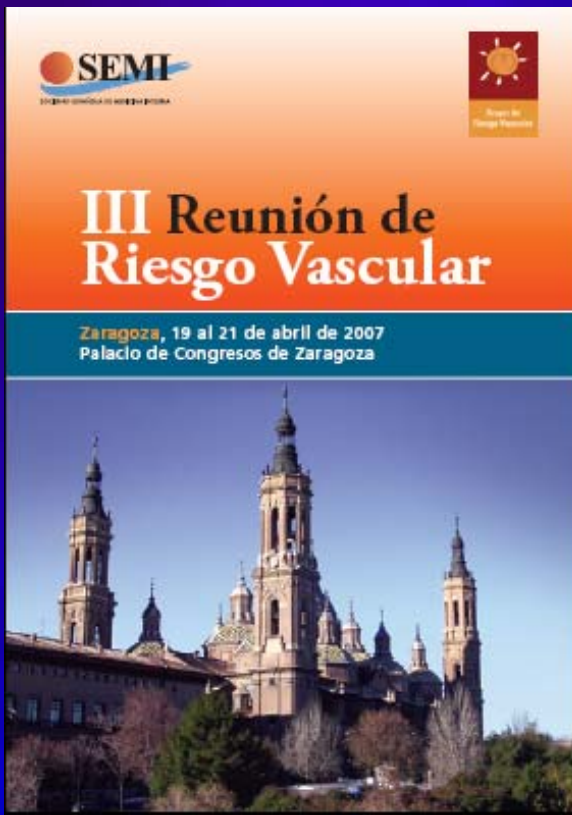




# Qué hay de nuevo: Lípidos



Francisco Pérez Jiménez.

Unidad de Lípidos y

Arteriosclerosis.

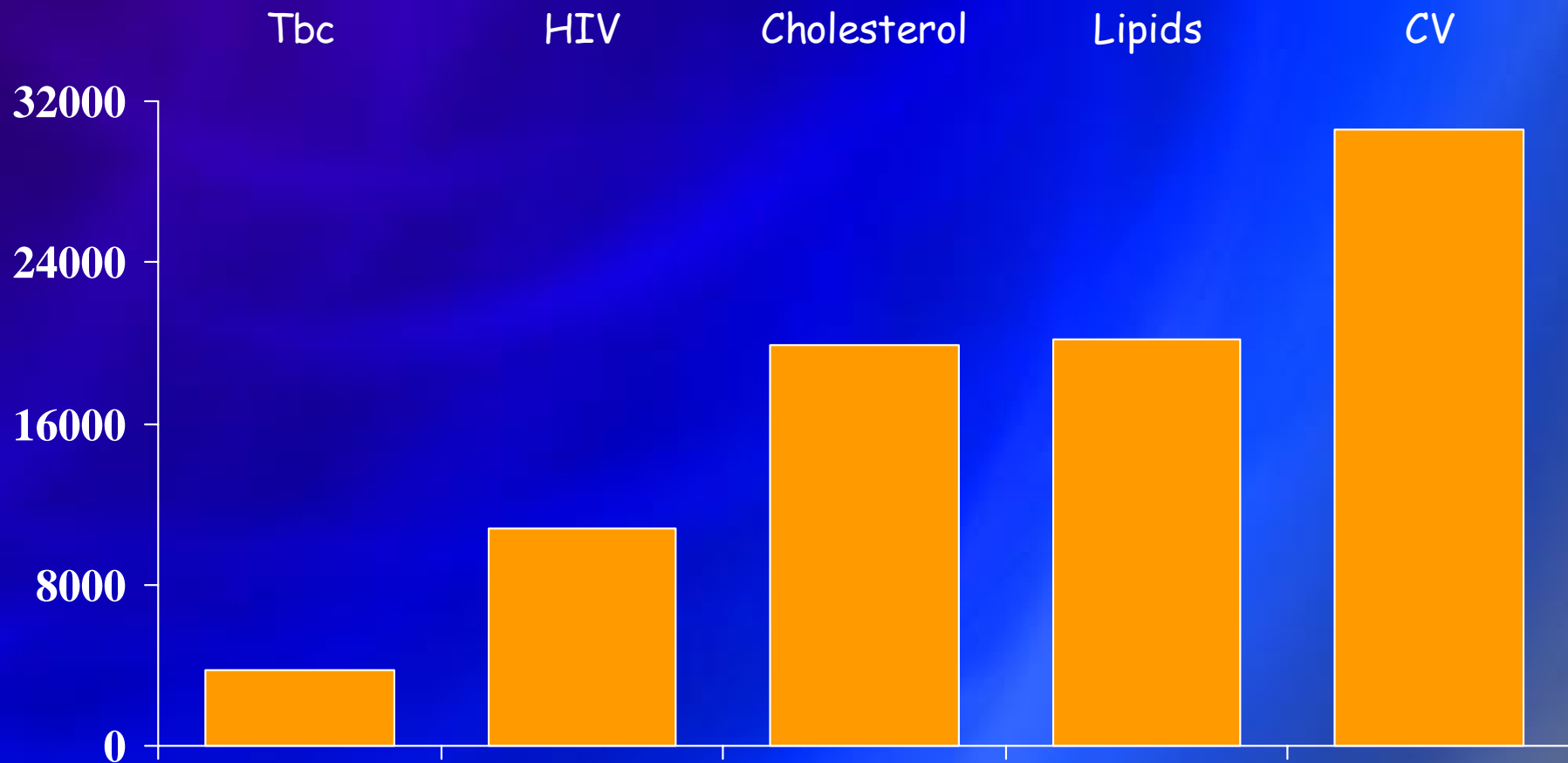
Hospital Universitario Reina

Sofía

Universidad de Córdoba

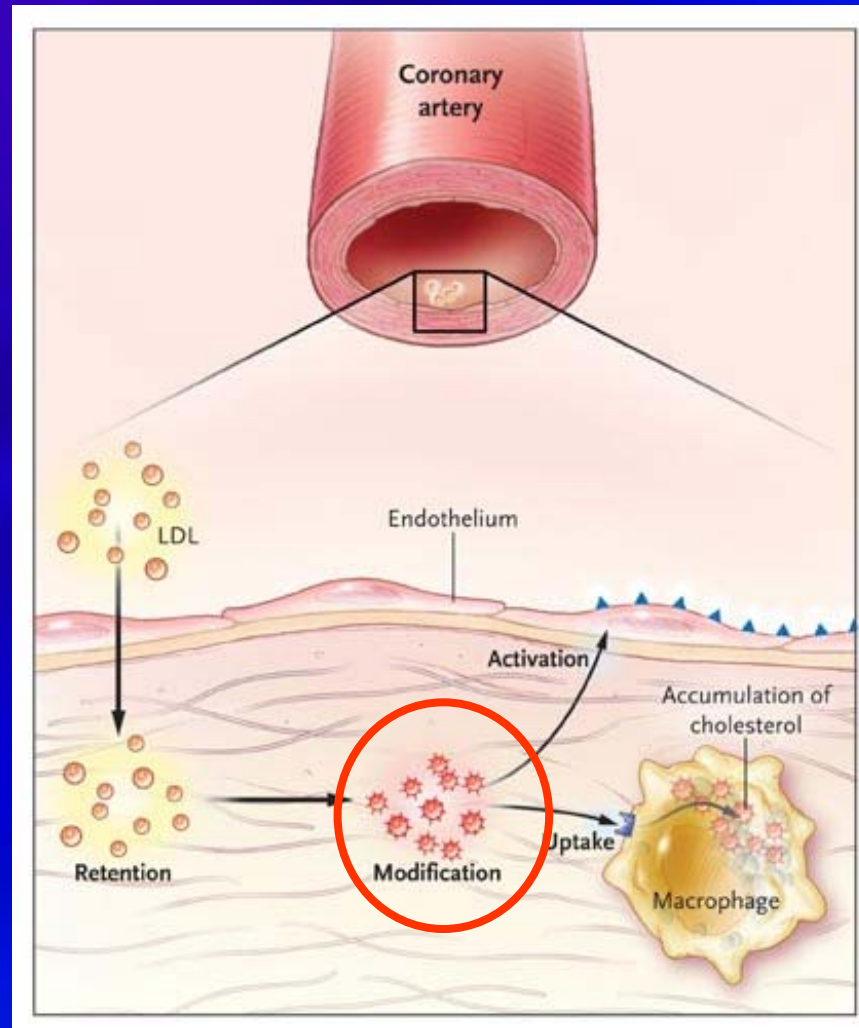


# Muchas publicaciones: Pubmed, en los últimos 12 meses





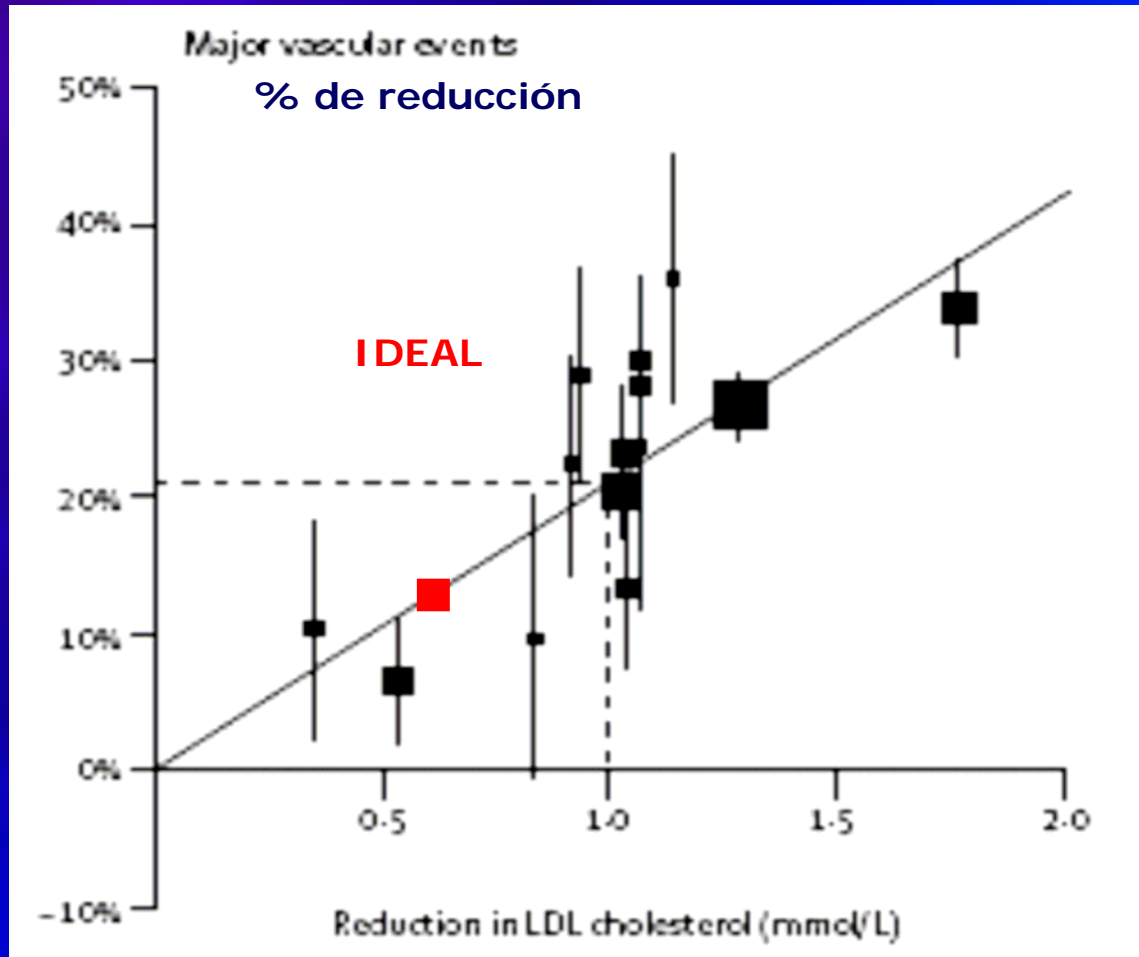
# Hechos conocidos que hay que recordar El colesterol LDL es más que un factor de riesgo





