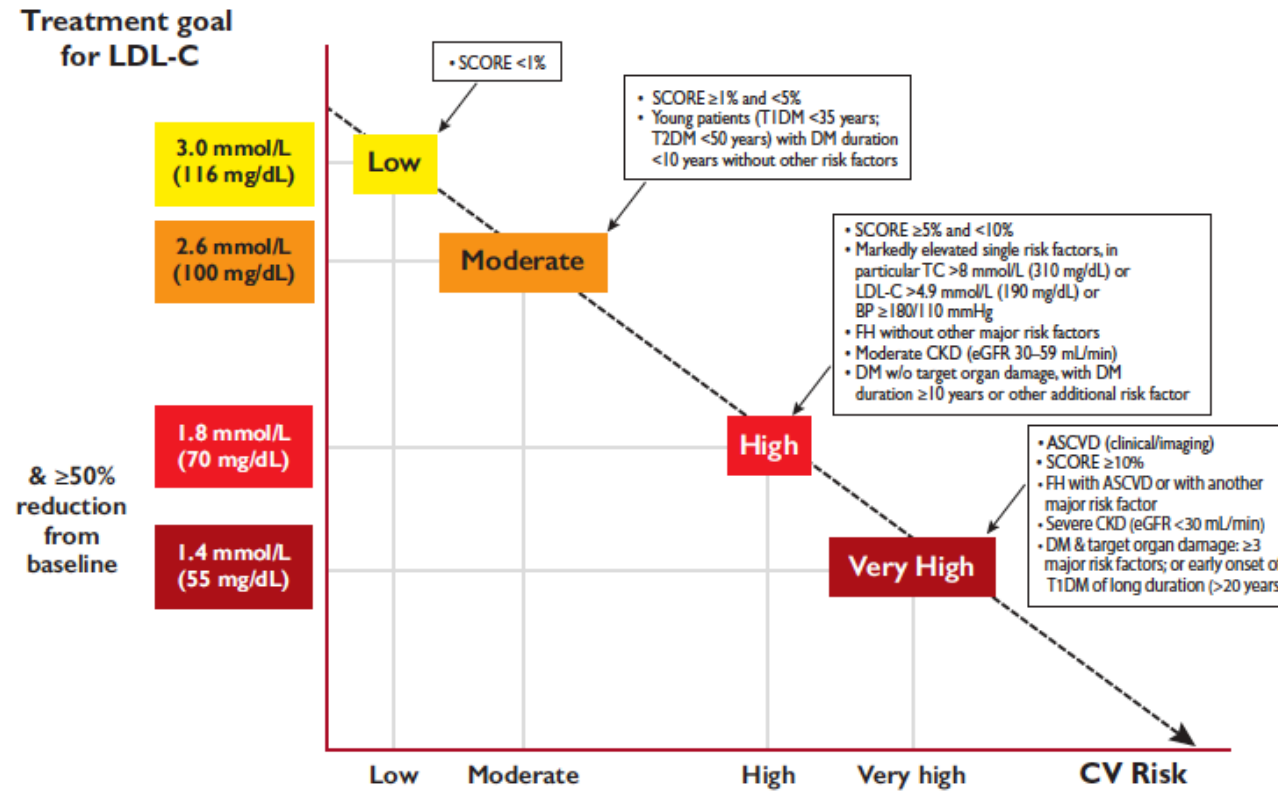
# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019

## 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)

Categories de risc	Objectiu de LDL	
	ESC 2016	ESC 2019
Molt alt risc	<70 mg/dL o >50%↓ si LDL 70–135 mg/dL	<55 mg/dL i >50%↓
Alt risc	<100 mg/dL o >50%↓ si LDL 100–200 mg/dL	<70 mg/dL i >50%↓
Moderat risc	<115 mg/dL	<100 mg/dL
Baix risc	<115 mg/dL	<115 mg/dL

# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019



## Recommendations for treatment goals for LDL-cholesterol

In **secondary prevention** for patients at very-high risk, an LDL reduction of ≥50% from baselined and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended

Class	Level
-------	-------

I	A
---	---

# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019

Recommendations for lipid-lowering therapy in very-high-risk patients with ACS	Class	Level
In all ACS patients without any contraindication or definite history of intolerance, it is recommended that <b>high-dose statin therapy is initiated or continued as early as possible</b> , regardless of initial LDL-C values	I	A
<b>Lipid levels should be re-evaluated 4–6 weeks after ACS</b> to determine whether a <b>reduction of <math>\geq 50\%</math></b> from baseline and goal levels of <b>LDL <math>&lt; 55</math> mg/dL</b> have been achieved. Safety issues need to be assessed and treatment doses adapted accordingly	IIa	C

# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019

Recommendations for lipid-lowering therapy in very-high-risk patients with ACS	Class	Level
In all ACS patients without any contraindication or definite history of intolerance, it is recommended that <b>high-dose statin therapy is initiated or continued as early as possible</b> , regardless of initial LDL-C values	I	A
<b>Lipid levels should be re-evaluated 4–6 weeks after ACS</b> to determine whether a <b>reduction of <math>\geq 50\%</math></b> from baseline and goal levels of <b>LDL <math>&lt; 55</math> mg/dL</b> have been achieved. Safety issues need to be assessed and treatment doses adapted accordingly	IIa	C
If <u>LDL-C goal is not achieved</u> after 4–6 weeks with maximally tolerated statin dose, combination with <b>ezetimibe</b> is recommended	I	B
If LDL-C goal is not achieved after 4–6 weeks despite maximal tolerated statin + ezetimibe, addition of a <b>PCSK9 inhibitor</b> is recommended	I	B



# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019

Recommendations for lipid-lowering therapy in very-high-risk patients with ACS	Class	Level
In all ACS patients without any contraindication or definite history of intolerance, it is recommended that <b>high-dose statin therapy is initiated or continued as early as possible</b> , regardless of initial LDL-C values	I	A
<b>Lipid levels should be re-evaluated 4–6 weeks after ACS</b> to determine whether a <b>reduction of <math>\geq 50\%</math></b> from baseline and goal levels of <b>LDL <math>&lt;55</math> mg/dL</b> have been achieved. Safety issues need to be assessed and treatment doses adapted accordingly	IIa	C
If <u>LDL-C goal is not achieved</u> after 4–6 weeks with maximally tolerated statin dose, combination with <b>ezetimibe</b> is recommended	I	B
If LDL-C goal is not achieved after 4–6 weeks despite maximal tolerated statin + ezetimibe, addition of a <b>PCSK9 inhibitor</b> is recommended	I	B
In patients with confirmed <u>statin intolerance</u> or in patients in whom a statin is <u>contraindicated</u> , <b>ezetimibe</b> should be considered	IIa	C
For patients who present with an <u>ACS and whose LDL-C levels are not at goal, despite already taking a maximally tolerated statin dose and ezetimibe</u> , the addition of <b>PCSK9 inhibitor</b> early after the event (during hospitalization) should be considered	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a <u>second vascular event within 2 years</u> (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an <b>LDL goal of <math>&lt;40</math> mg/dL</b> may be considered	IIb	B

# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019

Recommendations for treatment of dyslipidaemias in older people	Class	Level
Treatment with statins is recommended for older people with ASCVD <b>in the same way</b> as for younger patients	I	A
It is recommended that the <b>statin</b> is <b>started at low dose</b> if there is <b>significant renal impairment and/or the potential for drug interactions</b> , and then titrated upwards to achieve LDL treatment goals	I	C



# RECOMANACIONS ACTUALS: Cost-efectivitat

- **Estatines i ezetimibe (genèrics):** ✓
- **Inhibidors PSCK9: ?????**

**Cost-efectivitat en els  
pacients de més alt risc!**

**Updated Cost-effectiveness Analysis  
of Evolocumab in Patients With Very High-risk  
Atherosclerotic Cardiovascular Disease**

Gregg C. Fonarow, MD; Ben van Hout, PhD; Guillermo Villa, PhD; Jorge Arellano, MSc, MPhil; Peter Lindgren, PhD  
JAMA Cardiology, 2019.

**Cost-effectiveness of Evolocumab in Patients With High  
Cardiovascular Risk in Spain**

Villa G. Clin Ther, 2017.

**Coste-efectividad e impacto presupuestario del tratamiento con  
evolocumab frente a estatinas y ezetimiba para la hipercolesterolemia  
en España**

Olry de Labry A. Rev Esp Cardiol, 2018.

**Cost effectiveness of lifelong therapy with PCSK9 inhibitors  
for lowering cardiovascular events in patients with stable  
coronary artery disease: Insights from the Ludwigshafen Risk  
and Cardiovascular Health cohort** 

Alexander Dressel, Burkhard Schmidt, Nina Schmidt, Ulrich Laufs, Felix Fath, M. John Chapman, Tanja B. Grammer and  
Winfried März  
Vascular Pharmacology. 2019.

**Modelling the cost-effectiveness of PCSK9  
inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C  
reductions in a Norwegian setting**

**Max Korman<sup>1\*</sup> and Torbjørn Wisløff<sup>1,2</sup>**

Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother, 2018.

# RECOMANACIONS ACTUALS: Cost-effectivitat



ESC

European Society of Cardiology

European Heart Journal (2018) 39, 2546–2550

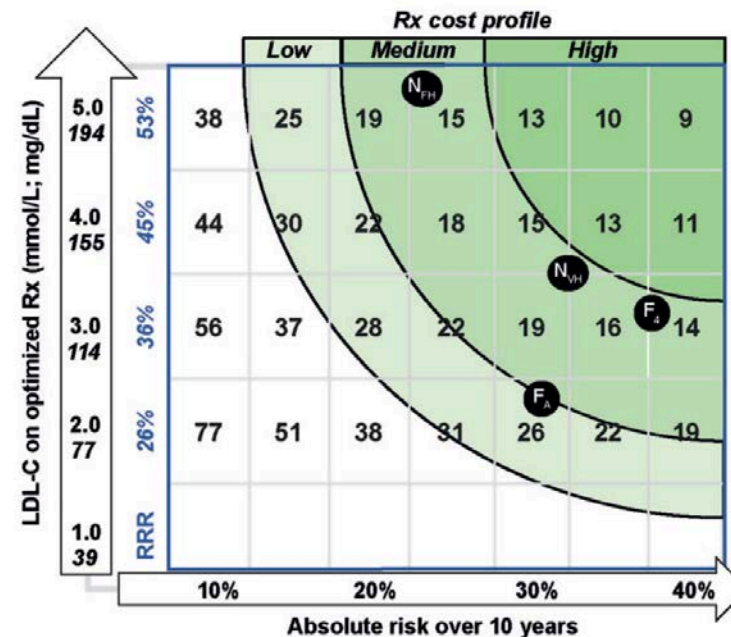
doi:10.1093/eurheartj/ehx710

CURRENT OPINION

Lipids

## ‘Highest risk–highest benefit’ strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies

Lieven Annemans<sup>1\*†</sup>, Chris J. Packard<sup>2†</sup>, Andrew Briggs<sup>3</sup>, and Kausik K. Ray<sup>4</sup>



# RECOMANACIONS ACTUALS: Cost-efectivitat



Acord de la Comissió Farmacoterapèutica per al Sistema sanitari integrald'utilització pública de Catalunya del CatSalut sobre l'ús d'evolocumab/alirocumab en el tractament de pacients amb hipercolesterolèmia primària o dislipidèmia mixta i en el tractament de pacients adults amb hipercolesterolèmia familiar homozigòtica.

