

Minicardio

Sesión Científica Extraordinaria - Sociedad Castellana de Cardiología Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas Evidencias

Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina. 1 de diciembre de 2016

Editor: Dr. David Martí Sánchez

Índice de la sesión

Presentación

Dra. María Nieves Tarín Vicente

Presidenta de la Sociedad Castellana de Cardiología.

Directora Médico del Hospital Universitario de Móstoles (Madrid)

Dr. Jose Ramón Berrazueta Catedrático de Cardiología

Universidad de Cantabria. Académico de Número de la RANM

Moderadores

Dr. José Ramón Berrazueta

Dr. Lorenzo López Bescós

Vocal de Relación con Universidades de la Sociedad Castellana de Cardiología

Presentaciones

1- La continuidad asistencial en el control lipídico

Dr. Vivencio Barrios

2- Guías de dislipemia 2015 de la Sociedad Europea de Cardiología

Dr. José Luis Zamorano

3- Inhibidores de PCSK9. Nuevos datos

Dr. José Tuñón

4- Inhibidores de PCSK9 y regresión de la placa de ateroma.

Dr. Raúl Moreno.

5- Genes, colesterol y riesgo cardiovascular.

Dr. Jaume Marrugat

Presentación

Hace más de 60 años se identificaron los factores mayores de riesgo cardiovascular. Desde entonces, la lucha contra los niveles elevados de colesterol se ha convertido en un objetivo de estudio fundamental para la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular, con reducción de la incidencia de infarto de miocardio, ictus y otras manifestaciones de la arteriosclerosis, que ha permitido la reducción de la mortalidad cardiovascular.

En los años 80 aparecieron las estatinas, uno de los avances terapéuticos más notables del tratamiento cardiovascular. Sin embargo, a pesar del enorme beneficio producido por estos fármacos, algunos enfermos han sido resistentes a las estatinas o han manifestado acciones secundarias que han impedido su empleo, y con ello el beneficio buscado. Desde que Joseph Goldstein y Michael Brown recibieron el Premio Nobel en 1985 por su descubrimiento no habíamos tenido otro avance terapéutico, hasta que se han desarrollado recientemente los fármacos inhibidores de la endopeptidasa PCSK9, molécula que regula la unión de la lipoproteína transportadora de baja densidad LDL con su receptor hepático.

Cuando se inhibe la interacción PCSK9-LDL-Receptor se produce una importante reducción de los niveles de colesterol LDL, que puede potenciar o sustituir la acción de las estatinas. Los

anticuerpos anti PCSK9 controlan la inhibición de esta unión y la reducción a niveles óptimos de las cifras de colesterol LDL.

La Real Academia Nacional de Medicina tiene entre sus fines la divulgación de los avances científicos. Para ello, atrae a su tribuna a investigadores de todos los campos de la Medicina.

Esta reunión se realiza conjuntamente con la Sociedad Castellana de Cardiología que preside la Dra. Nieves Tarín Vicente, que junto al Dr.

Lorenzo López Bescós, vocal de Relaciones Institucionales, han reunido a un grupo de cardiólogos de gran prestigio, los Dres. Vivencio Barrios, José Luis Zamorano, José Tuñón, Raúl Moreno y Jaume Marrugat, que revisan los temas más relevantes en relación a la epidemiología, genética y metabolismo del colesterol, el control asistencial de este parámetro en los pacientes de acuerdo con las guías clínicas y la novedad terapéutica más relevante, los inhibidores de PCSK9 y su efecto sobre la placa de ateroma. La Real Academia agradece a todos los ponentes y moderadores, a la Sociedad Castellana de Cardiología y a las compañías Amgen, Rovi, Ferrer in Code, Sanofi y MSD su colaboración en esta reunión.

Prof. José Ramón de Berrazueta

Catedrático de Cardiología

Académico de Número de la Real

Academia Nacional de Medicina de España



Junta Directiva

Presidenta: Dra. Nieves Tarín Vicente.

Vicepresidente y Vocal de Castilla-La Mancha: Dr. Juan Carlos Gallego Page. **Secretaria:** Dra. Petra Sanz Mayordomo **Tesorero:**

Dr. Ramiro Lamiel Alcaine. **Presidente Electo - Editor:** Dr. David Martí Sánchez. **Página Web:** Dr. Ramón Bover Freire. **Vocal de Acreditaciones y Formación:** Dr. Joaquín Alonso Martín. **Vocal de Relación con Universidades:** Dr. Lorenzo López Bescós. **Vocal de Santander-**

Cantabria: Dr. José Antonio Vázquez de Prada Tiffe. **Vocal de Madrid:** Dr. Vivencio Barrios Alonso. **Vicepresidente Electo:** Dr. Alejandro

Berenguel Senén. **Vicesecretario y Vocal de Comité Científico y de Relación con Soc. Científicas:** Dr. José Tuñón Fernández.

