



sanofi



Primer evento reciente en paciente con HF: tratamiento precoz con iPCSK9

— Caso clínico real, realizado con fines didácticos —

pulse[®]

Powered by Sanofi



Paciente de 40 años

- ❖ **AP:** Fumador de unos 10-15 cig/día. desde los 18 años (IPA 40). Dislipemia en tratamiento con simvastatina 40 mg/24h. Sin otros FRCV conocidos.
- ❖ **AF:** 5 hermanos, uno de los cuales con cardiopatía isquémica precoz (IAM a los 40 años).
- ❖ **EA:** El paciente presenta desde hace 2 meses dolor torácico opresivo en hemitorax izquierdo con irradiación a brazo izquierdo de corta duración (<3min) que aparece con esfuerzos moderados, y cede con el reposo.
- ❖ Ingresa por varios episodios de dolor torácico opresivo de 5-10 minutos en reposo de características anginosas, las últimas 48h.

Paciente de 40 años

Exploración física

- Constantes Vitales: afebril, TA 107/60 mmHg FC 80 lpm FR rpm SAT 93%. Eupneico. Cabeza y Cuello: mucosas húmedas; cuello sin adenopatías; no IVY. Apariencia general buena: Sin xantelasmas ni xantomias, no presenta arco corneal.
- AC: rítmico, sin soplos, tonos conservados.
- AP: Tórax: simétrico, murmullo vesicular conservado, sin crepitantes.
- Abdomen: Blando, no doloroso. RHA presentes.
- Extremidades: sin signos de TVP o edemas. pulsos conservados.

Exploraciones complementarias

- ECG: RS a 60 lpm. PR de 0.16s. Eje normal. QRS estrecho sin q patológicas. No alteraciones de la repolarización. QT/QTc 440ms.
- Ecocardiograma doppler color: VI no dilatado ni hipertrófico con compactación normal. Acinesia inferior basal y media e hipocinesia severa de segmento basal y medio de cara posterior y segmento basal de septo interventricular. FEVI conservada: Simpsons biplano: 61%. Resto del estudio dentro de la normalidad.
- Coronariografía diagnóstica: Dominancia derecha. Oclusión de aspecto crónico de dos vasos principales: Oclusión crónica de DA proximal y CD proximal con relleno por circulación colateral. Lesión límite en 1ª diagonal.
- Intervencionismo coronario: Angioplastia a CD. Implante de 2 stent FA con buen resultado y flujo final y angioplastia a DA: Tras pasar guía D1 se consigue guiado por IVUS pasar guía XT-A a descendente anterior distal. Se predilata y se trata oclusión en bifurcación DA y D1 con doble stent crush con implante en D1 de stent FA y en DA stent FA con kissing final con excelente resultado angiográfico final (compresión distal por puente intramiocardico distal al segmento esteneado de DA).

Paciente de 40 años

Analítica

24/05/2022

Hemograma WBC: 8.20 x1000/microL RBC: 4.28 x10⁶/microL HGB: 13.6 g/dl HCT: 39.0 % MCV: 91.2 fl MCH: 31.9 pg CHCM: 35.0 g/dl RDW: 12.8 % PLT: 186.0 x1000/microL MPV: 8.3 fl PDW: 16.7 % PCT: 0.15 %

Formula Leucocitaria ANEU: 4.80 x1000/microL ALYM: 2.30 x1000/microL AMON: 0.90 x1000/microL AEOS: 0.10 x1000/microL ABAS: 0.00 x1000/microL

Coagulación TPSE: 13.00 segundos TPC: 11.47 TPR: 1.13 TP: 79 % INR: 1.15 TTP: 32 segundos TTPC: 31 segundos RTTP: 1.03 FIBO: 364 mg/dl

Bioquímica en suero G: 81 mg/dL CRE: 0.90 mg/dL FG4: 93 mL/min CKDEPI: 106 mL/min NA: 138 mmol/L K: 3.8 mmol/L TROIAS: 6802.8 pg/mL ALT: 13 U/L AST: 46 U/L GGT: 13 U/L LDH: 257 U/L ALP: 54 U/L BIT: 0.8 mg/dL ALB: 25.7 g/L MG: 1.9 mg/dL **COL: 263 mg/dL HDLC: 31 mg/dL COLNOHDL: 232 mg/dL LDLC: 211 mg/dL**