<b>Hipercolesterolèmia no familiar o dislipidèmia mixta</b> <b>Prevenició secundària</b>	<b>Pacients d'alt risc:</b> Malaltia cardiovascular establerta no recidivant i a un sol territori vascular, no diabètics i amb cap o un factor de risc addicional <b>cLDL &gt; 130 mg/dl</b>
	<b>Pacients de molt alt risc:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Pacients d'alt risc i<ul style="list-style-type: none"><li>▪ diabetis 1 o 2, o</li><li>▪ 2 factors de risc addicionals</li></ul></li><li>- Malaltia a més d'un territori vascular</li><li>- Malaltia recidivant</li></ul> <b>cLDL &gt; 100 mg/dl</b>
<b>Factors de risc (HNF o DM):</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- HTA mal controlada (valors sostinguts de pressió arterial &gt; 160/100 mmHg tot i tractament farmacològic)</li><li>- Tabaquisme</li><li>- Malaltia renal crònica: FG ≤ 45 ml/min; FG 45-60 ml/min amb albuminúria moderadament elevada i molt elevada (A2, A3)</li><li>- HDL &lt; 40 mg/dl, TG &gt; 200 mg/dl</li><li>- Malaltia subclínica en un altre lliet cardiovascular (TC coronari: placa coronària &gt; 50% en vas epicardíac, amb placa mixta o no calcificada o placa estenòtica a ecografia de caròtida)</li></ul>	

# RECOMANACIONS ACTUALS: Cost-efectivitat

---

## Inhibidors de PSCK9

per al tractament de la hipercolesterolèmia primària  
o dislipidèmia mixta

Informe d'avaluació de resultats

2019

### RESUM AVALUACIÓ RESULTATS

Programa d'harmonització  
farmacoterapèutica (PHF)  
harmonizacioMHDA@catsalut.cat  
<http://catsalut.gencat.cat>

- De gener 2016 fins a abril 2019 → **983 pacients tractats amb inhibidors PSCK9 a Catalunya.**
- Edat mitjana 58 anys, 59% homes, 70% prevenció secundària.
- LDL basal <100: 7%, 100-130: 25%, >130: 68%
- ↓LDL>30% en 79% dels pacients, i ↓LDL>50% en un **66%.**
- Despesa per pacient l'any 2018 de 3.600 euros → despesa total acumulada 5.7 milions d'euros.

# SELECCIÓN DEL TRACTAMENT HIPOLIPEMIANT A LA FASE AGUDA

Artículo especial

## Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología

Carlos Escobar<sup>a,\*</sup>, Manuel Anguita<sup>b</sup>, Vicente Arrarte<sup>c</sup>, Vivencio Barrios<sup>d</sup>, Ángel Cequier<sup>e</sup>, Juan Cosín-Sales<sup>f</sup>, Isabel Egocheaga<sup>g</sup>, Esteban López de Sa<sup>a</sup>, Luis Masana<sup>h</sup>, Vicente Pallarés<sup>i</sup>, Leopoldo Pérez de Isla<sup>j</sup> y Xavier Pintó<sup>k</sup>

Revisores expertos: José Ramón González Juanatey<sup>l</sup> y José Luis Zamorano<sup>d</sup> Rev Esp Cardiol. 2019 (in press)

Pacientes con cardiopatía isquémica y riesgo cardiovascular extremo o muy elevado

Riesgo CV extremo

- Diabetes
- Enfermedad renal crónica (estadios 3 b A2-A3 o 4)
- Enfermedad vascular aterosclerótica a otro nivel (clínica o documentada por imagen de manera inequívoca)
- $\geq 2$  infartos de miocardio previos
- Infarto de miocardio en los 2 años previos
- Afectación de  $\geq 2$  vasos coronarios (enfermedad multivaso), independientemente de revascularización
- Cirugía de revascularización coronaria previa
- SCA en paciente joven (varón  $< 55$  años, mujer  $< 65$  años)
- Progresión de enfermedad CV (clínica o documentada por técnicas de imagen) pese a estar en objetivos\*
- Hipercolesterolemia familiar
- Lipoproteína (a)  $> 180$  mg/dl

Riesgo CV no extremo (muy elevado)

- Si no cumple ninguna de las características anteriores

# SELECCIÓ DEL TRACTAMENT HIPOLIPEMIANT A LA FASE AGUDA

---

## Sistemàtica per optimitzar el control lipídic i evitar la inèrcia terapèutica:

1. Valoració del **risc CV** del pacient: molt alt o extrem?
2. Tractament previ amb **estatives**? (adherència, dieta, exercici...)
3. Està prenent la **dosi màxima** tolerada d'estatives?
4. Nivells de **LDL** en el moment actual?
5. **Opcions terapèutiques** possibles per aconseguir els objectius de LDL en aquest moment?
6. **Alternatives terapèutiques** per si no controlem prou bé el LDL a les 4-6 setmanes?