# Existen procedimientos eficaces para reducir el colesterol

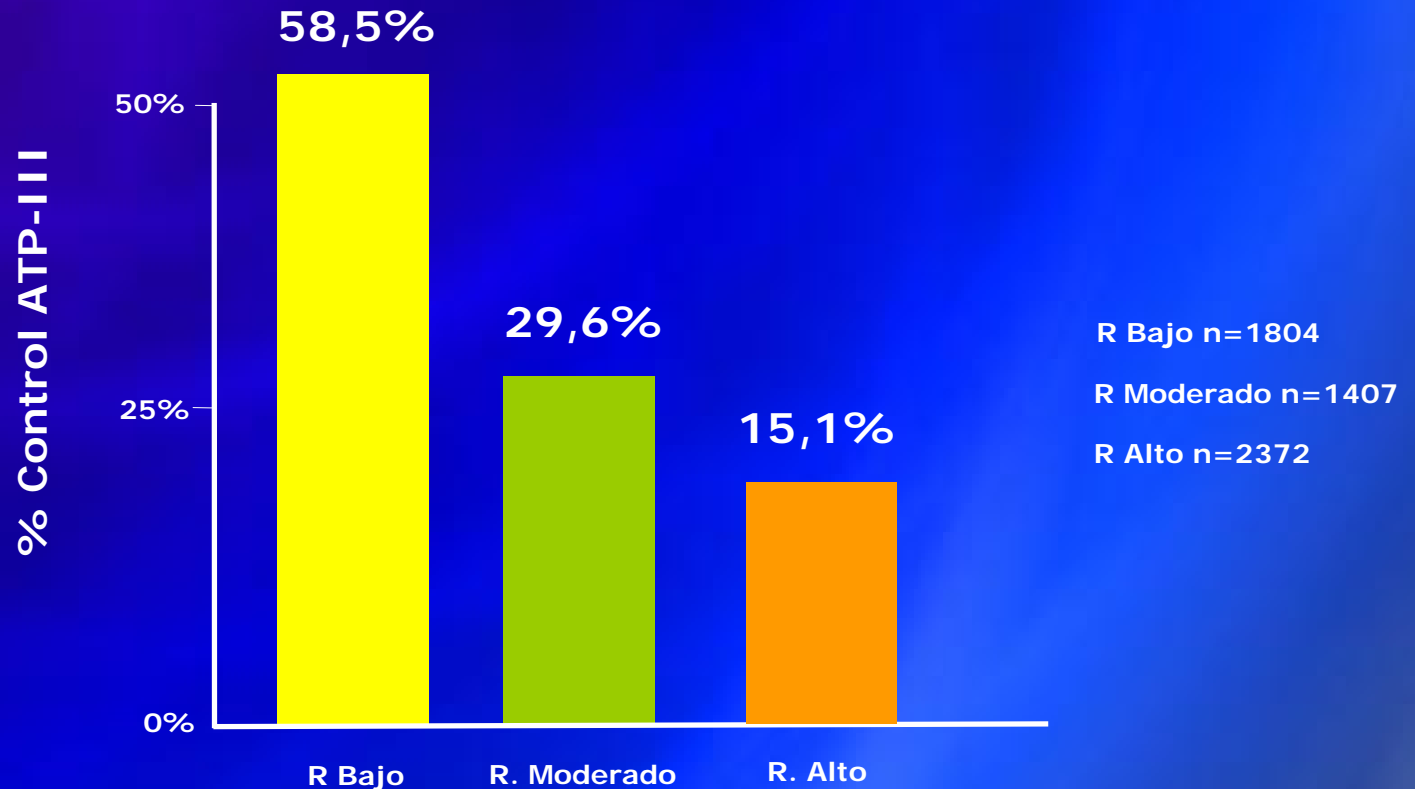
## Metaanálisis de 14 ensayos. Lancet 2005; 366:1267



90 056 personas. Se observa una reducción del 23% riesgo, por cada mmol (38 mg) de descenso de LDL.



# El tratamiento de la hipercolesterolemia es un fracaso del sistema sanitario



**Estudio HISPALIPID. Control en consultas ATP-III**



# Del que no están exentos los pacientes

## Discontinuation of Lipid Modifying Drugs Among Commercially Insured United States Patients in Recent Clinical Practice

Sachin J. Kamal-Bahl, PhD<sup>a,\*</sup>, Thomas Burke, PhD<sup>c</sup>, Douglas Watson, PhD<sup>b</sup>,  
and Chuck Wentworth, MS<sup>d</sup>

Mas fidelidad a  
estatinas y ezetimiba

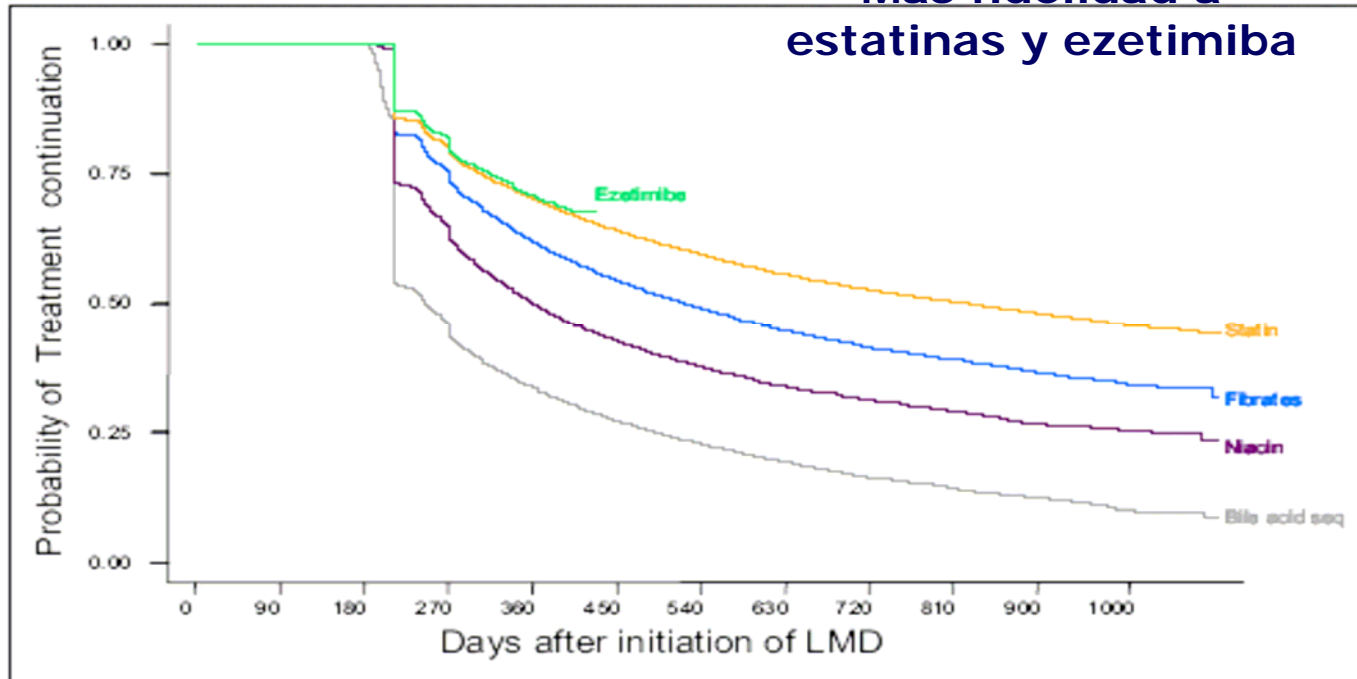


Figure 1. Estimation of probability of continuation of LMD therapy by class over time.

Am J Cardiol 2007; 99: 530-534: base de datos en que se controlaba si los pacientes retiraban la medicación de la farmacia para continuar su tratamiento



**¿Son las guías del colesterol un  
instrumento adecuado para  
corregir la situación?**



# Un pequeño ejemplo de las guías



Fig. 4 Ten-year risk of fatal cardiovascular disease in populations at low cardiovascular disease and HDL cholesterol ratio.

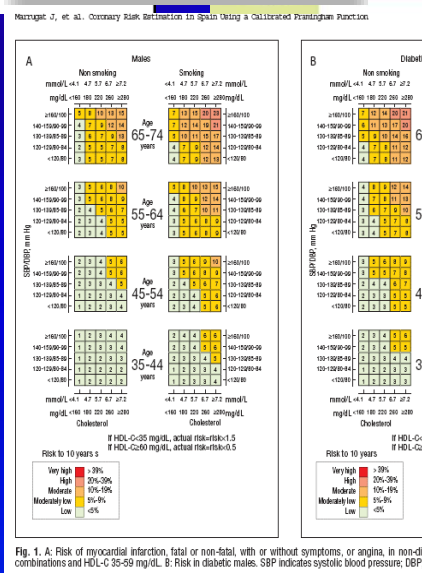


Fig. 1. A: Risk of myocardial infarction, fatal or non-fatal, with or without symptoms, or angina, in non-diabetic and HDL-C 35-59 mg/dL. B: Risk in diabetic males. SBP indicates systolic blood pressure, HDL-C, low-density lipoprotein cholesterol.