COC: 8.5 TG: 107 mg/dL PCR: 14.2 mg/L INDN: 4

APOB: 142 mg/dl. LIPA: 44.5 mg/dl APOA: 93 mg/dl

Metabolismo del hierro HIE: 50 microg/dL TRF: 146 mg/dL SATT: 24.5 % FERR: 135 ng/mL

Hemoglobina glicosilada HBGD: 5.3 % HBGI: 34 mmol/mol

Hormonas TSH: 2.45 mUI/L Vitaminas OH25: 15 ng/mL B12: 257 pg/mL FOLA: 3.3 ng/mL

Analítica previa del paciente en atención primaria 10/06/2021

Bioquímica en suero: G: 83 mg/dL CRE: 0.94 mg/dL FG4: 89 mL/min CKDEPI: 101 mL/min NA: 139 mmol/L K: 4.1 mmol/L URIC: 4.4 mg/dL ALT: 10 U/L AST: 17 U/L GGT: 15 U/L BIT: 0.5 mg/dL **COL: 324 mg/dL HDLC: 41 mg/dL COLNOHDL: 283 mg/dL LDLC: 260 mg/dL COC: 7.9 TG: 115 mg/dL**

Paciente de 40 años

Evolución del paciente

- ❖ Varón, 40 años, antecedentes familiares de hipercolesterolemia y cardiopatía isquémica precoz (un hermano con 4 infartos y 2 stents), fumador activo, **ingresa con diagnóstico de SCASEST y diagnóstico definitivo de hipercolesterolemia familiar heterocigota.**
- ❖ Se realiza cateterismo que objetiva enfermedad de 2 vasos tratado con intervencionismo percutáneo y tratamiento con doble antiagregación con Adiro y Ticagrelor **iniciándose estatina de alta intensidad (atorvastatina 80 mg/24h) junto con ezetimiba (10 mg/24h).**

Diagnóstico de la HF

- ❖ Desde el punto de vista lipídico el paciente tenía un colesterol LDL y colesterol noHDL marcadamente elevado, colesterol LDL basal de 260 mg/dl y colNoHDL de 283 mg/dl. Por criterios diagnósticos de la Dutch Lipid Clinic Network, presentaba un diagnóstico definitivo de hipercolesterolemia familiar heterocigota:

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la Dutch Lipid Clinic Network para la hipercolesterolemia familiar

	Puntos	
Historia familiar	a) Familiar de primer grado con enfermedad cardiovascular precoz (<55 años varón; <60 años mujer)	1
	b) Familiar de primer grado con cLDL > percentil 95	1
	c) Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o arco corneal	2
	d) Niños <18 años con cLDL >percentil 95	2
Historia personal	a) El paciente tiene historia de enfermedad coronaria precoz (<55 años varón; <60 años mujer)	2
	b) El paciente tiene historia de enfermedad cerebrovascular o arterial periférica precoz (<55 años varón; <60 años mujer)	1
Examen físico	a) Xantomas tendinosos	6
	b) Arco corneal en pacientes <45 años	4
Datos bioquímicos (cLDL en mmol/l [mg/dL])	>8,5 [330]	8
	>6,5-8,4 [250-329]	5
	>5,0-6,4 [190-249]	3
	>4,0-4,9 [155-189]	1
Análisis genético ADN	a) Mutación funcional en los genes LDLR, APOB o PCSK9	8

8 puntos: diagnóstico cierto; 6-7: diagnóstico probable; 3-5: diagnóstico posible; <3: diagnóstico improbable

- 5 puntos por colesterol LDL entre 251-325 mg/dl
- 1 punto por familiar de primer grado con enfermedad coronaria precoz
- 2 puntos por paciente con enfermedad coronaria prematura.

¿Qué riesgo presenta el paciente?