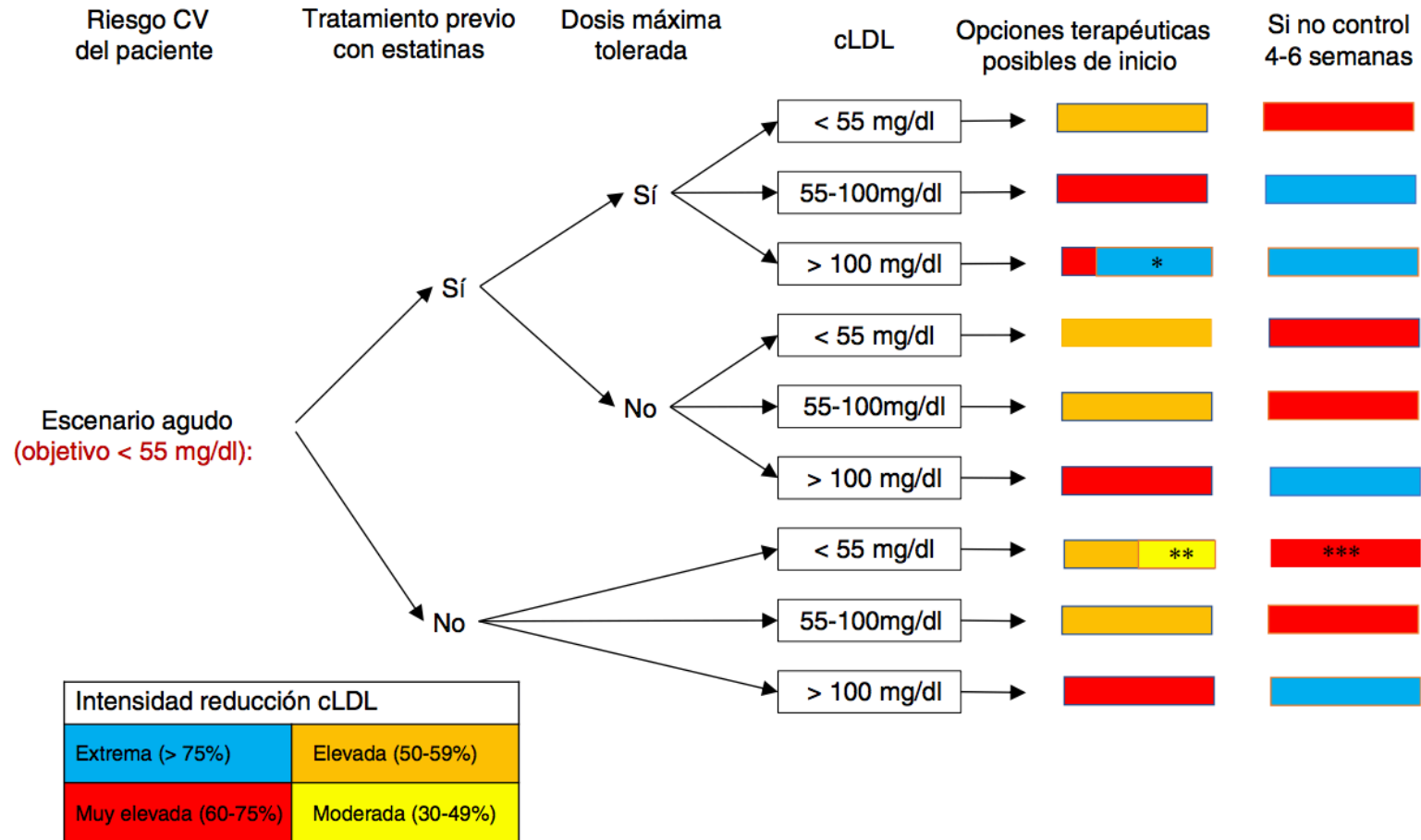


# SELECCIÓ DEL TRACTAMENT HIPOLIPEMIANT A LA FASE AGUDA

Clasificación de la terapia hipolipemiante según su eficacia terapéutica para reducir el cLDL

Intensidad de reducción de cLDL	Alternativas terapéuticas
Reducción extrema (> 75%)	Añadir al tratamiento hipolipemiante de base inhibidores de la PCSK9 a dosis máximas: <ul style="list-style-type: none"><li>• Evolocumab 140 mg</li><li>• Alirocumab 150 mg</li></ul>
Reducción muy elevada (60-75%)	Estatinas potentes + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"><li>• Atorvastatina 40-80 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Rosuvastatina 10-40 mg + ezetimiba 10 mg</li></ul>
Reducción elevada (50-59%)	Estatina alta potencia: <ul style="list-style-type: none"><li>• Atorvastatina 40-80 mg</li><li>• Rosuvastatina 20-40 mg</li></ul> Estatina potencia intermedia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"><li>• Simvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Pravastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Fluvastatina 80 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Pitavastatina 2-4 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Atorvastatina 10-20 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg</li></ul>
Reducción moderada (30-49%)	Estatina de potencia intermedia: <ul style="list-style-type: none"><li>• Atorvastatina 10-20 mg</li><li>• Rosuvastatina 5-10 mg</li><li>• Simvastatina 20-40 mg</li><li>• Pravastatina 40 mg</li><li>• Lovastatina 40 mg</li><li>• Pitavastatina 2-4 mg</li><li>• Fluvastatina XL 80 mg</li></ul> Estatina baja potencia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"><li>• Simvastatina 10 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Pravastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Fluvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg</li><li>• Pitavastatina 1 mg + ezetimiba 10 mg</li></ul>

# SELECCIÓN DEL TRACTAMENT HIPOLIPEMIANT A LA FASE AGUDA



**Figura 1.** Algoritmo para el abordaje del tratamiento hipolipemiante. Escenario agudo. cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular. \*Población en la que habría que valorar si agregar anti-PCSK9, si se considera que la simple asociación con ezetimiba no logrará los objetivos (individualizar según cLDL y características del paciente). \*\*Considerar estatinas de moderada intensidad en pacientes ancianos, frágiles o con contraindicaciones para el empleo de estatinas de alta intensidad. \*\*\*Si no se ha conseguido una reducción  $\geq 50\%$  de cLDL.

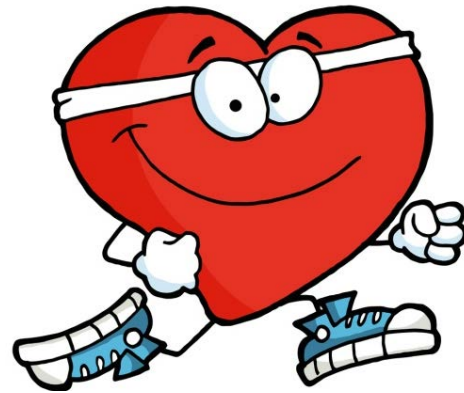
# CONCLUSIONS

---

- Cal millorar el control lipídic a la pràctica clínica diària: adherència, dieta, exercici, FRCV, ttm òptim...
- El benefici clínic de la prevenció CV depèn de la **reducció del LDL** → **teràpia hipolipemiant d'alta intensitat!**
- **Als pacients amb SCA** cal iniciar de forma precoç una **estatina d'alta intensitat +/- ezetimibe**, emfatitzant l'objectiu de LDL i l'estratègia terapèutica per assolir-lo a curt plaç → **inhibidors de PCSK9??**
- En resum, pel que fa al LDL...

**...quant més baix i abans, millor!**





**Moltes gràcies!**

# LIPOPROTEÏNA (a)

Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.