Sesión Científica Extraordinaria - Sociedad Castellana de Cardiología

Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas Evidencias

Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina. 1 de diciembre de 2016

INTRODUCCIÓN.

Dr. David Martí. Editor de la Sociedad Castellana de Cardiología.

“El mejor científico está abierto a la experiencia, y ésta empieza con un romance, es decir, la idea de que todo es posible”

Ray Bradbury

El jueves 1 de diciembre de 2016, en la Real Academia Nacional de Medicina, tuvo lugar la 98^a Reunión de la Sociedad Castellana de Cardiología, titulada **“Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas evidencias”**.

La jornada abordó el tratamiento de la dislipemia desde una perspectiva translacional, contemplando desde las bases genéticas hasta las últimas evidencias en el control lipídico y en regre-

sión de la placa de ateroma. En ella, participaron científicos de prestigio, involucrados de manera directa en la investigación y el tratamiento del colesterol como piedra angular de la prevención cardiovascular.

En este Minicardio se relacionan los resúmenes de los principales mensajes de la reunión. Las sesiones están disponibles para su visualización completa en línea en la página web de la Real Academia (<http://www.ranm.es/>).

En la **presentación**, participaron el Excmo. Sr. Joaquín Poch Broto, presidente de la Real Aca-

demia de Medicina; Excmo. Sr. Manuel Serrano Ríos, Académico de Número Real Academia de Medicina; la dra. Nieves Tarín Vicente, presidenta de la Sociedad Castellana de Cardiología; Dr. Lorenzo López Bescós, vocal de Relación con Universidades de la Sociedad Castellana de Cardiología.

En la inauguración de la reunión, se agradeció la participación de los asistentes y se subrayó la labor de la Sociedad Castellana de Cardiología en la integración de las distintas especialidades, un concepto especialmente importante en la prevención vascular.

1. La continuidad asistencial en el control lipídico

Dr. Vivencio Barrios. Presidente de la Sección de Cardiología Clínica de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). Responsable de Cardiología Ambulatoria del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) y profesor asociado de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).

El colesterol mata. Los resultados del estudio INTERHEART han puesto de manifiesto que las alteraciones del perfil lipídico son el factor de riesgo con mayor impacto sobre la incidencia de infarto de miocardio (Odds Ratio 3.3), más aún que el tabaquismo, la diabetes y la hipertensión. Los beneficios de la reducción del colesterol-LDL se consideran actualmente incuestionables, pero lo que hemos aprendido en los últimos tiempos es que la reducción del C-LDL no tiene “cláusula suelo”.

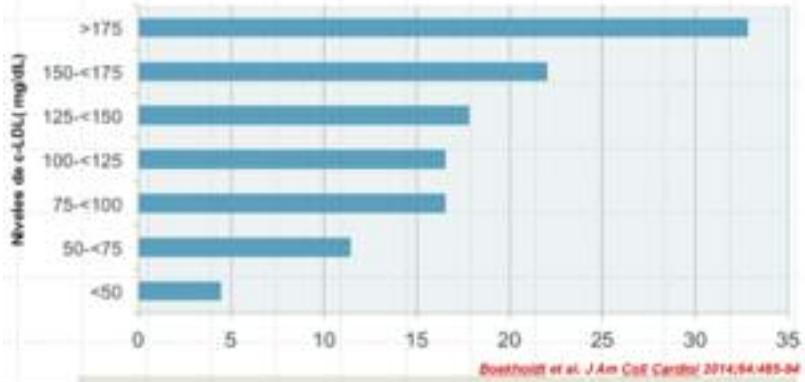
De hecho, en el metaanálisis de Boekholdt y colaboradores (JACC 2014), los niveles de C-LDL inferiores a 50 mg/dL se asocian a una tasa de eventos inferior a la mitad que los niveles entre 50 y 75 mg/dL.

No obstante, cuando observamos los datos del mundo real, el panorama es desalentador. Los últimos datos del EUROASPIRE IV obtenidos de pacientes coronarios muestran que el factor de

38.153 pacientes en tratamiento con estatinas; 6.286 eventos cardiovasculares graves

Riesgo de Eventos Cardiovasculares Graves, según el c-LDL alcanzado

Tasa de Eventos



riesgo peor controlado es el C-LDL, y que menos del 20% de los enfermos alcanzan objetivos pese al tratamiento con estatinas. Es cierto que

los objetivos son exigentes, pero esto es debido a que su control es una de las maniobras más eficientes en prevención vascular.