- ❖ Con estos hallazgos se estableció que el paciente presentaba un **riesgo extremo con riesgo clínico elevado** por la presencia de hipercolesterolemia familiar junto con riesgo anatómico elevado por la demostración de enfermedad coronaria extensa (multivaso)

Tabla 2. Predictores clínicos y anatómicos de muy alto riesgo isquémico en la enfermedad coronaria. **Los pacientes con > 2 predictores (riesgo extremo) son quienes pueden obtener un mayor beneficio pronóstico con una marcada reducción en sus concentraciones de cLDL.**

Riesgo clínico	
	Edad avanzada
	Diabetes ^a
	Insuficiencia renal crónica ^a
	Hipercolesterolemia familiar ^a
	Síndrome coronario agudo (sobre todo en paciente joven)
	Insuficiencia renal crónica ^a
	Vasculopatía periférica ^a
	Infarto de miocardio previo (sobre todo reciente o si han sido varios episodios) ^a
	Antecedente de cirugía de revascularización coronaria ^a
	Historia de insuficiencia cardíaca
	Episodios isquémicos recurrentes
Riesgo anatómico	
	Enfermedad coronaria extensa (multivaso) ^a
	Enfermedad coronaria no revascularizable
	Aterosclerosis que afecta a varios territorios vasculares ^a
	Carga aterosclerótica muy importante (técnicas de imagen) ^a

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

^a Pacientes o condiciones en las que diferentes subestudios han documentado un beneficio muy importante en la reducción de eventos isquémicos con la disminución de los niveles de cLDL obtenida mediante la administración de inhibidores de la PCSK9.

www.reccardioclinica.org

Artículo especial

Tratamiento hipolipemiante en los pacientes con enfermedad cardiovascular de riesgo muy elevado. Documento de consenso SEC sobre las indicaciones de los iPCSK9 en la práctica clínica



El riesgo CV total debe ser individualizado. En los pacientes con 2 de estos predictores es imprescindible disminuir los niveles lipídicos a los valores recomendados por las guías más actuales.

Elección del tratamiento

- ❖ En el caso de este paciente, se inició **atorvastatina de 80mg y ezetimiba 10 mg/24h**, pero la reducción esperada según estudios previos de asociar una estatina de alta intensidad junto con ezetimiba era del 60-75%. Por lo tanto en el mejor de los casos no se conseguiría el objetivo de LDL previsto (al menos inferior a 55 mg/dl).



Tabla3: Clasificación de la terapia hipolipemiante según su eficacia terapéutica para reducir el c-LDL

Intensidad de reducción de c-LDL	Alternativas terapéuticas
Reducción extrema (76-85%)	Tratamiento hipolipemiante máximo de base más inhibidores de PCSK 9: <ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab 140 mg (~85%) • Alirocumab 75 mg (~76%) • Alirocumab 150 mg (~85%)
Reducción muy elevada (60-75%)	Estatinas potentes + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 40-80 mg+ ezetimiba 10 mg • Rosuvastatina 10-40 mg+ ezetimiba 10 mg
Reducción elevada (50-59%)	<ul style="list-style-type: none"> • Estatina alta potencia: <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 40-80 mg • Rosuvastatina 20-40 mg • Estatina potencia intermedia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg • Pravastatina 40 mg+ ezetimiba 10 mg • Lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg • Fluvastatina 80 mg+ ezetimiba 10 mg • Pitavastatina 2-4 mg+ ezetimiba 10 mg • Atorvastatina 10-20 mg+ ezetimiba 10 mg • Rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg
Reducción moderada (30-48%)	<ul style="list-style-type: none"> • Estatina de potencia intermedia: <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 10-20 mg • Rosuvastatina 5-10 mg • Simvastatina 20-40 mg • Pravastatina 40 mg • Lovastatina 40 mg • Pitavastatina 2-4 mg • Fluvastatina XL 80 mg • Estatina baja potencia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatina 10 mg+ ezetimiba 10 mg • Pravastatina 20 mg+ ezetimiba 10 mg • Lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg • Fluvastatina 40 mg+ ezetimiba 10 mg • Pitavastatina 1 mg+ ezetimiba 10 mg

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

En el mejor de los casos, el paciente se quedaría en torno a 65 mg/dL

Elección del tratamiento

- ❖ Por otro lado, es conocido que el mayor riesgo de eventos cardiovasculares recurrentes suceden en el primer año tras sufrir el infarto y de estos más del 70% tienen lugar en los primeros 6 meses, especialmente en aquellos pacientes con mayor riesgo cardiovascular...



Tasa acumulada de IM, ictus y fallecimiento por causas CV del 13,3 % y 18,3 % a los 6 y 12 meses, respectivamente.