Ila

C

## ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

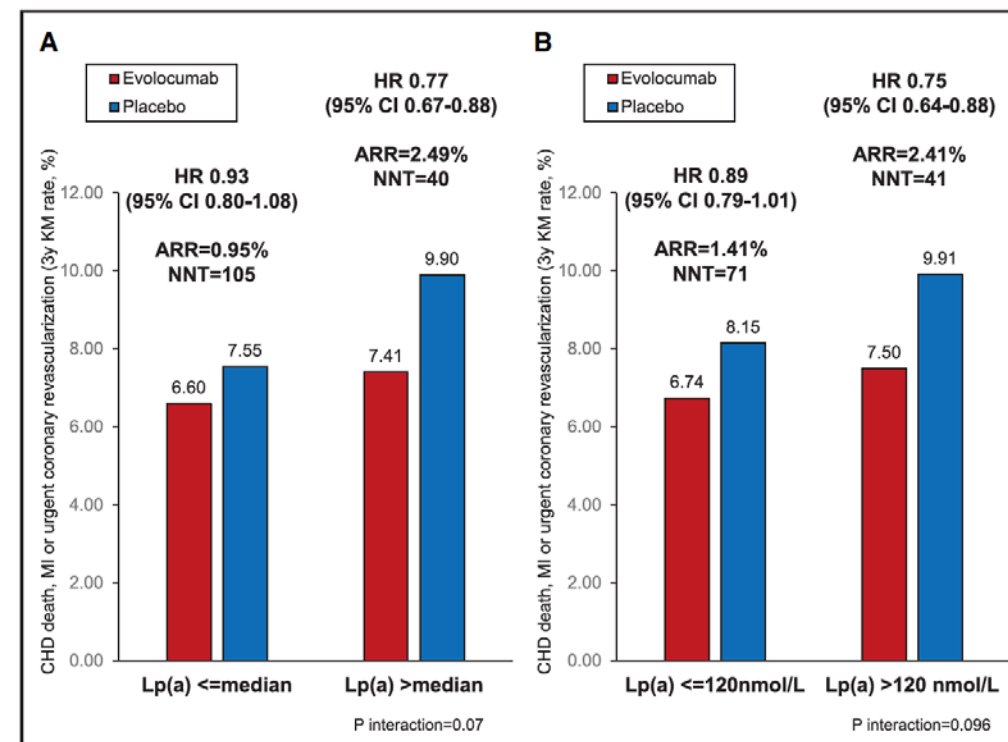


### Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk

Insights From the FOURIER Trial

O'Donoghue ML. Circulation, 2019.

- Determinada genèticament, i no varia amb la dieta.
- **Nivells alts de Lp(a) s'associen major risc de malaltia coronària**, indep. del LDL (però nivells per confirmar...).
- S'aconsella almenys una determinació a la vida, esp. en pacients joves amb cardiopatia isquèmica o amb AF de CI precoç o amb HF.
- Els inhibidors de PCSK9 ↓25-30% la Lp(a)... benefici clínic?



# MONITORITZACIÓ DEL TRACTAMENT HIPOLIPEMIANT

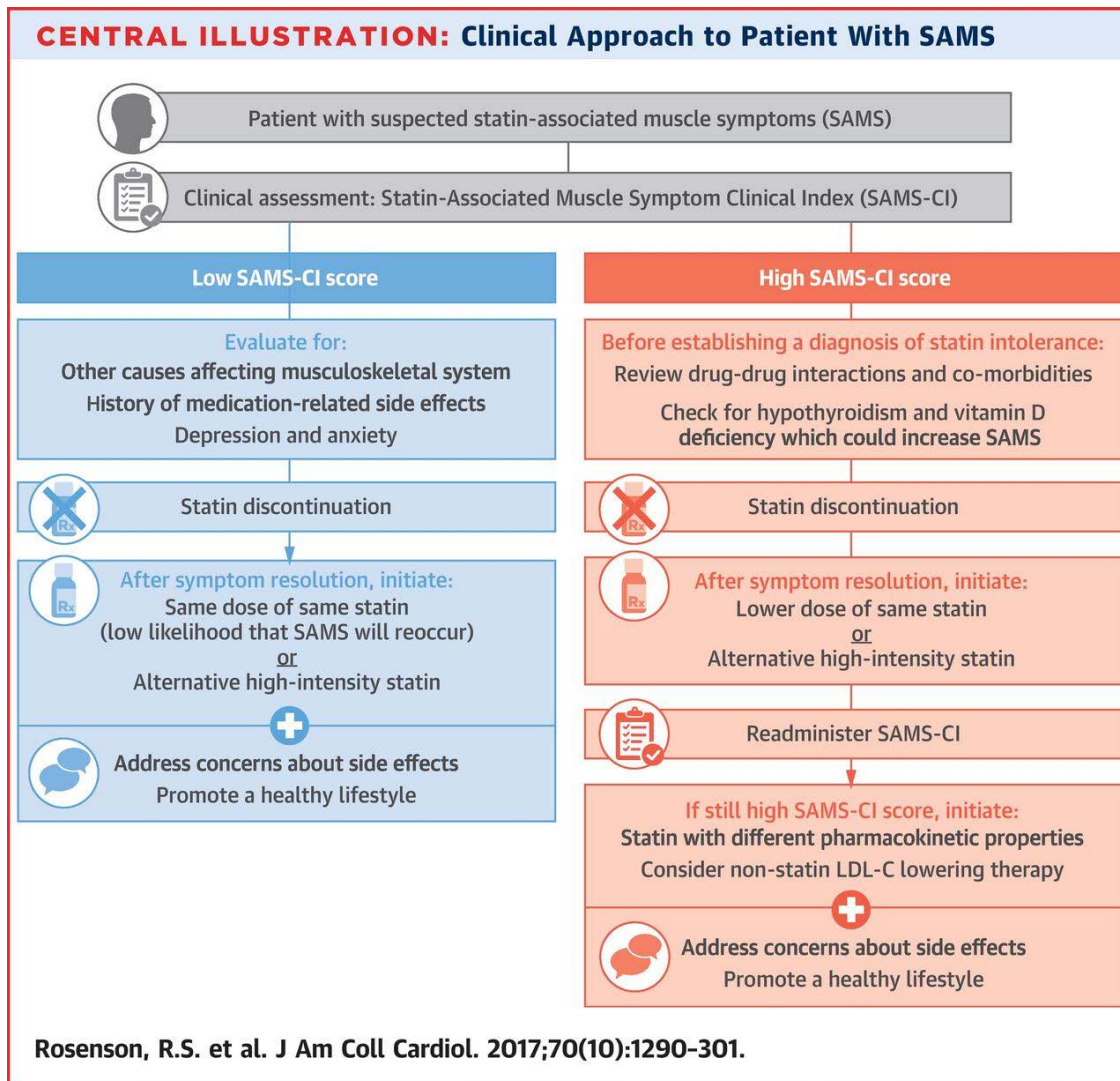
---

## ➤ Monitorització hepàtica i muscular:

- **ALT basal i als 3 mesos de ttm** → si **ALT > 3 LSN**: aturar / reduir el ttm i revalorar en 4-6 setm.
- **CK basal** → si **CK > 4 LSN** no iniciar ttm.
- **CK durant el tractament:** *(no cal monitorització rutinària, només si miàlgies)*
  - si **CK > 10 LSN**: stop ttm i control en 2 setm
  - si **CK < 10 LSN asimp**: mantenir i control en 1 mes.
  - si **CK < 10 LSN simp**: stop fins normalització (reinici dosi menor / ttm alternatiu)