Sesión Científica Extraordinaria - Sociedad Castellana de Cardiología

Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas Evidencias

Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina. 1 de diciembre de 2016



Por tanto, no sólo hay que tratar el colesterol, sino hacerlo con la suficiente intensidad para alcanzar los objetivos que han demostrado beneficio en morbimortalidad cardiovascular. Un trabajo reciente realizado por Pérez de Isla y colaboradores ha mostrado que el mal control del C-LDL es común en todas las especialidades médicas, por lo que necesitamos un esfuerzo común de integración de las distintas disciplinas para alcanzar este fin.

Es importante identificar varios factores que contribuyen al mal control lipídico, algunos propios del paciente y otros propios del facultativo.

Hay que realizar un análisis crítico y un esfuerzo de integración por parte de las sociedades médicas para identificar las barreras y los puntos de mejora.

En este sentido se encuentra en desarrollo un proyecto de gran ambición entre SEC y AP, y de manera relacionada un proyecto de integración entre la Sociedad Castellana de Cardiología y la SOMaMFyC para manejo compartido post-síndrome coronario agudo, con un plan para lograr objetivos de C-LDL.

Entre los aspectos más demandados por los médicos de Atención Primaria se encuentran:

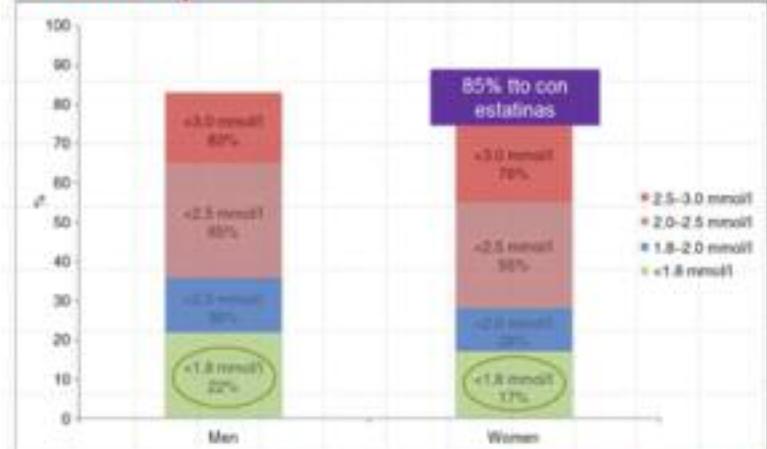
- Indicar los objetivos de control de factores de riesgo de manera precisa en el informe de alta.

- Indicar plan de visitas y recomendaciones de seguimiento.

- Facilitar los cauces de comunicación con el cardiólogo de referencia.

La continuidad asistencial es un aspecto sobre el que se lleva trabajando años, pero hay que dar el paso definitivo. Es fundamental establecer protocolos en cada área de

EUROASPIRE IV Control Lipídico



Kathleen et al. Eur J Prev Cardiol 2016;23:639-48

PRINCIPALES BARRERAS PARA ALCANZAR OBJETIVOS LIPÍDICOS

Por parte del paciente

- Coste de los tratamientos.
- Falta de información.
- Falta percepción del riesgo.
- Efectos adversos o miedo a padecerlos.
- Falta de adherencia.
- Creencias/interferencias.

Por parte del facultativo

- Preocupación por la polimedición.
- Miedo a efectos secundarios o interacciones.
- Resistencia o desconocimiento de las guías.
- Inercia terapéutica.
- Priorizar otros objetivos.



salud que involucren a atención primaria y especializada.

Y también es importante adoptar líneas de actuación común.

Enlazando con el terreno de los lípidos, hay que transmitir a Atención Primaria y los organismos reguladores la importancia de seleccionar una estatina de alta intensidad, ya que a largo plazo la coste-efectividad va de la mano de la consecución de objetivos de LDL y la reducción de la morbimortalidad.

Sesión Científica Extraordinaria - Sociedad Castellana de Cardiología

Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas Evidencias

Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina. 1 de diciembre de 2016



2. Guías de dislipemia 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología

Dr. José Luis Zamorano. Presidente del Comité de Guías Clínicas de la Sociedad Europea de Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal (Madrid) y profesor Titular de Medicina de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid).

La prevención cardiovascular se define como el conjunto de acciones coordinadas, dirigidas a la población general o enfocadas en un individuo concreto, encaminadas a eliminar o minimizar el impacto de la enfermedad cardiovascular (ECV).

¿Y por qué debería importarnos la prevención cardiovascular?

1.- Por la prevalencia de la ECV.

Porque, a pesar de la mejoría en los resultados clínicos, la ECV sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo y la prevención cardiovascular, debido en parte a la epidemia de diabetes y obesidad y a la pobre implementación actual de medidas preventivas

2.- Porque es efectiva: La prevención cardiovascular ha demostrado ser útil, y se estima que la eliminación de hábitos de riesgo ayudaría a prevenir hasta un 80% de la ECV y hasta un 40% de los cánceres.