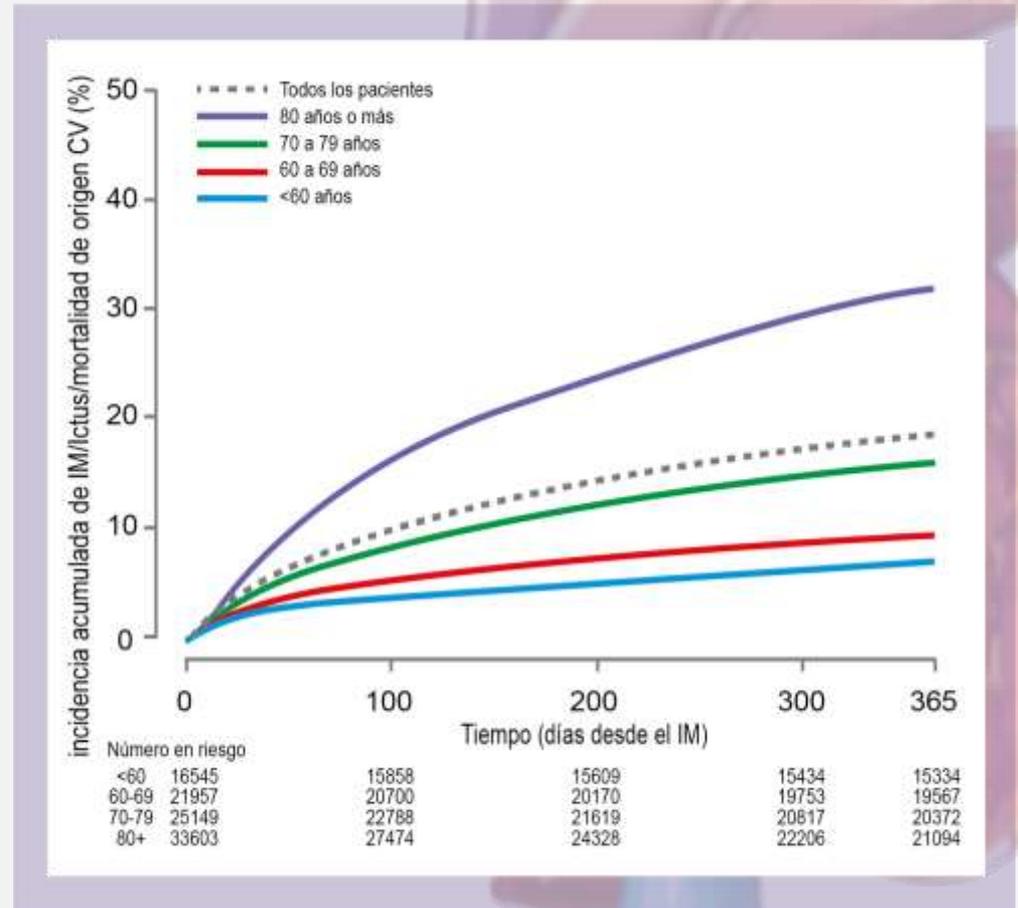


Figura 1. Estimación de Kaplan-Meier del riesgo de MACE (infarto de miocardio, ictus isquémico o muerte cardiovascular) durante los primeros 365 días posteriores al infarto de miocardio índice, estratificado por edad)

Elección del tratamiento

...y que el riesgo instantáneo de volver experimentar un evento CV es muy elevado en el momento del alta por SCA ($\approx 40,9\%$ de riesgo anualizado).

Journal of the American Heart Association

ORIGINAL RESEARCH

Event Rates and Risk Factors for Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in a Contemporary Post Acute Coronary Syndrome Population Representing 239 234 Patients During 2005 to 2018 in the United States

Dylan L. Stein MD, MSc; Han Khan PhD; Katherine Andrade MPH; Alexander Koumas BSc; Robert F. Gupta MD, SM

El riesgo instantáneo (anualizado) de sufrir MACE a 0, 1 y 3 años fue de 40,9%, 6,7% y 6,4%, respectivamente (≈ 6 veces mayor inmediatamente después del alta en comparación con el período de 1 año o más después de la hospitalización).