Tabla clásica de predicción del riesgo coronario del estudio de Framingham

Mujeres (pts)	Puntos	Hombres (pts)	Puntos	LDL (mg/dl)	Puntos	Colectero (mg/dl)	Puntos	PPS (mmHg)	Puntos	Otros factores	Puntos
30	+12	39	-2	25-26	7	139-151	-3	98-104	-2	Tabaquismo	4
31	-11	31	-1	27-29	6	152-156	-2	105-112	-1	Diabetes Var	3
32	-9	32-33	0	30-32	5	167-192	-1	112-120	0	Diabetes Muj	5
33	-8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1	Hipertrofia VI	9
34	-5	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-138	2		
35	-5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-148	3		
36	-4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4		
37	-3	40-41	5	47-50	0	263-285	4	151-172	5		
38	-2	42-43	6	51-55	-1	289-315	5	175-185	6		
39	-1	44-45	7	56-60	-2	316-330	6				
40	0	46-47	8	61-66	-3						
41	1	48-49	9	67-72	-4						
42-43	2	50-51	10	74-80	-5						
44	3	52-54	11	81-87	-6						
45-46	4	55-56	12	88-96	7						
47-48	5	57-59	13								
49-50	6	60-61	14								
51-52	7	62-64	15								
53-55	8	65-67	16								
56-60	9	68-70	17								
61-67	10	71-72	18								
68-74	11	74	19								

¿Cuántos y riesgo coronario a los 10 años

LDL/Respo	Puntos/Respo	Puntos/Respo	Puntos/Respo	Puntos/Respo	Puntos/Respo	Puntos/Respo
≤11<2	9/5	14/9	18/14	22/21	26/23	30/33
2-4/2	10-18/6	15/9	19/16	23/20	27/21	31/40
5-6/3	12/7	16/12	20/18	24/25	28/33	32/42
7-8/4	13/8	17/13	21/19	25/27	29/36	





# La confusión basada en la heterogeneidad de las guías. Eur H J 2005; 26:224

Mujer con CT 250 mg, HDL 38 mg, TA 142/90.

Table 6 Risk assessment and treatment guidance

Guidelines	Risk	Treatment/lipid goal
Europe <sup>12</sup>	10 year fatal CVD risk: 8%	<u>Lifestyle advice: TC &lt; 5 mmol/L (190 mg/dL)</u>
New Zealand <sup>15</sup> NCEP ATP III <sup>11,13</sup>	5 year CVD risk: 10-15% 10 year CHD risk: > 30%	<u>Lifestyle advice No lipid goal</u> <u>Lifestyle advice + drug therapy:</u> TC < 200 mg/dL (5.2 mmol/L) LDL-C < 100 mg/dL (2.6 mmol/L), and ≥ 30-40% reduction

El ATP III considera LDL y las Europeas CT y HDL.



# Se siguen acumulando evidencias de la necesidad de ser inmediato en el tratamiento. Metanálisis en SCA

Table 3. Pooled Hazard Ratios (HRs) for Subgroups Over 24 Months

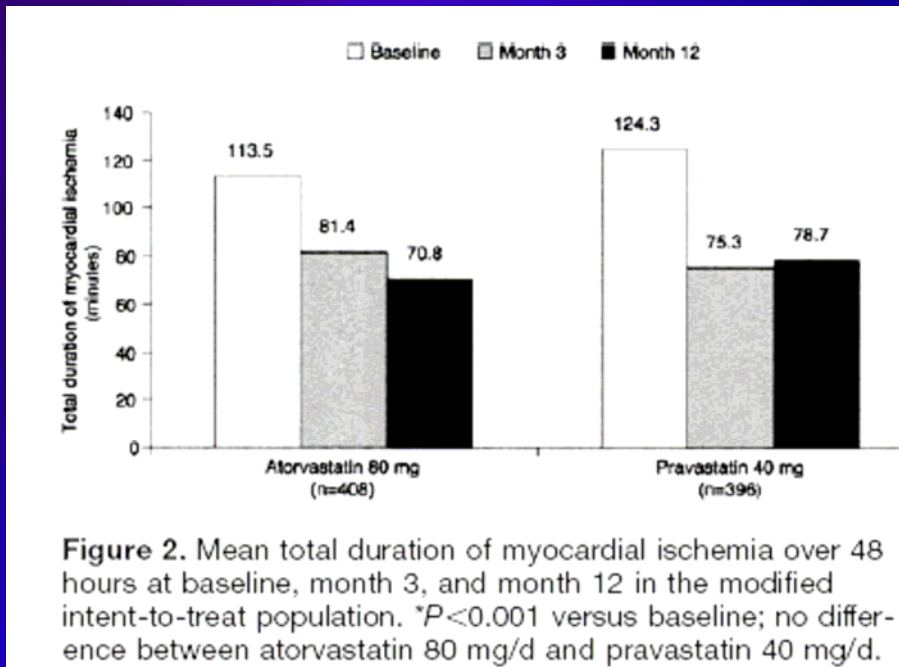
Time, mo	HR (95% CI)		
	Myocardial Infarction	Ischemia	Cardiovascular Death
1	1.07 (0.94-1.21)	0.81 (0.69-0.94)	0.83 (0.58-1.18)
4	0.90 (0.56-1.44)	0.92 (0.49-1.70)	0.82 (0.49-1.36)
6	0.53 (0.22-1.26)	<u>0.50 (0.44-0.58)</u>	0.69 (0.07-6.80)
12	1.79 (1.08-2.96)	0.52 (0.12-2.31)	0.64 (0.24-1.72)
24	<u>0.43 (0.24-0.78)</u>	0.70 (0.51-0.97)	<u>0.74 (0.63-0.86)</u>
Pooled HR	0.89 (0.60-1.33)	0.68 (0.50-0.92)	0.76 (0.66-0.87)

¿Existe un umbral temporal de beneficio?

E Hulten. Arch Intern Med 2006, 166: 1814.

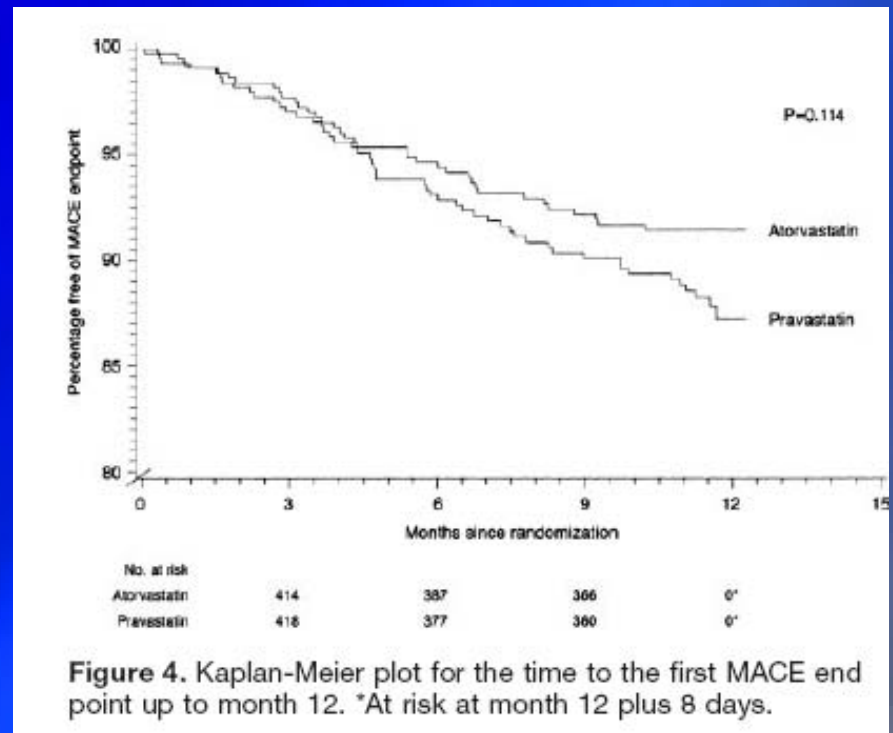


# Y enérgico, incluso en ancianos. Estudio SAGE: 893 enfermos coronarios estables, con 65-85 años.



La isquemia inducida por el esfuerzo mejoró con cualquier tratamiento, pero la mortalidad total y episodios CV los redujo más el tratamiento intensivo (40 prava/80 ATV).

Intensive statin therapy offers extra heart benefits. *Circulation* 2007; 115: 700-707. Estudio SAGE, en 893 coronarios ancianos





Racionalizar el tratamiento puede ayudar a ser más eficaces: Ventajas de definir previamente la dosis.