3.- Porque es coste-efectiva: Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la aplicación de medidas medioambientales y cambios políticos para la reducción de ECV costarían menos de 1 dólar por persona al año y según la NICE una reducción de un 1% en la prevalencia de ECV ahorraría 40 millones de dólares al año. En población sana, el riesgo cardiovascular es el resultado de la interacción de múltiples FRCV y en esto se basa el actual enfoque de las medidas de prevención cardiovascular, que se centran en tratar al

Estimación del RCV: categorías

Muy alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> ECV documentada: IAM, SCA, ictus o AIT, enfermedad arterial periférica, revascularización coronaria o arterial. DM con lesión de órgano diana (o ej. proteinuria) o con un 1 FRCV mayor asociado (tabaquismo, dislipemia marcada (p.ej. colesterol total >300), hipertensión severa (p.ej. TA>180/100 mmHg)). ERC estadio IV (TFC < 30 mL/min/1.73 m²). SCORE calculado ≥ 10%.
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> 1 FRCV mayor (dislipemia marcada (p.ej. colesterol total >300), hipertensión severa (p.ej. TA>180/100 mmHg)). Diabéticos (excepto DM tipo I < 40 años sin FRCV adicionales). ERC estadio III (TFC ≥ 30-59 mL/min/1.73 m²). SCORE calculado ≥ 5% y < 10%.
Moderado riesgo	<ul style="list-style-type: none"> SCORE calculado ≥ 1% y < 5%.
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> SCORE < 1%.

individuo considerando su riesgo cardiovascular global y no un único FRCV.

Toda estrategia de prevención cardiovascular debería comenzar por realizar una estimación del riesgo cardiovascular global del individuo, puesto que está demostrado que cuanto más alto

borada sobre un meta-análisis de 27 EC publicado en Lancet en 2012 podemos observar cómo a mayor RCV basal, mayor número de muertes evitadas para una misma reducción en los niveles de colesterol LDL; es decir, mayor es la reducción absoluta de riesgo.

¿Y cómo debemos realizar esta estimación de RCV? Pues, desde hace años las sociedades científicas han venido elaborando diferentes sistemas para ayudar al clínico a realizar una estimación rápida y precisa (p.ej. Framingham, SCORE, ASSIGN, Q-Risk, PROCAM, CUORE, etc.).

Desde 2003, la ESC recomienda el empleo del sistema SCORE, ya que está basado en grandes cohortes representativas de la población europea, permite estimar el riesgo individual a 10 años de ECV fatal y cuenta con versiones diferentes para poblaciones de alto riesgo y de bajo riesgo.

Para obtener el riesgo de ECV fatal y no fatal de forma sencilla bastaría con multiplicar el valor obtenido x3 en hombres y x 4 en mujeres.

El sistema SCORE, que está disponible en la página web de la ESC como una herramienta interactiva, permite estimar el RCV empleando únicamente 5 factores: la edad, el sexo, el tabaquismo, la PA sistólica y el colesterol total. Tendremos que aplicar estas tablas a todas la población previamente mencionada a menos que padezcan ya alguna

Evaluación del perfil lipídico: ¿Cómo?

Col. total	Útil para la estimación del RCV global (SCORE)	I
LDL	Principal determinante: screening, estimación RCV, diagnóstico y guía del tratamiento.	I
HDL	Factor de RCV independiente	I
TG	Estimación RCV, diagnóstico y guía del tratamiento	I
no-HDL	Factor de RCV independiente, $LDL + TG$ o en diabéticos	I
apoB	Marker de riesgo independiente, equivalente a no-HDL, útil en sujetos con $TG > 4$ mmol/L o diabéticos	IIa
LDL	Útil en pacientes en el límite entre dos categorías de riesgo, como re-clasificar	IIa
apoB/ apoA1	Alternativa para estimación riesgo	IIb
no-HDL/HDL	Alternativa para estimación riesgo	IIb

Puede determinarse sin necesidad de ayunas, sabiendo que:

- Sobreestimación nivel de TG
- Infraestimación de LDL en diabéticos

Lampropis A et al. Clin Chem 2011;57(3):482-489. PubMed PMID: 21188274.

sea el RCV mayor será el beneficio de las medidas que implementemos. En esta gráfica el

Sesión Científica Extraordinaria - Sociedad Castellana de Cardiología

Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas evidencias

Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina. 1 de diciembre de 2016



enfermedad que las sitúe en un riesgo alto o muy alto, como son la ECV ya establecida, diabetes, ERC o algún FRCV muy alterado, como un colesterol por encima de 300 o una TA por encima de 180. Aunque el riesgo CV global es un continuo, se han establecido 4 categorías de riesgo, en base a la existencia de enfermedades, factores de riesgo y RCV estimado.