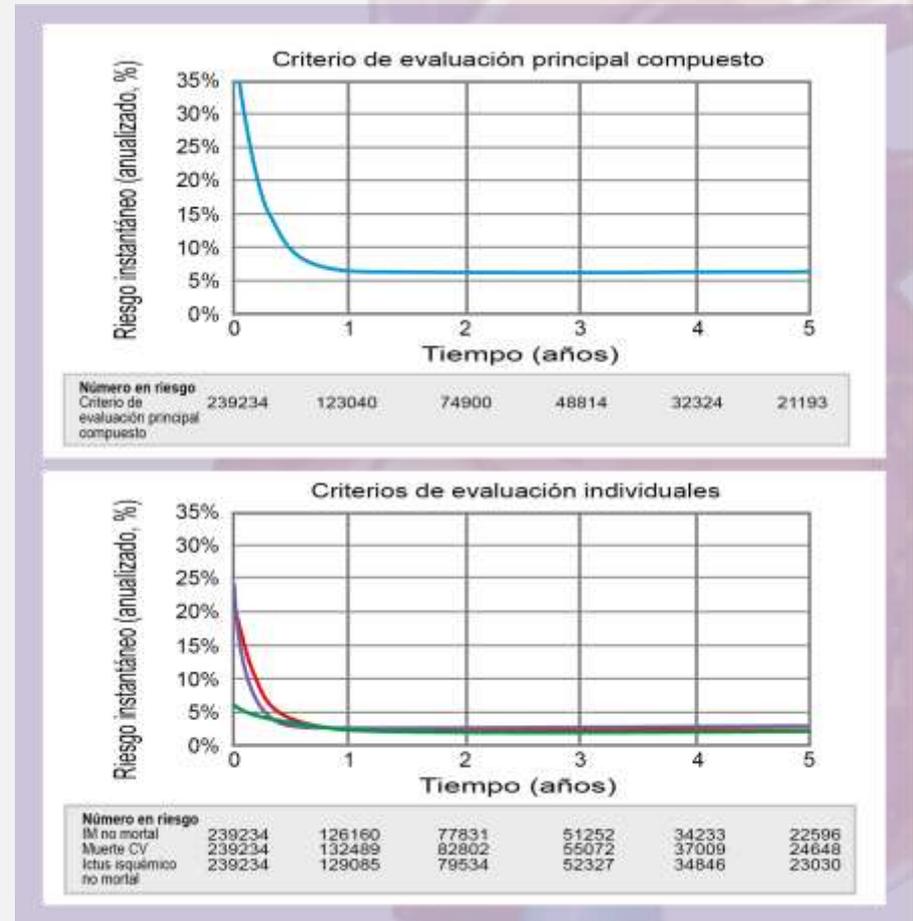


Figura 2. Tasa de riesgo instantáneo a lo largo del tiempo para la variable principal combinada (MACE: IM no fatal, ictus isquémico no fatal o muerte CV) e individuales.

Elección del tratamiento

- ❖ En este contexto, se decidió el inicio de forma precoz con **iPCSK9** añadiéndose al tratamiento hipolipemiante alirocumab subcutáneo (150 mg sc cada 15 días) para conseguir una reducción extrema (85%) de colesterol LDL.

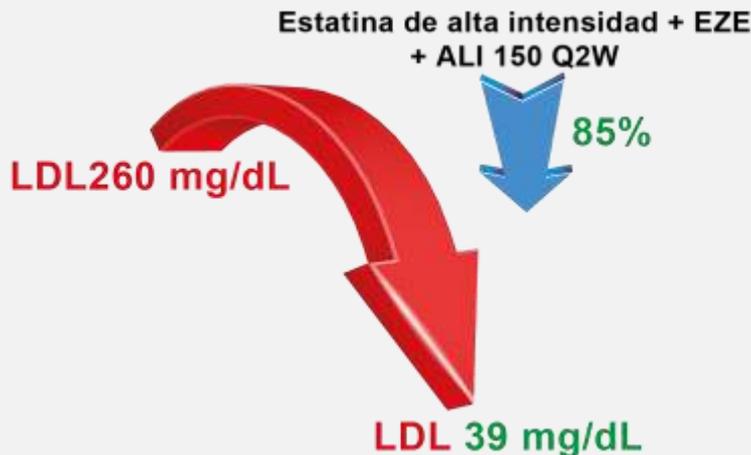


Tabla3: Clasificación de la terapia hipolipemiante según su eficacia terapéutica para reducir el c-LDL