## ➤ Monitorització de glucosa/HbA1c → pacients amb alt risc de desenvolupar diabetis o dosis altes d'estatines.

# ESTATINES: Efectes adversos



## STATIN-ASSOCIATED MUSCLE SYMPTOM CLINICAL INDEX (SAMS-CI)

DISTRIBUCIÓN REGIONAL		RESPUESTA A LA RETIRADA	
Afectación simétrica de caderas y muslos	3	Mejoría en 12 semanas	2
Afectación simétrica de pantorrillas	2	Mejoría en 2-4 semanas	1
Afectación simétrica de la cintura escapular	2	Sin mejoría >4 semanas	0
Sin afectación simétrica	1		
APARICIÓN DE SÍNTOMAS		RESPUESTA AL REINICIO	
<4 semanas del inicio/aumento	3	Reaparece <4semanas	3
Entre 4 y 12 semanas	2	Reaparece entre 4 y 12 semanas	1
>12 semanas	1		

PROBABLE: 7-11

# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019

Recommendations for treatment of dyslipidaemias in older people	Class	Level
Treatment with statins is recommended for older people with ASCVD <b>in the same way</b> as for younger patients	I	A
It is recommended that the <b>statin</b> is <b>started at low dose</b> if there is <b>significant renal impairment and/or the potential for drug interactions</b> , and then titrated upwards to achieve LDL treatment goals	I	C
Initiation of statins for primary prevention in older people >75 years may be considered if at high-risk or above	IIb	B

## Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials

*Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration\**

Lancet 2019; 393: 407-15

- 14.483 pacients >75 anys (8% del total).
- Escàs benefici amb estatines en >75 anys sense vasculopatia.

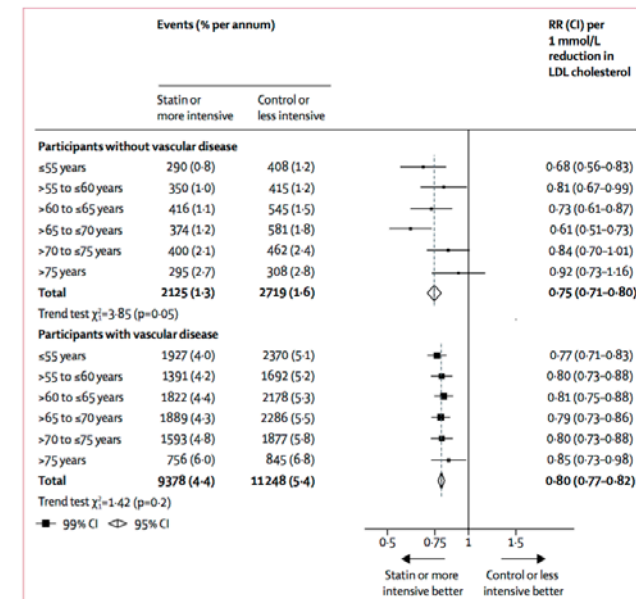
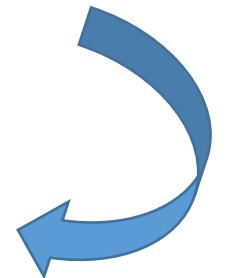


Figure 4: Effects on major vascular events per mmol/L reduction in LDL cholesterol, subdivided by age at randomisation and by previous vascular disease





# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019

Recommendations for lipid-lowering therapy in very-high-risk patients undergoing PCI	Class	Level
<b>Routine pre-treatment or loading</b> (on a back-ground of chronic therapy) <b>with a high-dose statin</b> should be considered in patients undergoing <u>PCI for an ACS or elective PCI</u> .	Ila	B

## Clinical Benefit of Statin Pretreatment in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention A Collaborative Patient-Level Meta-Analysis of 13 Randomized Studies