En la práctica clínica, no sólo es importante identificar y tratar a los individuos de alto o muy alto riesgo, sino también identificar a los de riesgo moderado, a los que deberá proporcionarse consejo profesional en relación con los cambios de estilo de vida. Las categorías se muestran en la imagen. ¿Y en quién debería realizarse *screening* de dislipemia?

1. En todos los hombres mayores de 40 años y mujeres de más de 50 años o en el período postmenopausia.



2. En aquellos con enfermedad cardiovascular o arterial periférica, placas de ateroma carotídeas o grosor íntima media elevado.
3. En aquellos con manifestaciones de dislipemia de posible origen genético (xantomas, xantelasma, arco corneal prematuro (< 45 años)).
4. En algunas condiciones asociadas a alto RCV,

por ejemplo, en enfermedades autoinmunes inflamatorias (artritis reumatoide, lupus eritematoso, psoriasis...), estados hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, disfunción eréctil, terapia antirretroviral.

5. En familiares de pacientes con dislipemia marcada o ECV prematura.

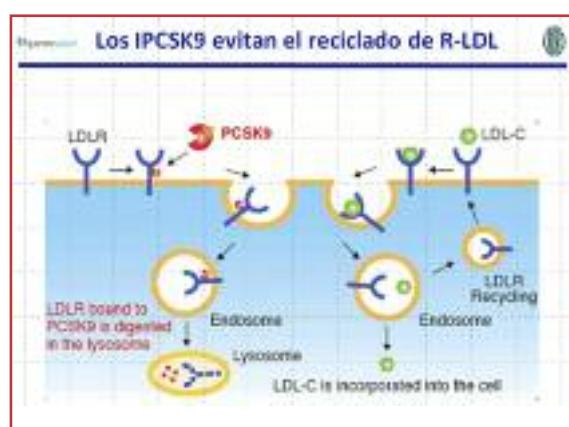
En cuanto a los objetivos concretos para niveles de lípidos, se han establecido unos objetivos diferenciados para colesterol LDL (o no-HDL) para las diferentes categorías de RCV (imagen).

Si se desea utilizar objetivos de colesterol no-HDL, debe sumarse +30 a los objetivos de colesterol LDL.

3. Inhibidores de PCSK9. Nuevos datos

Dr. José Tuñón. Jefe Asociado del Departamento de Cardiología de la Fundación Jiménez Díaz (Madrid). Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

Los receptores hepáticos para LDL captan esta lipoproteína de la sangre y favorecen su metabolización, con lo que evitan que los niveles LDL en sangre aumenten. Tras transportar una molécula de LDL hacia el interior de los hepatocitos, se disocian de ella y se vuelven a la superficie celular para continuar captando LDL de la sangre. Este proceso que podríamos llamar de reciclado de los receptores LDL puede tener lugar hasta unas 200 veces. Sin embargo, casi todos los seres humanos tenemos, en mayor o menor cantidad, una proteína, denominada PCSK9 que se une a estos receptores favoreciendo su destrucción y con ello, limitando la capacidad del hígado de extraer el colesterol LDL de la sangre y bajar sus niveles. Así, las



personas que tienen excesivos niveles de PCSK9 tienen niveles elevados de LDL, mientras que las que los presentan bajos, tienen niveles menores de LDL y un menor riesgo de

enfermedad coronaria.

A la vista de estos datos, varias compañías han diseñado anticuerpos monoclonales para bloquear la proteína PCSK9. Recientemente, hemos visto que la casa Pfizer ha detenido el desarrollo de su anticuerpo anti-PCSK9, denominado Bococizumab, por pérdida de efectividad en su capacidad de bajar el LDL con el paso del tiempo. Este efecto se debe a que se trataba de un anticuerpo que no era

de origen humano, sino que era simplemente humanizado, y el organismo desarrollaba a su vez anticuerpos contra este fármaco que le hacían perder efectividad. En el momento actual

Sesión Científica Extraordinaria - Sociedad Castellana de Cardiología

Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas Evidencias

Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina. 1 de diciembre de 2016



disponemos en el mercado de otros dos anticuerpos anti-PCSK9: alirocumab, de nombre comercial Praluent (Sanofi-Regeneron) y evolocumab (Repatha, de Amgen), con los que no se espera que se repitan los mismos problemas de inmunogenicidad, al ser de origen humano. Hasta el momento actual, estos fármacos han demostrado reducir el colesterol LDL, además de triglicéridos y lipoproteína (a) y subir los niveles de HDL y de la apolipoproteína denominada apoA1, capaz de retrasar la progresión de la aterosclerosis.