Intensidad de reducción de c-LDL	Alternativas terapéuticas
Reducción extrema (76-85%)	Tratamiento hipolipemiante máximo de base más inhibidores de PCSK 9*: <ul style="list-style-type: none"> • Evolocumab 140 mg (~85%) • Alirocumab 75 mg (~76%) • Alirocumab 150 mg (~85%)
Reducción muy elevada (60-75%)	Estatinas potentes + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 40-80 mg+ ezetimiba 10 mg • Rosuvastatina 10-40 mg+ ezetimiba 10 mg
Reducción elevada (50-59%)	<ul style="list-style-type: none"> • Estatina alta potencia: • Atorvastatina 40-80 mg • Rosuvastatina 20-40 mg Estatina potencia intermedia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatina 20-40 mg + ezetimiba 10 mg • Pravastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg • Lovastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg • Fluvastatina 80 mg+ ezetimiba 10 mg • Pitavastatina 2-4 mg+ ezetimiba 10 mg • Atorvastatina 10-20 mg+ ezetimiba 10 mg • Rosuvastatina 5 mg + ezetimiba 10 mg
Reducción moderada (30-49%)	Estatina de potencia intermedia: <ul style="list-style-type: none"> • Atorvastatina 10-20 mg • Rosuvastatina 5-10 mg • Simvastatina 20-40 mg • Pravastatina 40 mg • Lovastatina 40 mg • Pitavastatina 2-4 mg • Fluvastatina XL 80 mg Estatina baja potencia + ezetimiba: <ul style="list-style-type: none"> • Simvastatina 10 mg+ ezetimiba 10 mg • Pravastatina 20 mg+ ezetimiba 10 mg • Lovastatina 20 mg + ezetimiba 10 mg • Fluvastatina 40 mg+ ezetimiba 10 mg • Pitavastatina 1 mg+ ezetimiba 10 mg

c-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad

- ❖ SCASEST inferoposterior Killip I. GRACE 98. Enfermedad de 2 vasos tratada con ICP. FEVI normal.
- ❖ Hipercolesterolemia familiar heterocigota en tratamiento con **iPCSK9** de forma precoz.

Resultados lipídicos: Control a las 4-6 semanas tras instauración del tratamiento (Consenso SEC)

SUERO/PLASMA, BIOQUÍMICA	
Glucosa	
Creatinina	
Filtrado Glomerular (CKD-EPI)	
Ac. Úrico	
Colesterol Total	
Triglicéridos	
Colesterol-HDL	
Colesterol LDL (Calculado)	40,0
Proteínas totales	7,4
Albumina	4,7
Bilirrubina total	<1,2
Bilirrubina conjugada (directa)	
GPT (ALT)	49
GGT	19,0
Fosfata Alcalina	73,0

Colesterol Total 103 mg/dL

c-LDL 40 mg/dL

c-HDL 44 mg/dL

Triglicéridos 95 mg/dL

Con la instauración directa de triple terapia hipolipemiente (estatina de alta intensidad + EZE + aliocumab 150 Q2W), conseguimos llevar al paciente a objetivo de forma muy precoz

Discusión

- ❖ En el estudio ODYSSEY OUTCOMES se documentó una relación entre la progresiva disminución de los niveles de c-LDL y una reducción adicional en las tasas de eventos CV mayores, sin un incremento en los efectos secundarios. Estas observaciones implican el beneficio de una mayor reducción en las concentraciones de c-LDL a las ya observadas con estatinas y ezetimiba.