Circulation. 2011; 123: 1622-1632

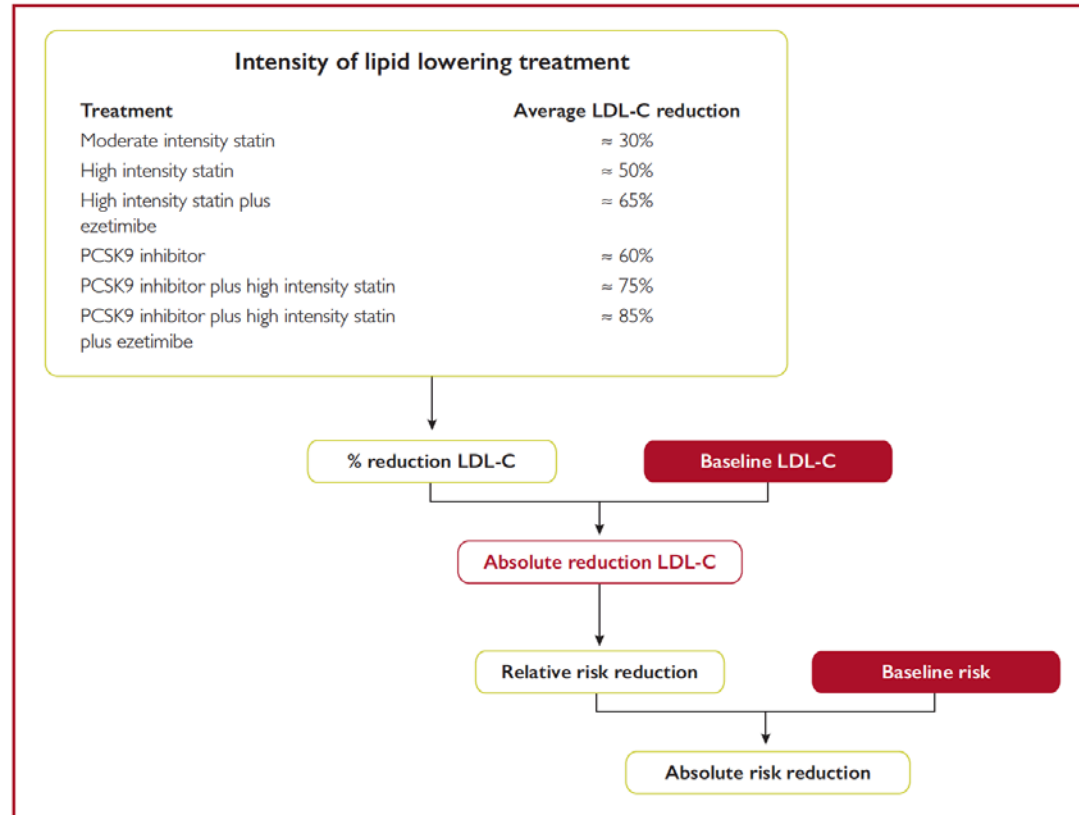
- 3341 pacients sotmesos a ICP per AE o SCASEST (majoria sense ttm previ amb estatines) → 1692 dosi alta d'estatina pre-ICP vs 1649 placebo o dosi baixa (tots amb estatines post-procediment).
- **Reducció 44% del IAM periprocediment** amb dosi alta d'estatina pre-ICP (7% vs 11.9%, p<0.001)
- Reducció limítrofe d'events CV majors (mort, IAM, revascularització) als 30 dies (0.6% vs 1.4%, p=0.05)

# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019

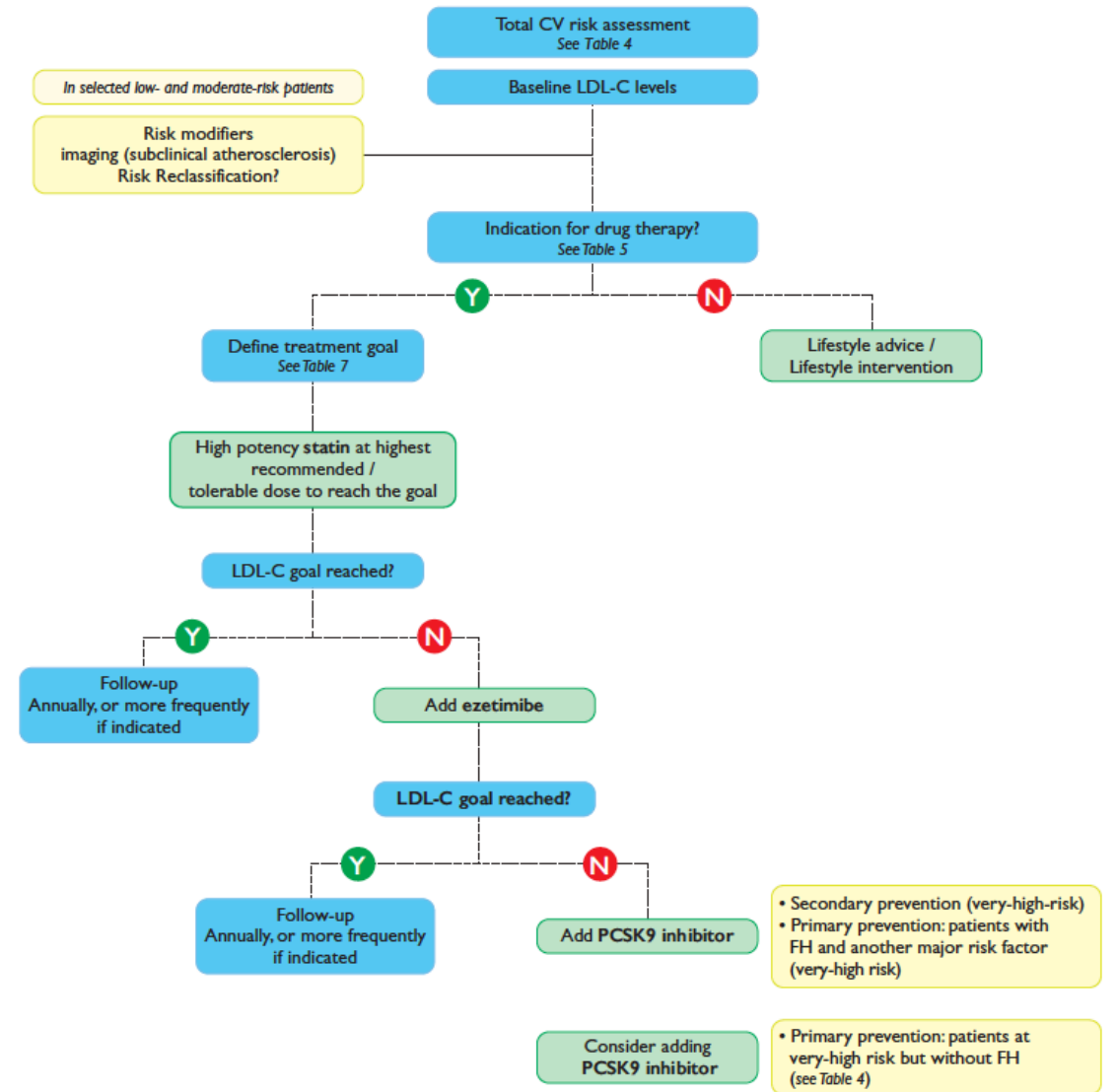
## Recommendations for drug treatment of patients with hypertriglyceridaemia

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
<u>Statin</u> treatment is recommended as the first drug of choice to reduce CVD risk in <u>high-risk</u> individuals with hypertriglyceridaemia [TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)]. <sup>355</sup>	<b>I</b>	<b>B</b>
In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5–5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, <u>n-3 PUFAs</u> (icosapent ethyl 2×2 g/day) should be considered in combination with a statin. <sup>194</sup>	<b>IIa</b>	<b>B</b>
In primary prevention patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins. <sup>305–307,356</sup>	<b>IIb</b>	<b>B</b>
In high-risk patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), <u>fenofibrate</u> or bezafibrate may be considered in combination with statins. <sup>305–307,356</sup>	<b>IIb</b>	<b>C</b>