Atherosclerosis, Martineau P. 2007; 191:135

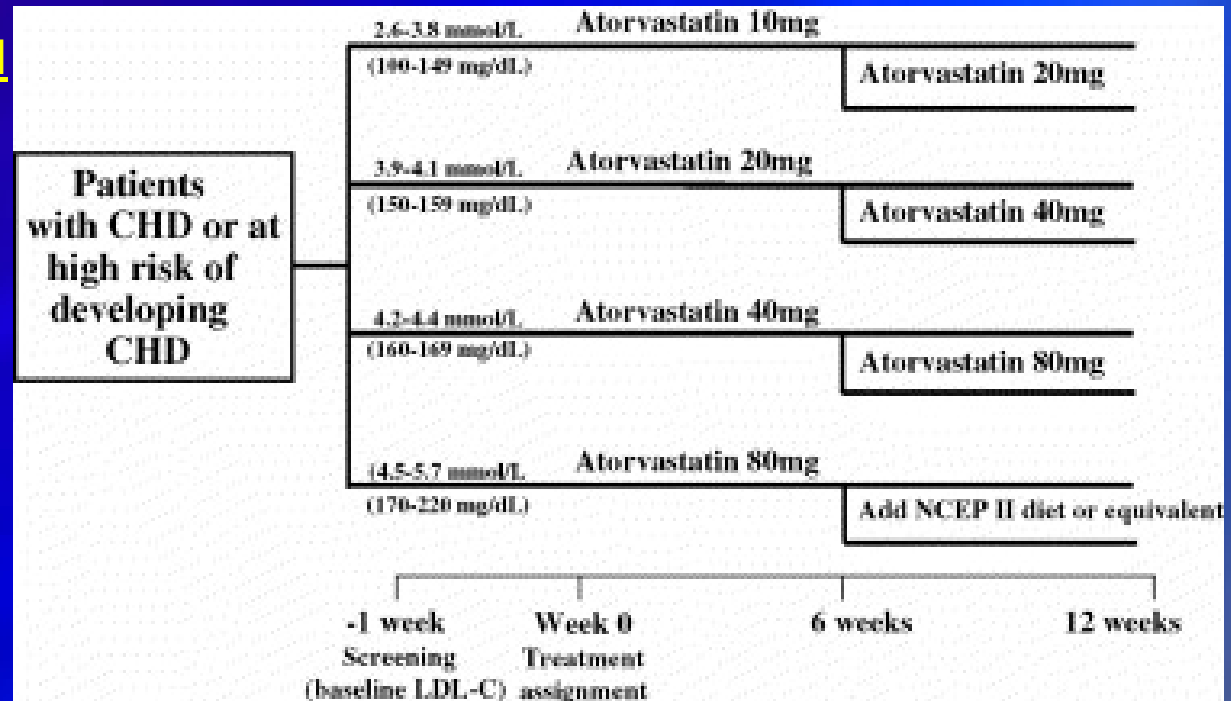
LDL basal    Dosis inicial

100-149 mg    10 mg

150-159 mg    20 mg

160-169 mg    40 mg

170-220 mg    80 mg

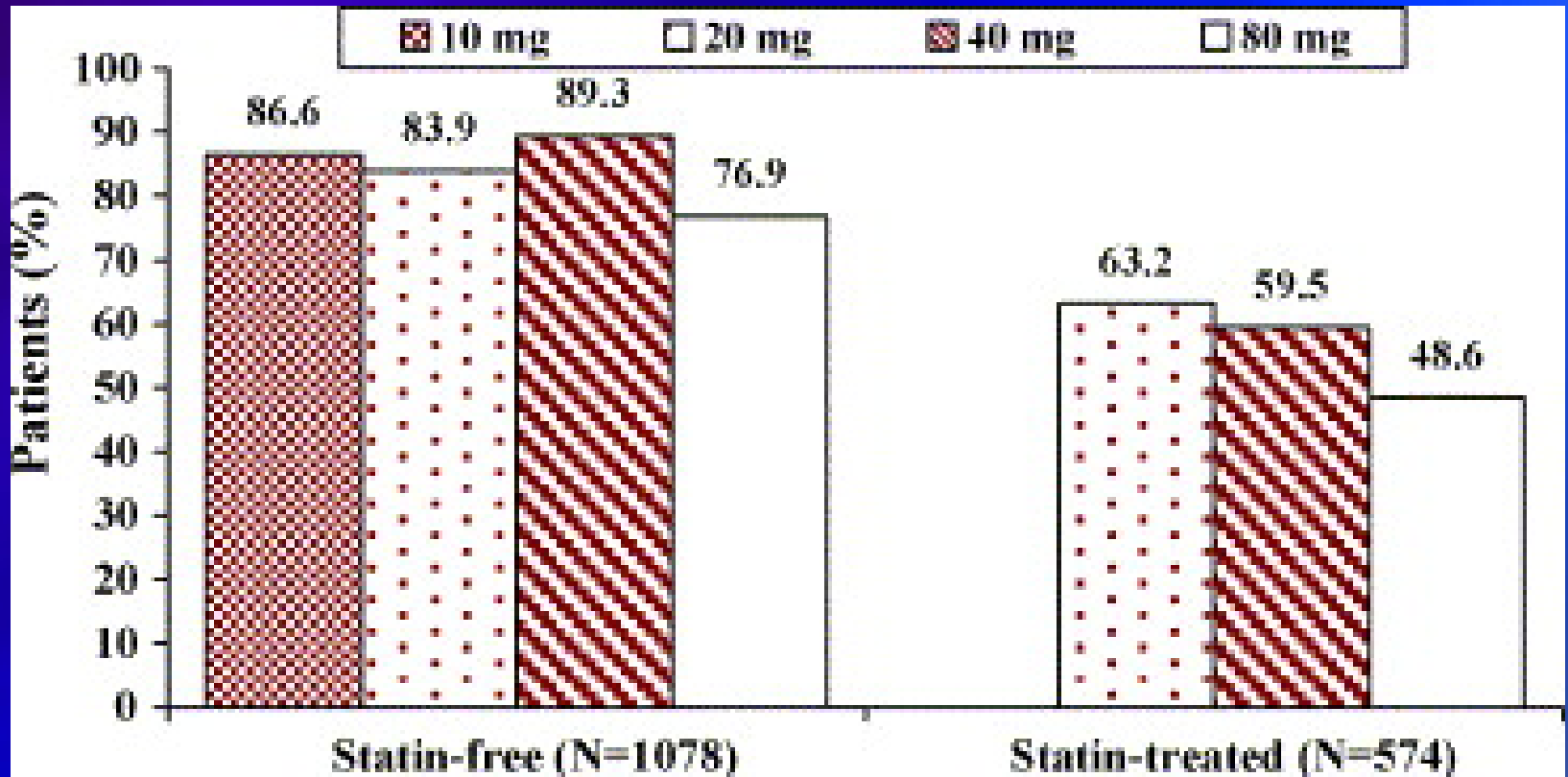


A los pacientes sin tto previo se les inició atorvastatina según LDL basal. A los que tenían tratamiento, sin buen control, se les duplicó la dosis



# Individualización de la dosis a utilizar

## Atherosclerosis, Martineau P. 2007; 191:135



Porcentaje que alcanzaron objetivos de LDL-C (100 mg/dL) comenzando tratamiento con protocolo (Statin-free) o doblando la dosis previa (Statin-treated). Seguimiento 12 semanas



## **Las guías señalan conductas fundamentales: identificación y definición del riesgo global**

- 1.- Resaltan la importancia de detectar pacientes en riesgo, susceptibles de tratamiento.**
- 2.- Proporcionan un método para calcular el riesgo global**
- 3.- Prestan atención a la presencia de múltiples factores de riesgo en el cálculo global**



# Su mayor limitación

Sensibilidad  $\leq 50\%$  y bajo poder predictivo para para identificar personas que el futuro van a tener en un episodio cardiovascular



No es un instrumento de alta precisión



**Utilidad en prevención primaria, teniendo en cuenta:**

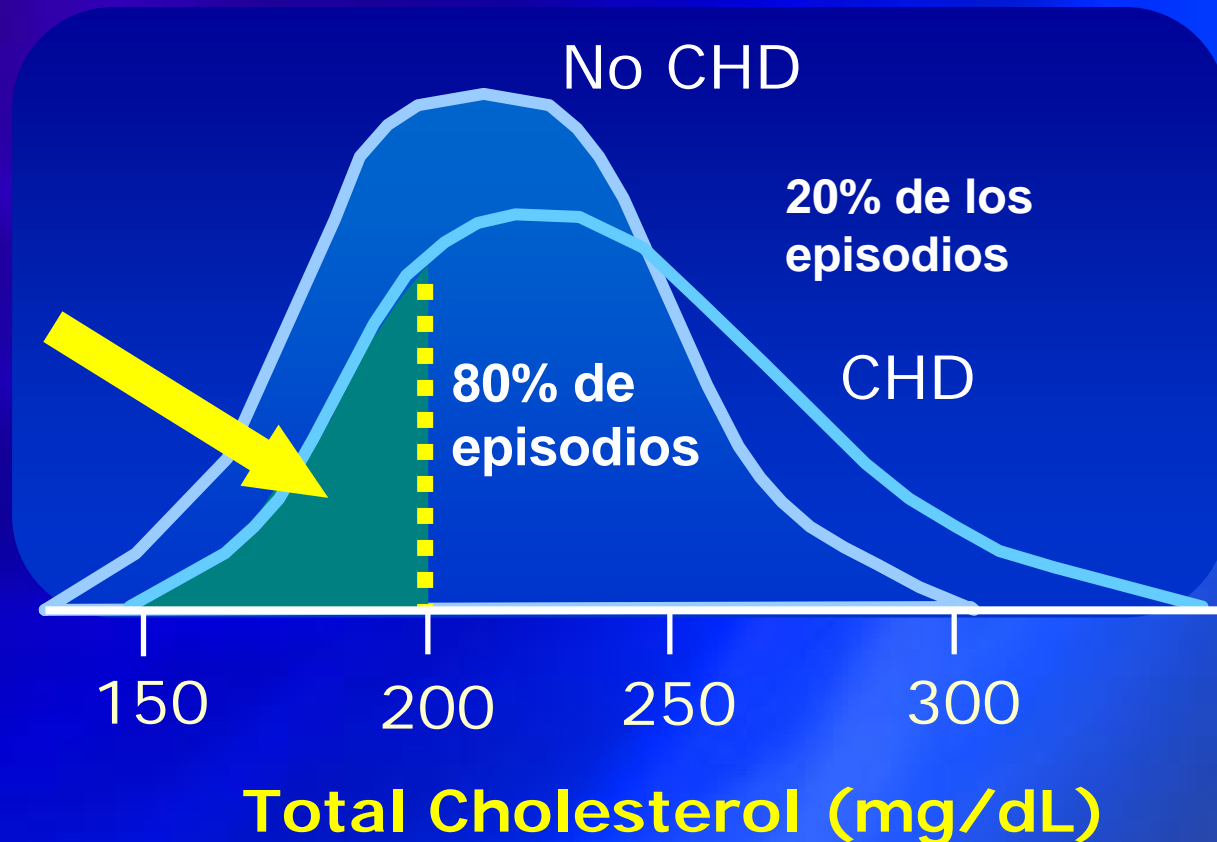
- no sustituye el juicio clínico
- que se contemplen las excepciones y precauciones en su aplicación.