Además, han demostrado ser seguros sin presentar efectos secundarios significativos incluso en pacientes en los que los niveles de LDL llegan a ser menores de 25 mg/dl y son bien tolerados en un alto porcentaje de los pacientes que no toleran las estatinas.

Sin embargo, la gran asignatura pendiente de estos fármacos es demostrar que sus efectos beneficiosos se traducen en una disminución de los eventos cardiovasculares. En 2015 se publicaron dos estudios -Odyssey LONG-TERM con alirocumab y OSLER con evolocumab- que ya muestran una disminución de eventos cardiovasculares, pero cuyo tamaño de la muestra no



permite sacar conclusiones significativas. Así pues, estamos pendientes de dos grandes ensayos clínicos que arrojen luz sobre este tema de modo definitivo. El primero es el FOURIER, con evolocumab, en el que se han incluido 22.000 pacientes con historia de enfermedad cardiovascular y niveles de LDL \geq 70 mg/dl o colesterol no-HDL \geq 100 mg/dl y cuyos resultados serán revelados en marzo de 2017, en el Congreso del *American College of Cardiology*. El segundo es el estudio Odyssey, con alirocumab, en el que se han incluido unos 18.000 pacientes con SCA en el año previo y que será presentado un año más tarde. Estos estudios serán los que nos indiquen definitivamente si estos fármacos deben ser usados en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

4. Inhibidores de PCSK9 y regresión de la placa de ateroma

Dr. Raúl Moreno. Jefe de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista del Hospital La Paz (Madrid).

La aterosclerosis es una enfermedad que avanza lenta y progresivamente a lo largo de muchos años. En las fases iniciales, existen algunos fenómenos que no alteran la luz arterial, pero a medida que se desarrollan las placas de ateroma se produce un estrechamiento progresivo de la luz coronaria. Es destacable el fenómeno del remodelado positivo, que -según la teoría de Glagov- hace que el incremento del diámetro del

vaso compense durante mucho tiempo la pérdida de luz vascular que tendría lugar por la aparición de placas de ateroma, y que ésta sólo se vea comprometida en fases finales de la enfermedad.

La angiografía coronaria es capaz, mediante el análisis coronario cuantitativo, de evaluar el grado de progresión (o también de regresión) de la aterosclerosis coronaria a lo largo de un

tiempo determinado. No obstante, la angiografía coronaria dibuja la luz del vaso y no la pared arterial, por lo que es un método limitado para evaluar el grado de progresión o regresión de las placas de ateroma.

La ecografía intra-coronaria (IVUS, intravascular ultrasound) permite cuantificar la cantidad de placa de ateroma que existe en un segmento dado de una arteria coronaria. Con técnicas de

Sesión Científica Extraordinaria - Sociedad Castellana de Cardiología

Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas evidencias

Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina. 1 de diciembre de 2016



detección automática y programas informáticos adecuados se pueden medir el área del vaso y el área de la luz en múltiples secciones, y así el volumen de placa de ateroma en un segmento coronario dado.