# RECOMANACIONS ACTUALS: Guies dislipèmia ESC 2019



©ESC 2019



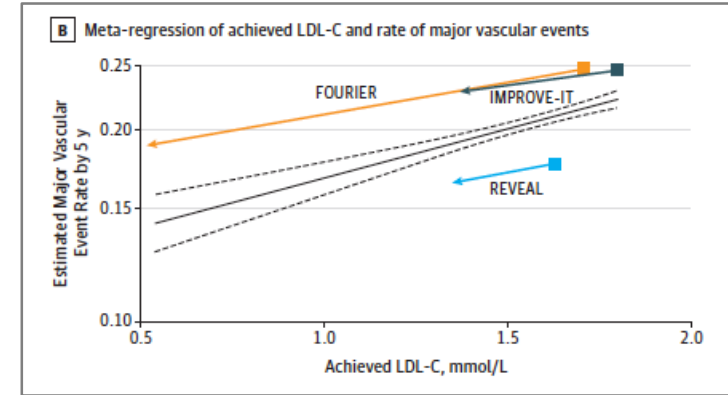
# SEGURETAT DE LA REDUCCIÓ DE LDL A NIVELLS MOLT BAIXOS

JAMA Cardiology | Original Investigation

## Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels A Meta-analysis

Marc S. Sabatine, MD, MPH; Stephen D. Wiviott, MD; KyungAh Im, PhD; Sabina A. Murphy, MPH; Robert P. Giugliano, MD, SM JAMA Cardiol 2018.

**CONCLUSIONS AND RELEVANCE** There is a consistent relative risk reduction in major vascular events per change in LDL-C in patient populations starting as low as a median of 1.6 mmol/L (63 mg/dL) and achieving levels as low as a median of 0.5 mmol/L (21 mg/dL), with no observed offsetting adverse effects. These data suggest further lowering of LDL-C beyond the lowest current targets would further reduce cardiovascular risk.

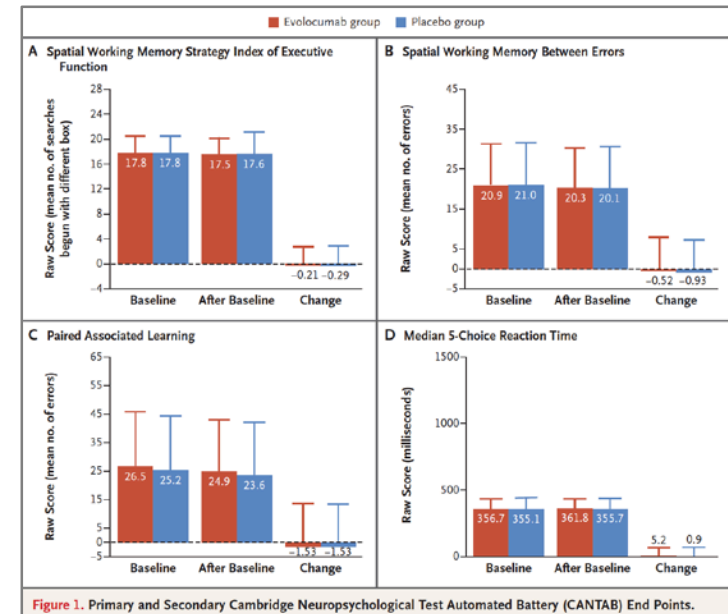


## Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab

Giugliano RP. NEJM 2017.

### CONCLUSIONS

In a randomized trial involving patients who received either evolocumab or placebo in addition to statin therapy, no significant between-group difference in cognitive function was observed over a median of 19 months. (Funded by Amgen; EBBINGHAUS ClinicalTrials.gov number, NCT02207634.)

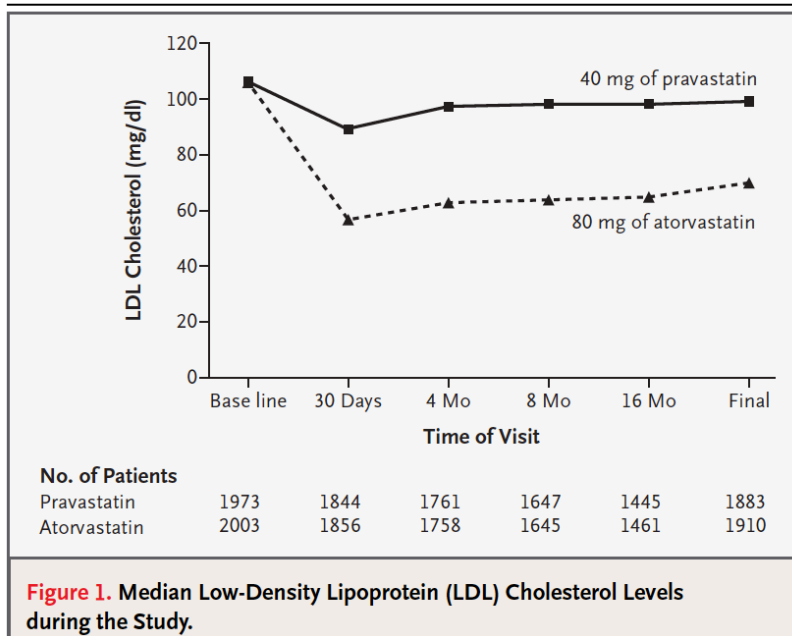


# FÀRMACS HIPOLIPEMIANTS: Estatines

## Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes

Cannon CP. NEJM, 2004.

- 4162 pacients hospitalitzats per SCA.
- Pravastatina 40mg (TS) vs Atorvastatina 80mg (TI)



- End point: mort, IAM, AI, revascularització, ictus.
- Seguiment 2 anys (18-36 mesos).
- **La TI ↓16% el risc de presentar events CV majors.**
- Major benefici de la TI en el subgrup de LDL>125