# Total Cholesterol Distribution: CHD vs Non-CHD Population

Framingham Heart Study—26-Year Follow-up

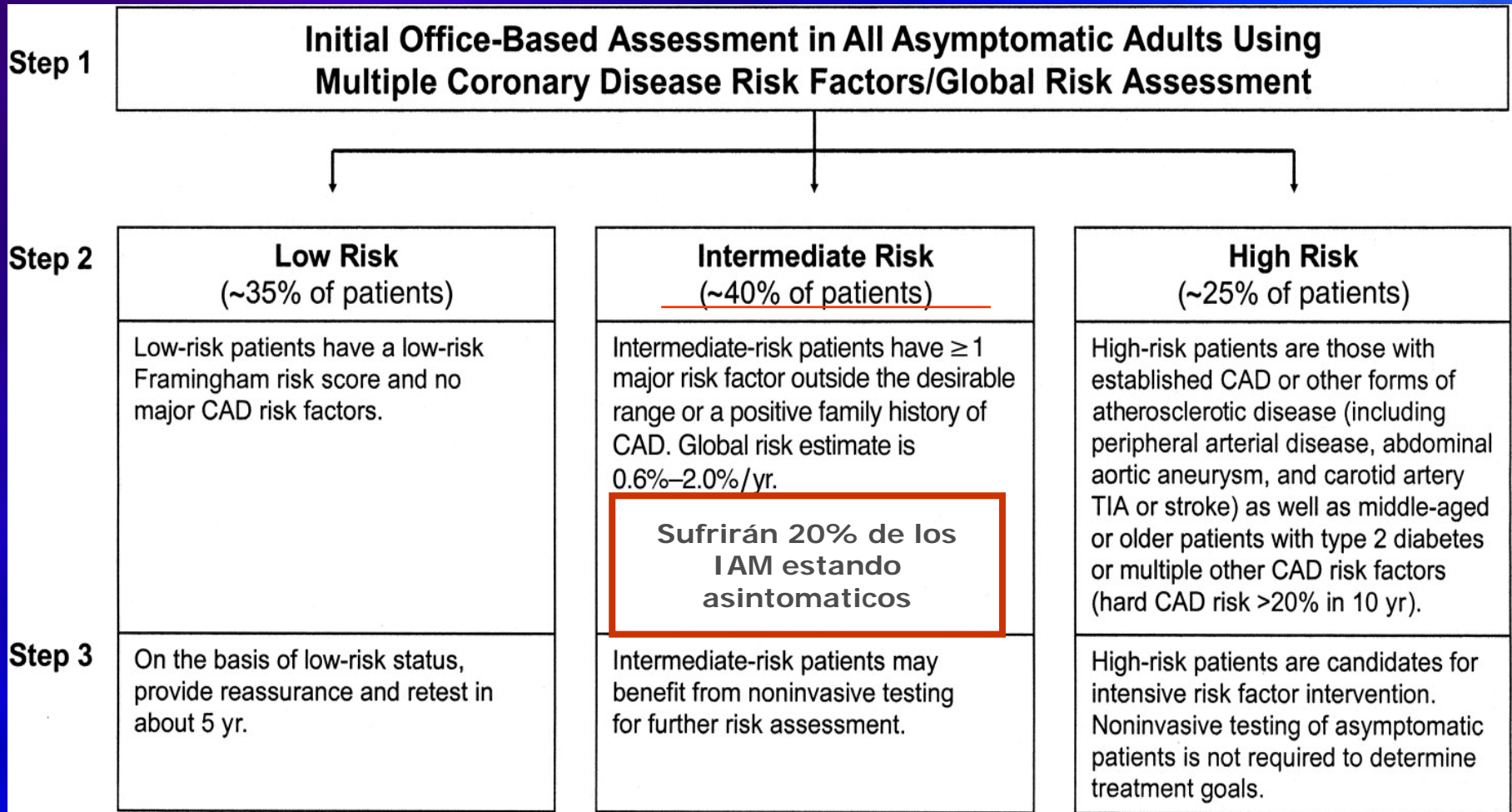
35% of CHD Occurs in People with TC < 200 mg/dL







# Un problema mal resuelto comienza a tener respuesta: El manejo de pacientes de riesgo intermedio. P Greeland. Circulation 2001; 104:1863.



Clasificación de los adultos asintomáticos de >20 años,  
que sufrirán el 25% de los infartos



# Recalificación del riesgo intermedio sobre un concepto controvertido

**REYNOLDS RISK SCORE** 24558 mujeres.  
Calculating Heart & Stroke Risk for Women

Home Calculator FAQ

Age Years

Do you currently smoke?

Systolic Blood Pressure (SBP) mm/Hg

Total Cholesterol mg/DL

HDL or "Good" Cholesterol mg/DL

High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) mg/L

Did your Mother or Father have a heart attack before age 60 ? Yes No

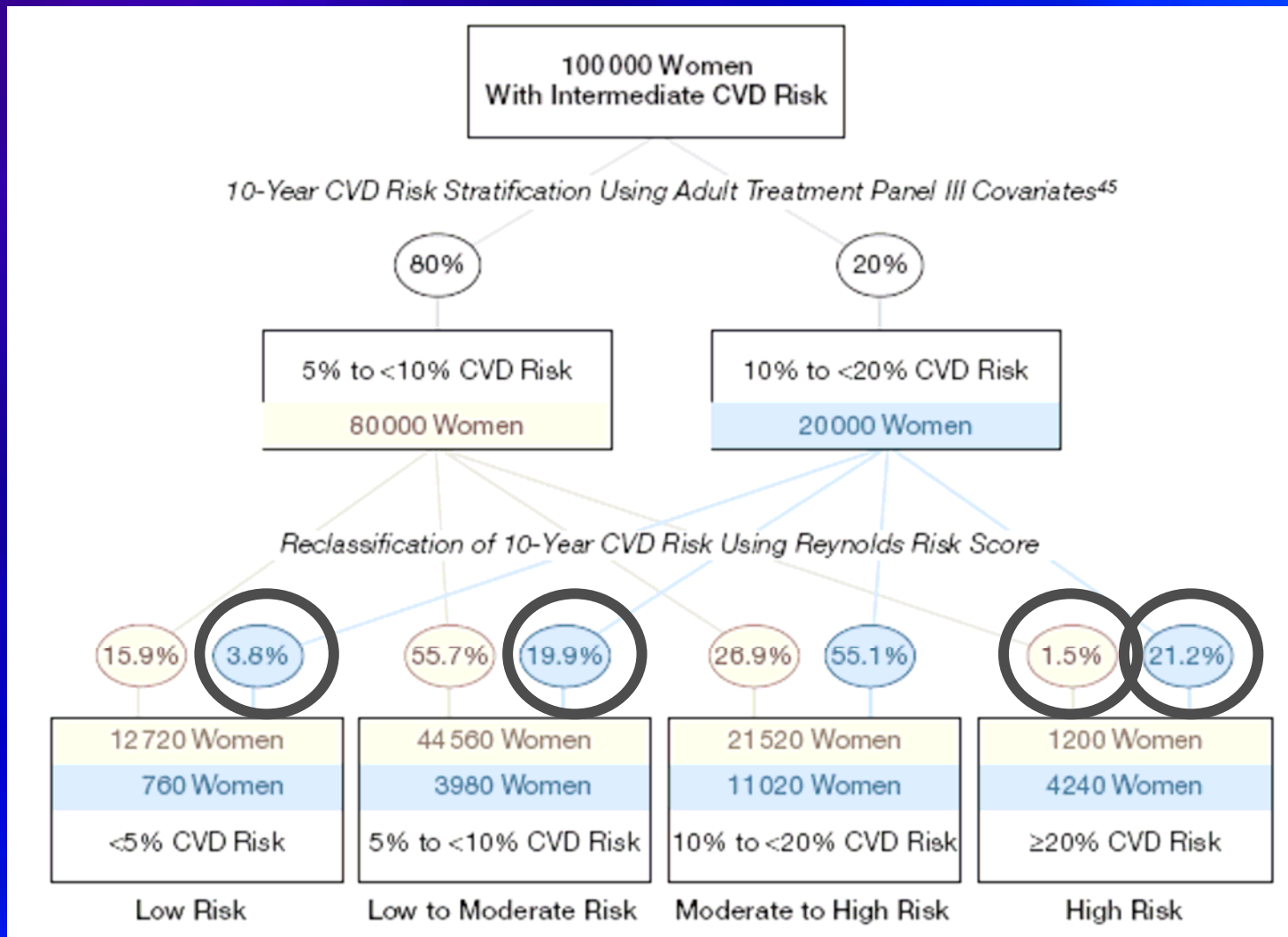
Un modelo de recalcular el riesgo intermedio.

Ridker, JAMA 2007; 297:611.



# Recalculando riesgo intermedio en mujeres.

## Reynolds Risk Score. Ridker, JAMA 2007; 297:611





# Risk Factors for Future Cardiovascular Events: WHS

Lipoproteina(a)