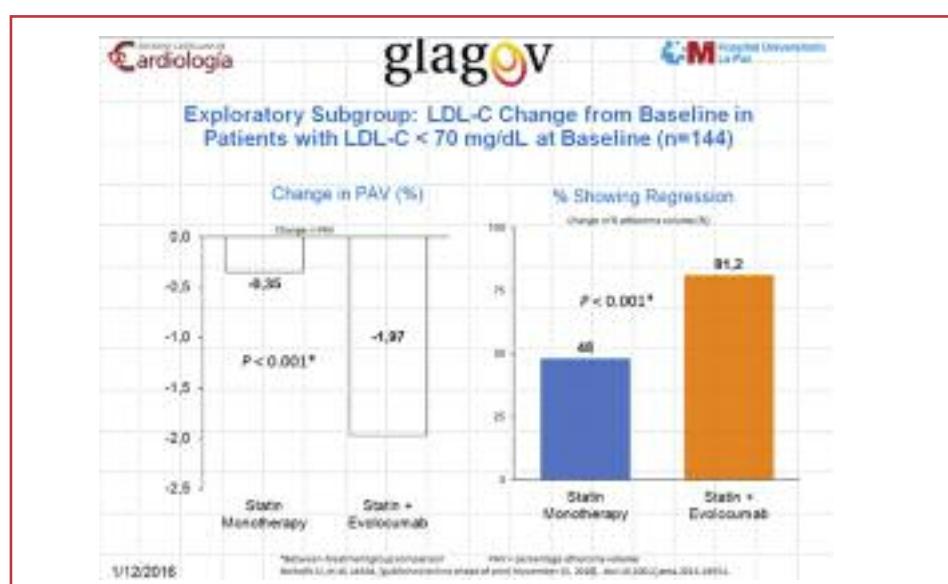
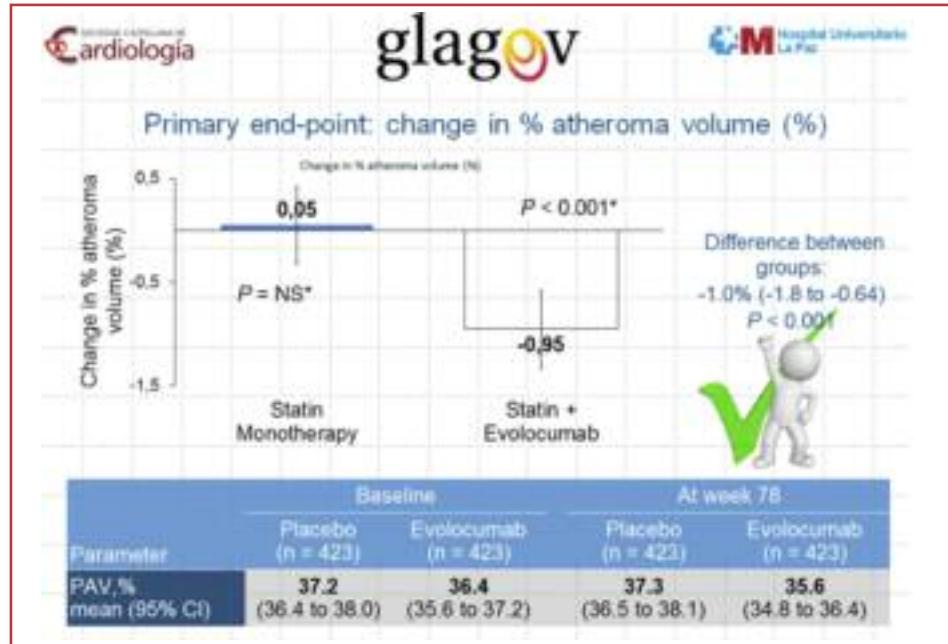
Si se lleva a cabo esta cuantificación en dos momentos temporales diferentes se puede cuantificar la variación en este volumen de placa y, por tanto, la progresión o regresión del volumen de placa, tanto en términos absolutos (volumen de placa) como en porcentuales (porcentaje de placa que ocupa el volumen del vaso).

La variación del volumen de placa de ateroma coronario que ocurre con la administración de diferentes fármacos cardiovasculares, especialmente hipolipemiantes, ha sido evaluada en múltiples estudios. Aunque el efecto final de un fármaco hipolipemiante debe ser mejorar el pronóstico, el estudio de estos fármacos sobre el volumen de placa coronaria permite, con un número menor de pacientes y un tiempo de seguimiento menor, ofrecer una evidencia de la eficacia de estos fármacos, más allá de la mera reducción de las cifras de LDL colesterol.

Un aspecto clave en este tipo de estudios es que una mejoría en el grado de aterosclerosis coronaria (regresión) se ha asociado a una mejoría clínica llamativa a largo plazo, incluso con una reducción en la mortalidad.

Hasta ahora, hemos conocido estudios que han logrado una reducción en los niveles de LDL colesterol hasta niveles alrededor de 60 mg/dl, y éstos estudios han mostrado una regresión de placa de ateroma. No conocemos, sin embargo, qué puede ocurrir si logramos reducir los niveles de LDL a cifras inferiores a 60 mg/dl.

Recientemente, se han desarrollado fármacos que inhiben la convertasa de proteínas subtilisina/kexina 9 (PCSK9), que logran reducir las cifras de LDL drásticamente, a niveles de alrededor de 30 mg/dl. Si esta reducción se asocia a una mejoría de eventos clínicos y/o una regre-



sión de la placa de ateroma, sin efectos secundarios relevantes, podrían cambiar en un futuro los objetivos de LDL colesterol.

En el estudio GLAGOV, un total de 970 pacientes con alguna estenosis coronaria entre el 20% y el 50% de severidad, y con unos niveles -a pesar de tratamiento óptimo con estatinas- de $LDL \geq 80$ mg/dl o bien de 60-80 mg/dl en pre-

sencia de factores de riesgo adicionales, fueron aleatorizados (doble ciego) a recibir evolocumab o placebo.

El parámetro primario de valoración fue el porcentaje de cambio de volumen de placa de ateroma a 78 semanas medido mediante IVUS. Este parámetro fue -0,95% con evolocumab y +0,05% con placebo ($p < 0,001$).