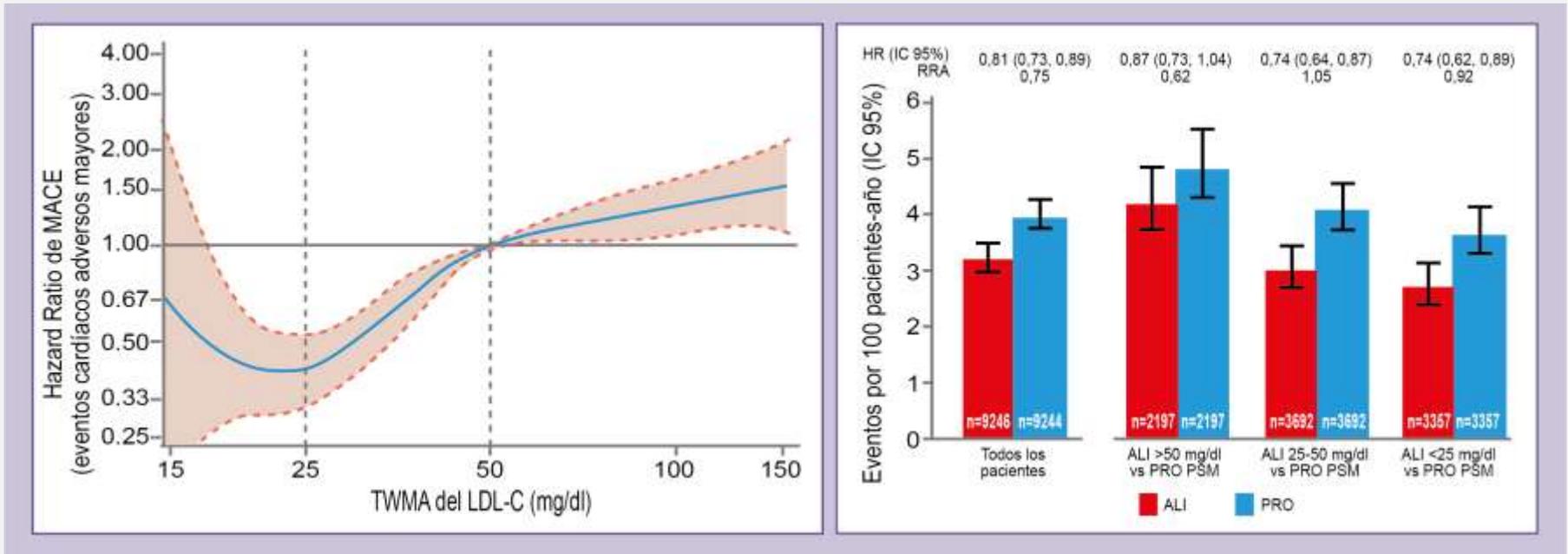


Figura 4. Análisis spline del c-LDL TWMA continuo en el grupo de alirocumab.
TWMA: Promedio móvil ponderado en el tiempo

Figura 5. Tasas de incidencia de MACE después del mes 4 según rangos de c-LDL alcanzados en el mes 4 en el grupo de alirocumab y en pacientes emparejados por propensity-score del grupo de placebo

Discusión

- ❖ Además, en pacientes tras un síndrome coronario agudo, la reducción de MACE fue especialmente significativa en paciente con LDL más elevado (LDL>100 mg/mL).

Criterio de valoración, n (%)	Alirocumab (N=2814)	Placebo (N=2815)	Reducción absoluta del riesgo (%)	HR (IC del 95%)
MACE (eventos cardíacos adversos mayores)	324 (11.5)	420 (14.9)	3.4	0.76 (0.65, 0.87)
Muerte por enfermedad coronaria	69 (2.5)	96 (3.4)	1.0	0.72 (0.53, 0.98)
Muerte cardiovascular	81 (2.9)	117 (4.2)	1.3	0.69 (0.52, 0.92)
Muerte por cualquier causa	114 (4.1)	161 (5.7)	1.7	0.71 (0.56, 0.90)

Figura 4. Resultados de MACE y variables secundarias en pacientes con LDL>100 mg/mL de Odyssey Outcomes.

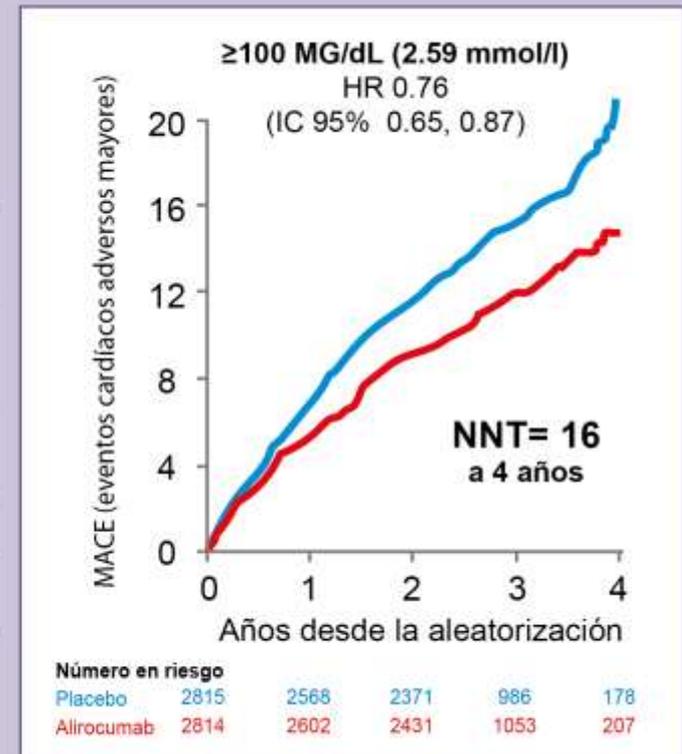


Figura 6. Incidencia acumulada de MACE en pacientes con LDL>100 mg/mL en Odyssey Outcomes.