Homocysteina  
IL-6

TC

LDL-C

sICAM-1

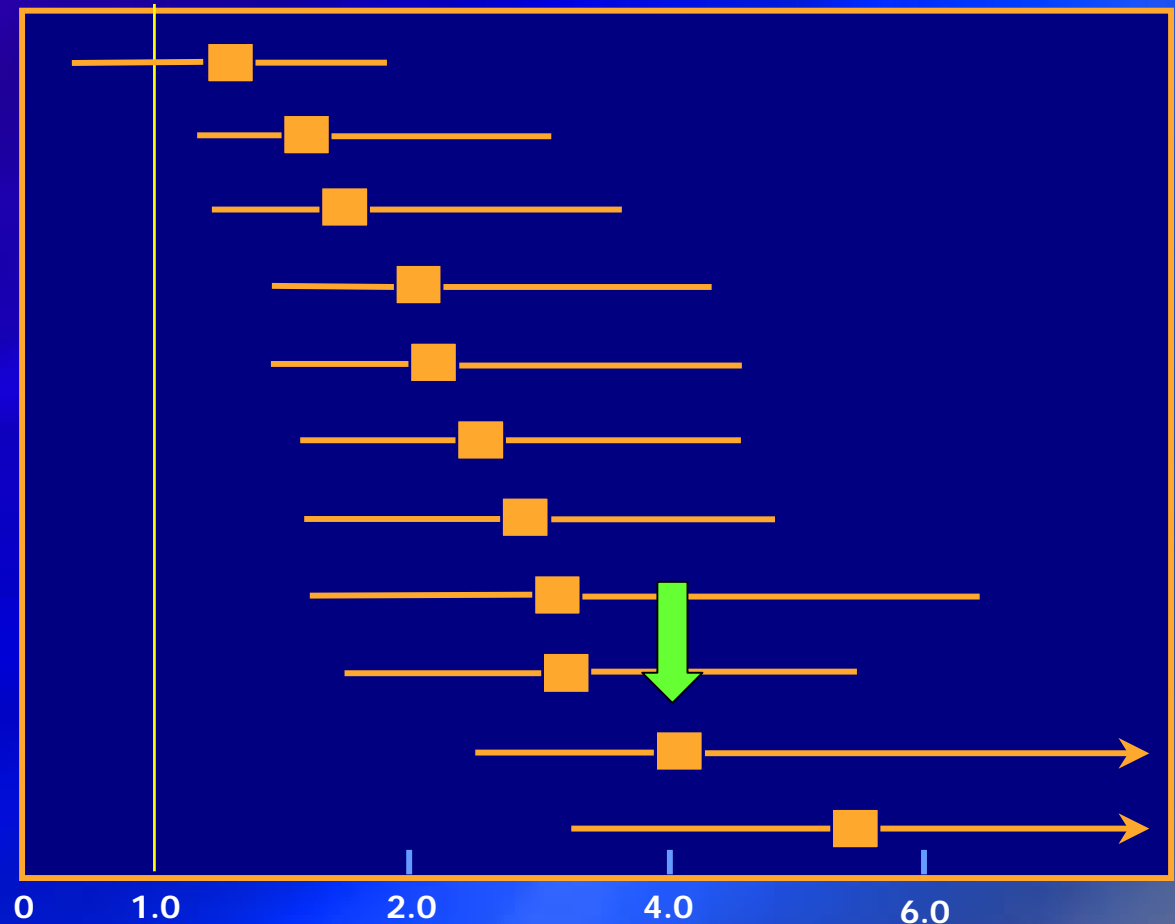
SAA

Apo B

TC:HDL-C

hs-CRP

hs-CRP + TC:HDL-C

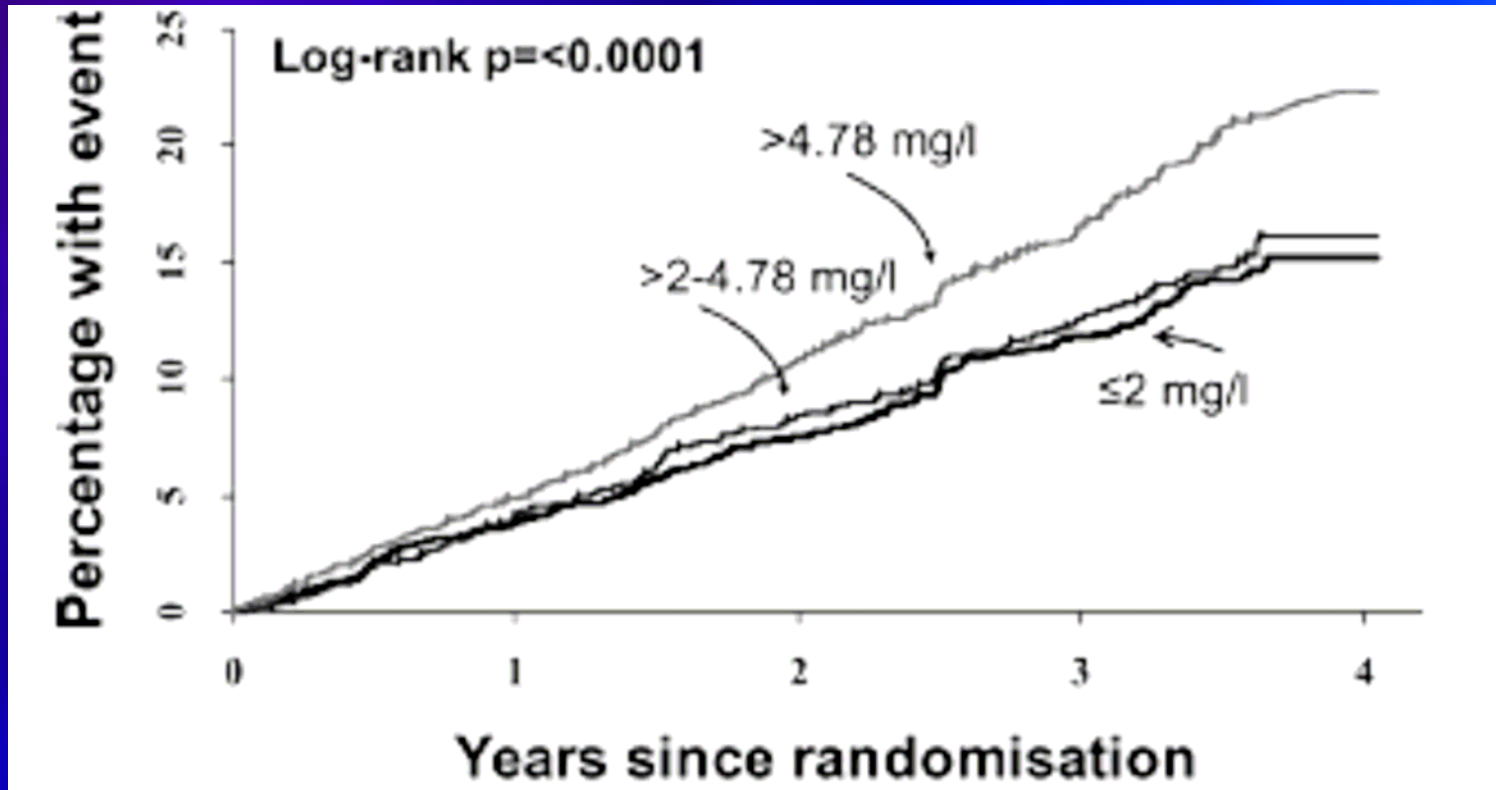


Relative Risk of Future Cardiovascular Events



# PROSPER: A vueltas con la PCR, en ancianos

Sattar N. Circulation, febrero 2007



Se realizó en personas de 70 a 82 años, que recibieron pravastatina (40 mg) o placebo



# PROSPER. Kaplan Meier según tertiles de PCR.

## Sattar N. Circulation, febrero 2007

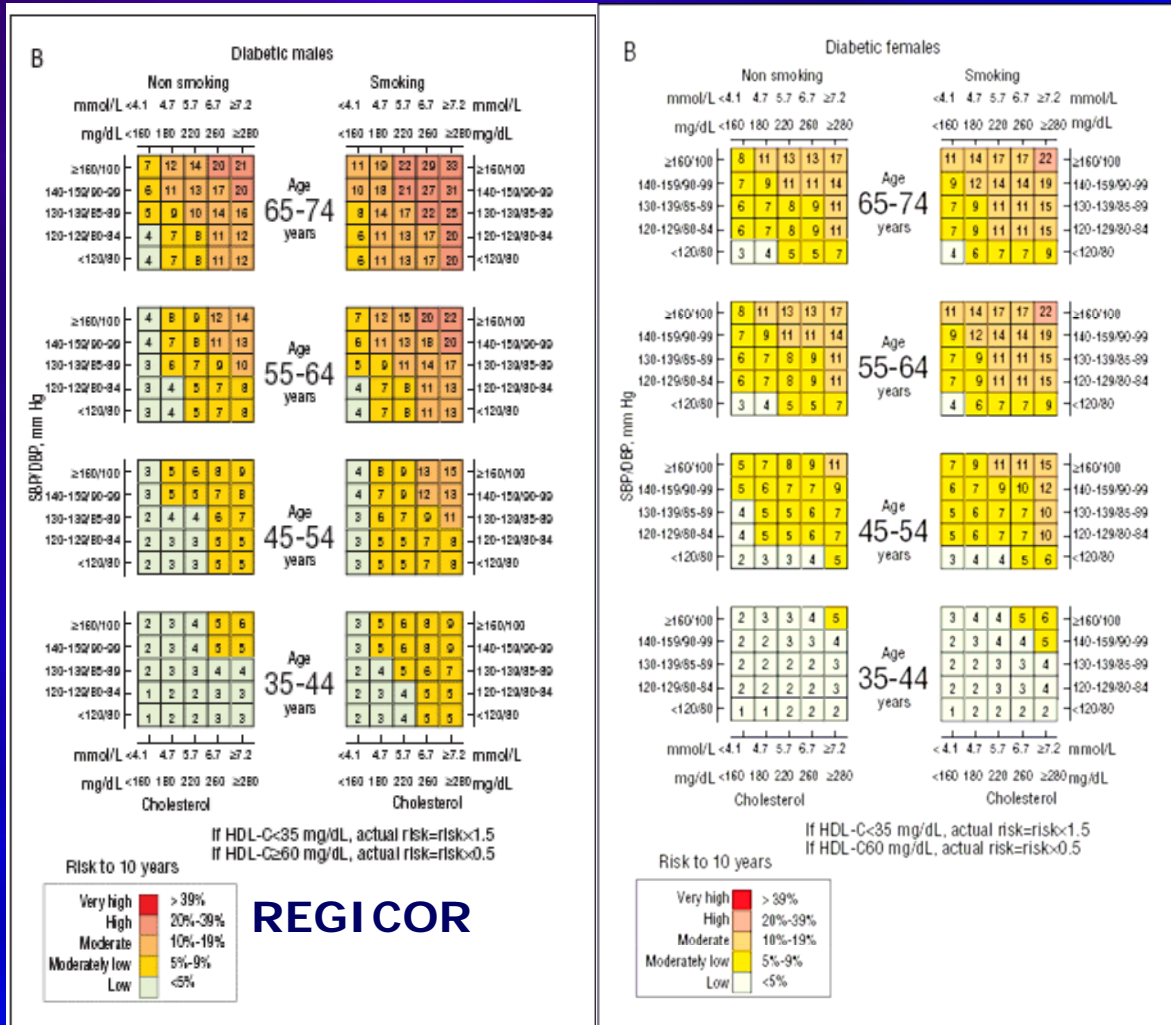
TABLE 5. Pravastatin Treatment Effect by Tertile of Baseline CRP

End Point	HR Reduction in Point by Thirds of CRP Distribution, %			P for Interaction
	Lower Third	Middle Third	Top Third	
All subjects	-13	-2	-22	0.36
History of CVD	-15	-19	-28	0.71
No CVD history	-15	29	-17	0.19
Secondary (coronary events)				
All subjects	-14	-15	-22	0.81
History of CVD	-20	-35	-22	0.86
No CVD history	-11	27	-24	0.22

El RR de sufrir un episodio fue de 1,48 y tras ajuste de 1,36, pero el valor basal no predijo la respuesta a la pravastatina



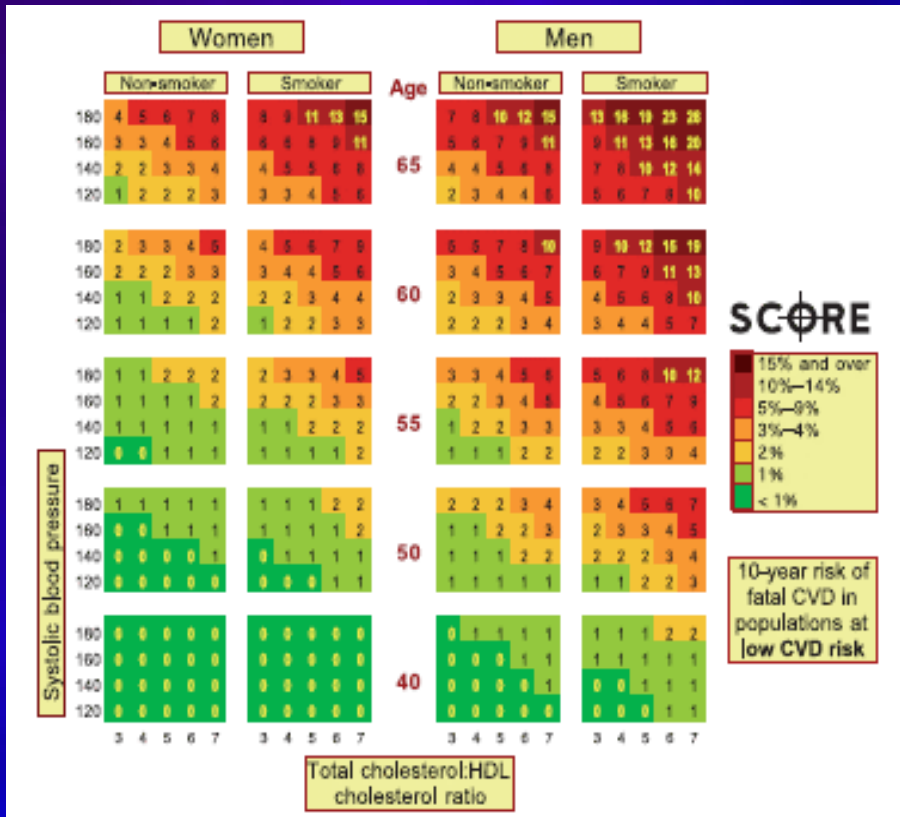
# Diabetes tipo 2: uno de los subgrupos de riesgo más conflictivos