Sesión Científica Extraordinaria - Sociedad Castellana de Cardiología

Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas evidencias

Salón de Actos de la Real Academia Nacional de Medicina. 1 de diciembre de 2016

Colesterol y riesgo cardiovascular. Nuevas evidencias

Real Academia Nacional de Medicina
Sociedad Castellana de Cardiología

5. Genes, colesterol y riesgo cardiovascular

Dr. Jaume Marrugat. Jefe del Grupo de Estudio Regicor del Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques y coordinador del Programa 7 Heracles de la Red de Investigación Cardiovascular (Barcelona).

La cardiopatía isquémica es un problema de salud pública grave, responsable de más de 2 millones de muertes anuales en Europa, así como de 1/4 de los ingresos hospitalarios, repercutiendo en unos costes de 60.000 millones de euros al año.

El Registro AMITIE (Heart, 2015) ha sido un proyecto de colaboración entre varios países de Europa que ha evaluado la incidencia y mortalidad del infarto de miocardio a lo largo de 25 años (1985-2010).

Encontramos que afortunadamente ha reducido la incidencia una media de un 5%, y de manera más importante en regiones que partían con incidencia más elevada.

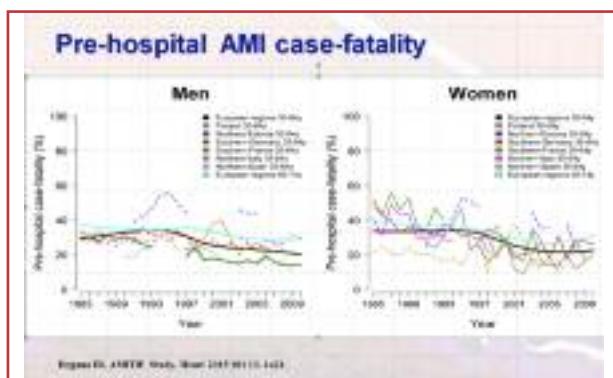
Sin embargo, observamos que la mortalidad pre-hospitalaria continúa invariablemente estancada en aproximadamente el 30%.

Dejando de lado la proliferación de desfibriladores automáticos, con coste y rendimiento discutibles, es innegable que hay que invertir en prevención.

Y el primer punto para invertir en prevención, como se ha comentado con anterioridad, es identificar el riesgo vascular de los pacientes. Una limitación importante de las escalas de riesgo es que clasifican en torno a un 25% de la población en el riesgo intermedio, y este grupo concentra el 30-40% de los eventos durante el seguimiento.

Este hallazgo es común para distintas escalas como SCORE, REGICOR o Framingham.

Por tanto, necesitamos herramientas para reclasificar estos pacientes de riesgo intermedio en bajo/alto riesgo, y aquí es donde juega un papel la genética, además de otros parámetros clínicos, de laboratorio o de imagen.



Possible factors for the reclassification of candidates to CVD primary prevention

- HS C reactive Protein > 1g/L, Lp(a) > 30 > 30 mg/dL
- Family history of early CVD,
- Obesity (BMI > 30), or waist > recommended values,
- Microalbuminuria or kidney disease,
- Inappropriate diet (self-administered short questionnaire)
- Insufficient exercise (self-administered short questionnaire)
- Adverse genetic profile (predisposition/genetic burden),

El uso de biomarcadores genéticos tiene varios aspectos atractivos: no cambia con la edad, los fármacos o los alimentos, no presentan variabilidad interindividual y no precisan determinaciones repetidas o evolutivas.

Investigadores del Grupo de Epidemiología y Genética Cardiovascular de Barcelona han publicado los datos de casos y controles del Wellcome Trust, analizando 9 variantes genéticas asociadas con cardiopatía isquémica de forma independiente de los factores de riesgo (REC 2010).

En este estudio encuentran una asociación lineal entre el número de alelos de riesgo y el riesgo de sufrir cardiopatía isquémica, de manera que cada alelo adicional supone un *odds ratio* de 1.18, permitiendo crear una puntuación de riesgo que sería aditiva al riesgo obtenido por las escalas clínicas.

Estos hallazgos han sido valorados en un estudio de cohorte englobando las poblaciones de REGICOR y Framingham (Hlatky MA y cols, Circulation 2009).

En el estudio genético logramos “reclasificación” hasta del 25% de pacientes con riesgo intermedio al grupo de alto riesgo, mejorando la capacidad que tenemos de realizar prevención intensiva.

El estudio genético tiene más impacto en poblaciones con enfermedad coronaria “menos dependiente” de factores ambientales, en las que el componente genético es preponderante.



AMGEN



 **ferrer inCode**



Con el aval científico de:



Con la colaboración de:



Reunión acreditada por la SEC con 2,17 créditos