Discusión

- ❖ Ante la imposibilidad de conseguir objetivos previstos, se decidió el inicio de forma precoz e intensiva conjuntamente al tratamiento estándar de manera hospitalaria con **iPCSK9** (las guías de dislipemias de 2019, ya sugerían la posibilidad de inicio de iPCSK9 en pacientes con síndrome coronario agudo durante la hospitalización del evento coronario).

Terapia hipolipemiente en pacientes con SCA

En los pacientes que presentan SCA y unos niveles de c-LDL fuera de objetivo a pesar de ya estar recibiendo la dosis máxima tolerada de estatinas y ezetimiba, debería considerarse añadir un inhibidor PCSK9 precozmente tras el evento (si es posible, durante la hospitalización por el SCA).

Estrategias farmacológicas para reducir el c-LDL

Esta sección sobre las estrategias farmacológicas para reducir el c-LDL subraya el concepto de que la reducción absoluta del c-LDL (determinada por los niveles de c-LDL pre-tratamiento y la eficacia de las medicaciones en la reducción del c-LDL) determina la reducción del riesgo relativo, que a su vez (dependiendo del riesgo CV basal) define la reducción absoluta del riesgo CV asociada para cada paciente individual.

Clasificación del riesgo en los pacientes con hipercolesterolemia familiar (HF)

Los pacientes con HF y aterosclerosis, o con otro factor de riesgo mayor, se clasifican como de riesgo muy alto, mientras que los que no presentan aterosclerosis y carecen de otros factores de riesgo se clasifican como de alto riesgo. Los objetivos de tratamiento recomendados se definen en consecuencia.

Estrategias para controlar el colesterol plasmático

Puede proponerse el siguiente esquema:

- Evaluar el riesgo CV total del paciente.
- Determinar los objetivos de tratamiento (dependiendo del riesgo actual).
- Involucrar al paciente en las decisiones sobre el tratamiento del riesgo CV.
- Elegir una pauta de estatinas y, en caso necesario, añadir otros tratamientos (p. ej., ezetimiba o inhibidores de PCSK9) que puedan conseguir los objetivos terapéuticos (en valores porcentuales y absolutos).

Tratamiento de los pacientes heterocigotos para la HF

En los pacientes con HF de riesgo muy alto se recomienda el tratamiento con un inhibidor de PCSK9 si no se consigue el objetivo terapéutico con la dosis máxima tolerada de estatinas más ezetimiba.

Tratamiento hipolipemiente en pacientes con SCA

Si no se consigue el objetivo de c-LDL al cabo de 4-6 semanas pese a emplear la dosis máxima tolerada de estatinas más ezetimiba, se recomienda añadir un inhibidor de PCSK9.

Aunque en muchos pacientes se alcanzan los objetivos de c-LDL con un fármaco en monoterapia, una proporción significativa de pacientes de alto riesgo o que presentan niveles de c-LDL muy elevados necesitan tratamiento adicional. En este caso, es razonable utilizar una terapia de combinación. En los pacientes de muy alto riesgo y en los de riesgo persistentemente alto a pesar de recibir una estatina a la dosis máxima tolerada, se recomienda la combinación con ezetimiba y, si todavía no se alcanza el objetivo, la recomendación es añadir un inhibidor PCSK9. Hay que tener en cuenta que también es factible añadir un inhibidor PCSK9 directamente a una estatina.

Conclusiones

- ❖ Según el caso clínico presentado, en muchos casos de Hipercolesterolemia familiar, **los fármacos disponibles son insuficientes** para conseguir un control adecuado de LDL¹.
- ❖ La eficacia de **alirocumab** ha sido estudiada en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo reciente con niveles de LDL superiores a objetivo a pesar de tratamientos intensivos con estatinas y otros hipolipemiantes².
- ❖ En pacientes de alto riesgo tras un síndrome coronario agudo la asociación de **iPCSK9** permite la consecución de objetivos de LDL de forma precoz y segura².

Comprometidos con la salud cardiovascular

•
Gracias
•

sanofi