En España y con las tablas del Regicor se tratarían una minoría



# Diabetes tipo 2: uno de los subgrupos de riesgo más conflictivos



El SCORE  
multiplica el  
riesgo:

x 2 en hombres  
x 4 en mujeres





# 2007 AHA Expert Panel. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. Circulation, 19 Feb 2007.

**TABLE 1. Classification of CVD Risk in Women**

Risk Status	Criteria
High risk	Established coronary heart disease Cerebrovascular disease Peripheral arterial disease Abdominal aortic aneurysm End-stage or chronic renal disease Diabetes mellitus 10-Year Framingham global risk >20%*
Optimal risk	Framingham global risk <10% and a healthy lifestyle, with no risk factors

CVD indicates cardiovascular disease.

\*Or at high risk on the basis of another population-adapted tool used to assess global risk.

## At risk

≥1 major risk factors for CVD, including:

Cigarette smoking

Poor diet

Physical inactivity

Obesity, especially central adiposity

Family history of premature CVD (CVD at <55 years of age in male relative and <65 years of age in female relative)

Hypertension

Dyslipidemia

Evidence of subclinical vascular disease (eg, coronary calcification)

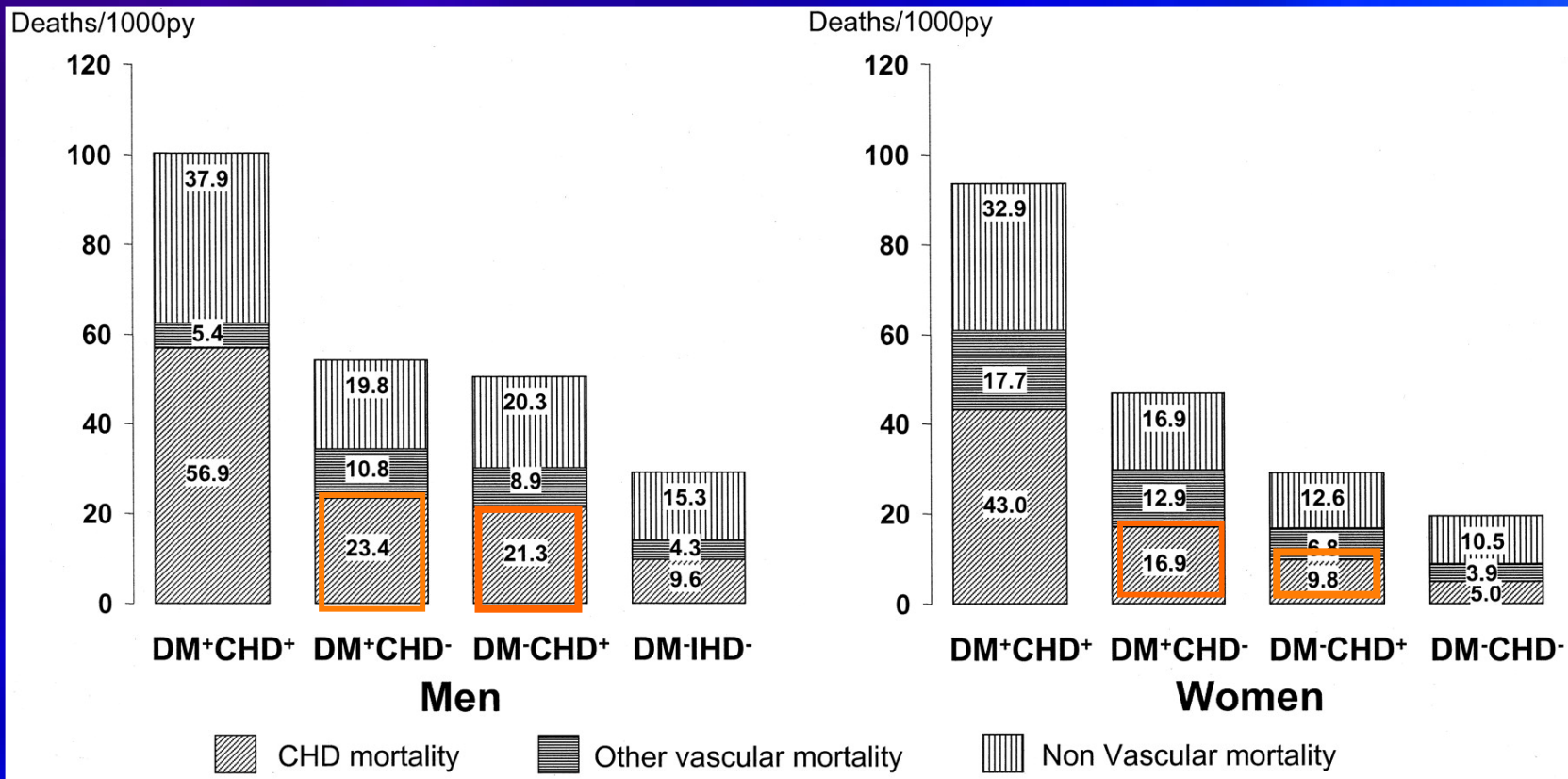
Metabolic syndrome

Poor exercise capacity on treadmill test and/or abnormal heart rate recovery after stopping exercise



# La diabetes como equivalente de riesgo de enfermedad coronaria

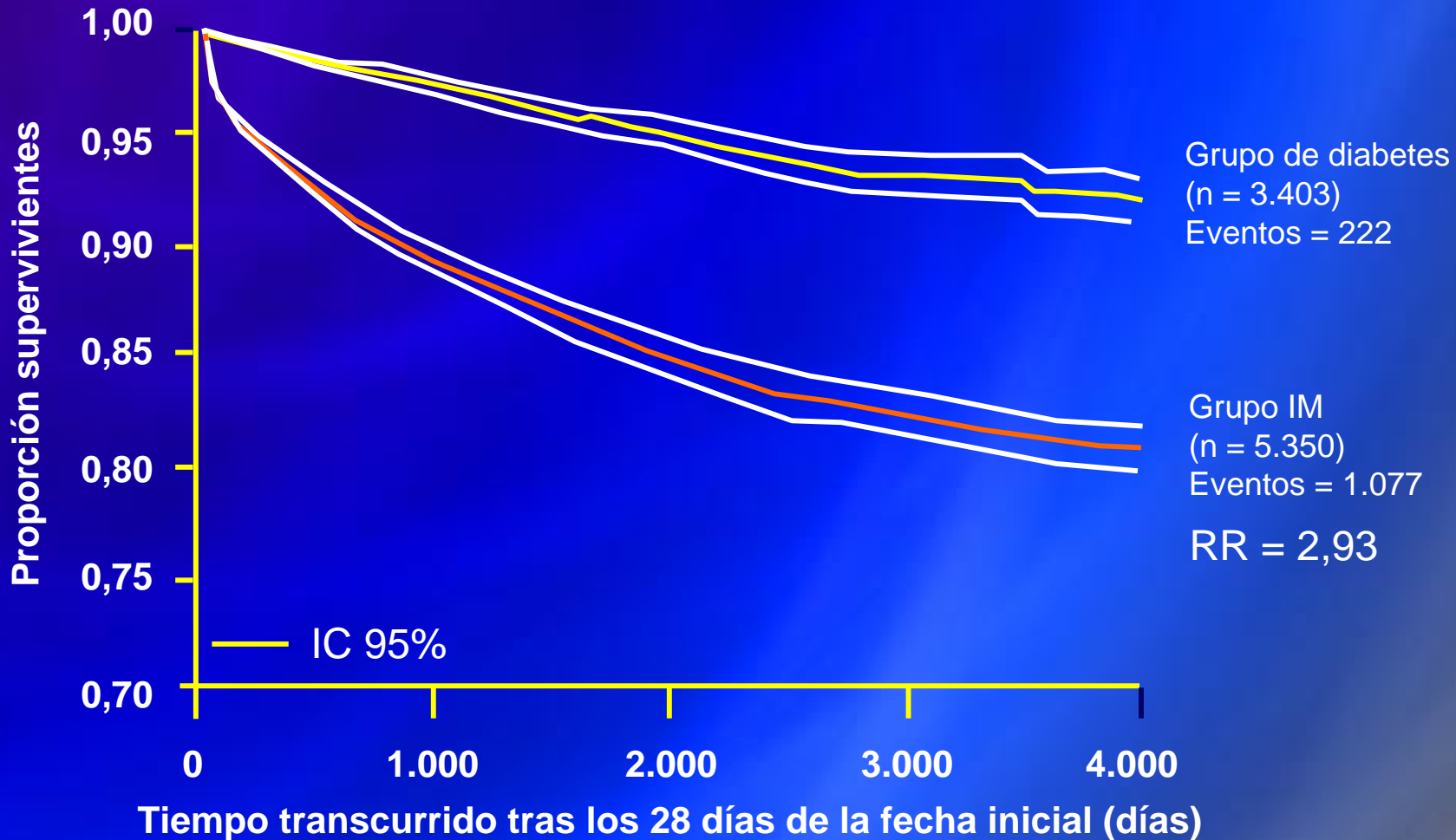
25 años de seguimiento en la encuesta de Renfrew y Paisley





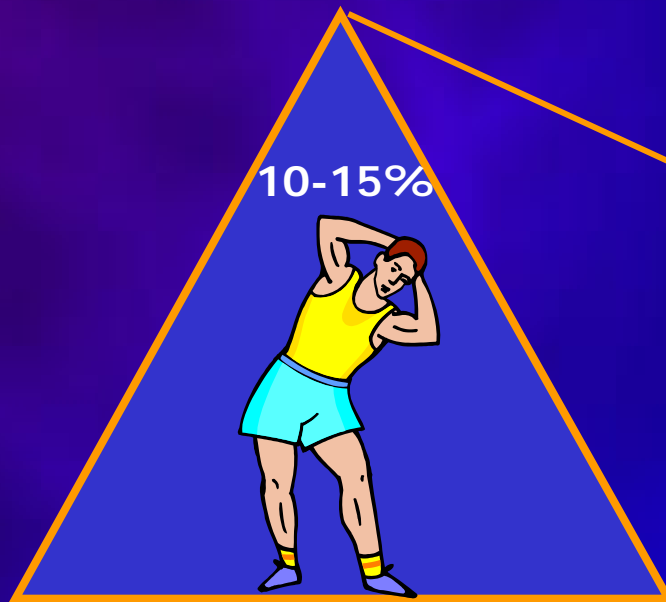
# Supervivencia en diabetes-2 de nuevo diagnóstico y en pacientes con IM reciente

Cohorte: DM diagnosticada en 1988-1995, IM diagnosticado en 1988-1995



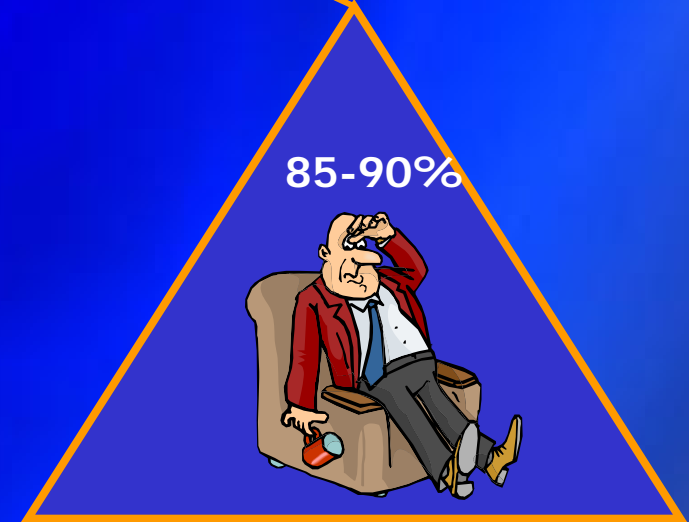


## Riesgo CV en la diabetes ¿Cuestión de proporciones?



Algunos tienen riesgo moderado...

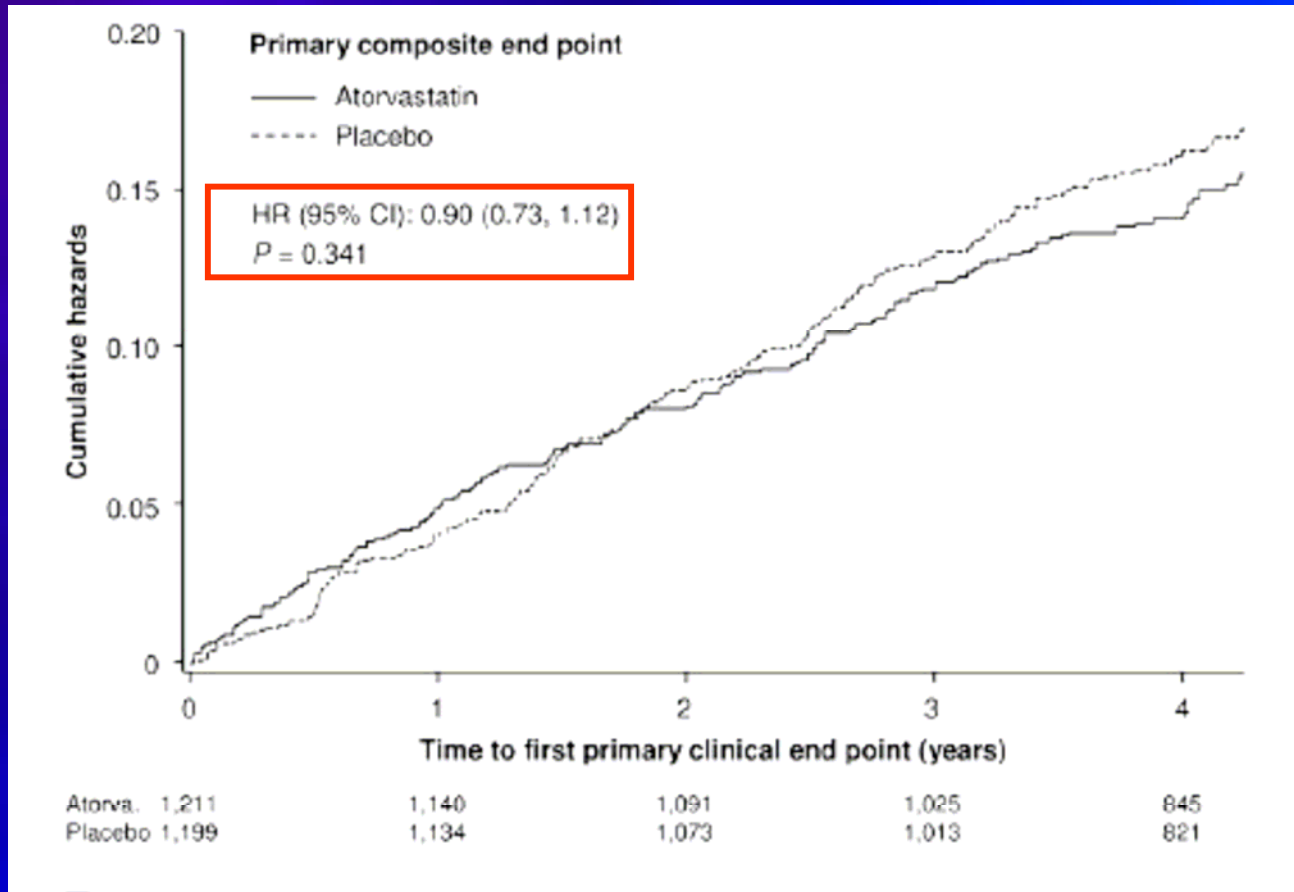
- Jóvenes y
- corta duración de la diabetes y
- sin complicaciones y
- sin otros factores de riesgo



La mayoría son de **Alto riesgo**:  
Control glucemia, retinopatía,  
proteinuria, microalbuminuria,  
duración enfermedad, otros FR



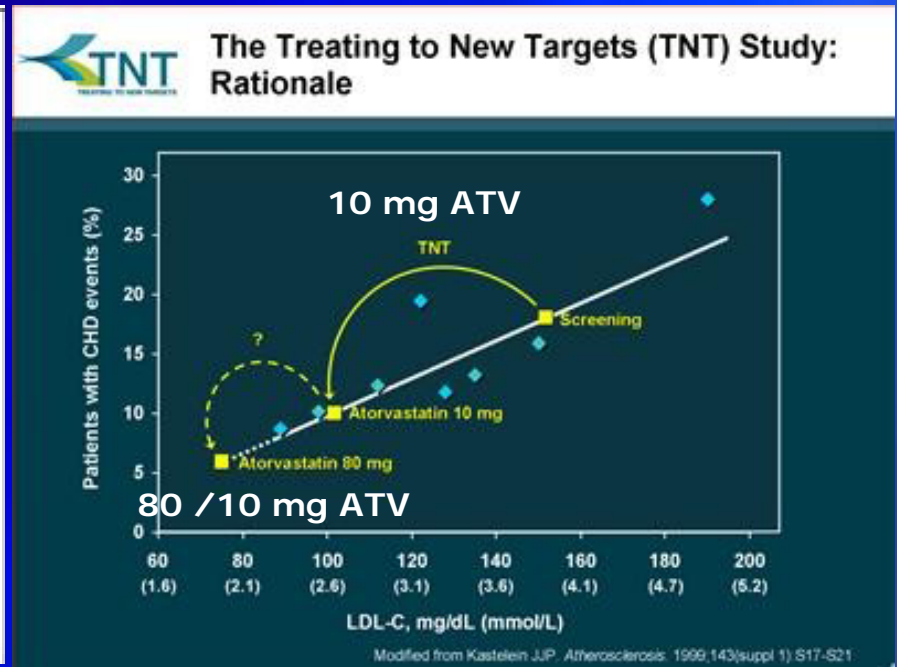
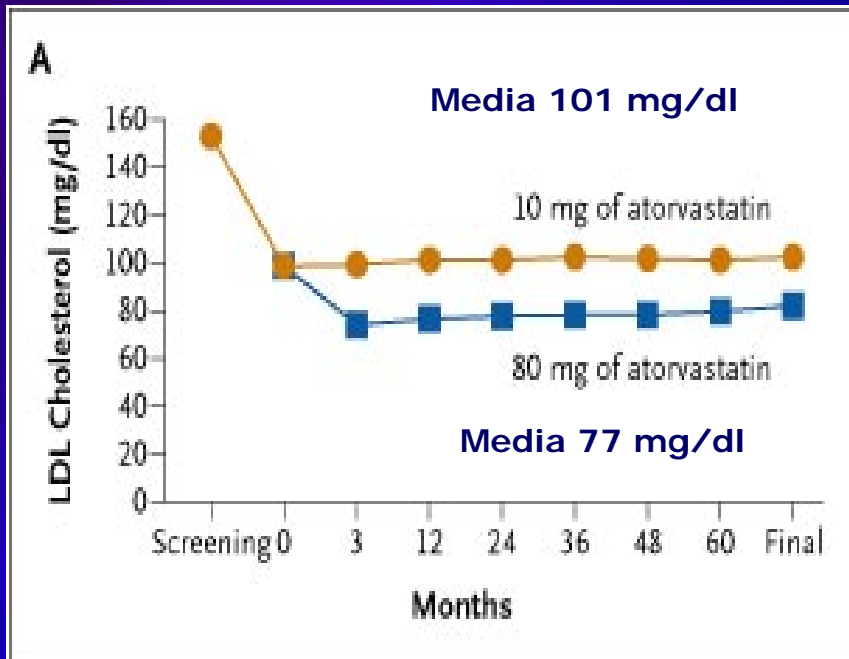
# Estudio ASPEN. Diabetes Care 2006; 29:148. ¿Depende del subtipo de enfermedad?



Estudio ASPEN. Diabetes Care 2006; 29:148. Atorvastatina 10 mg vs placebo en 2410 diabéticos. LDL basal 113 (descenso 30%) y HDL 47 (aumento 2%). Edad 61 años y curso de la diabetes 8 años.



# Estudio TNT. LaRosa, NEJM 2005; 352:1425

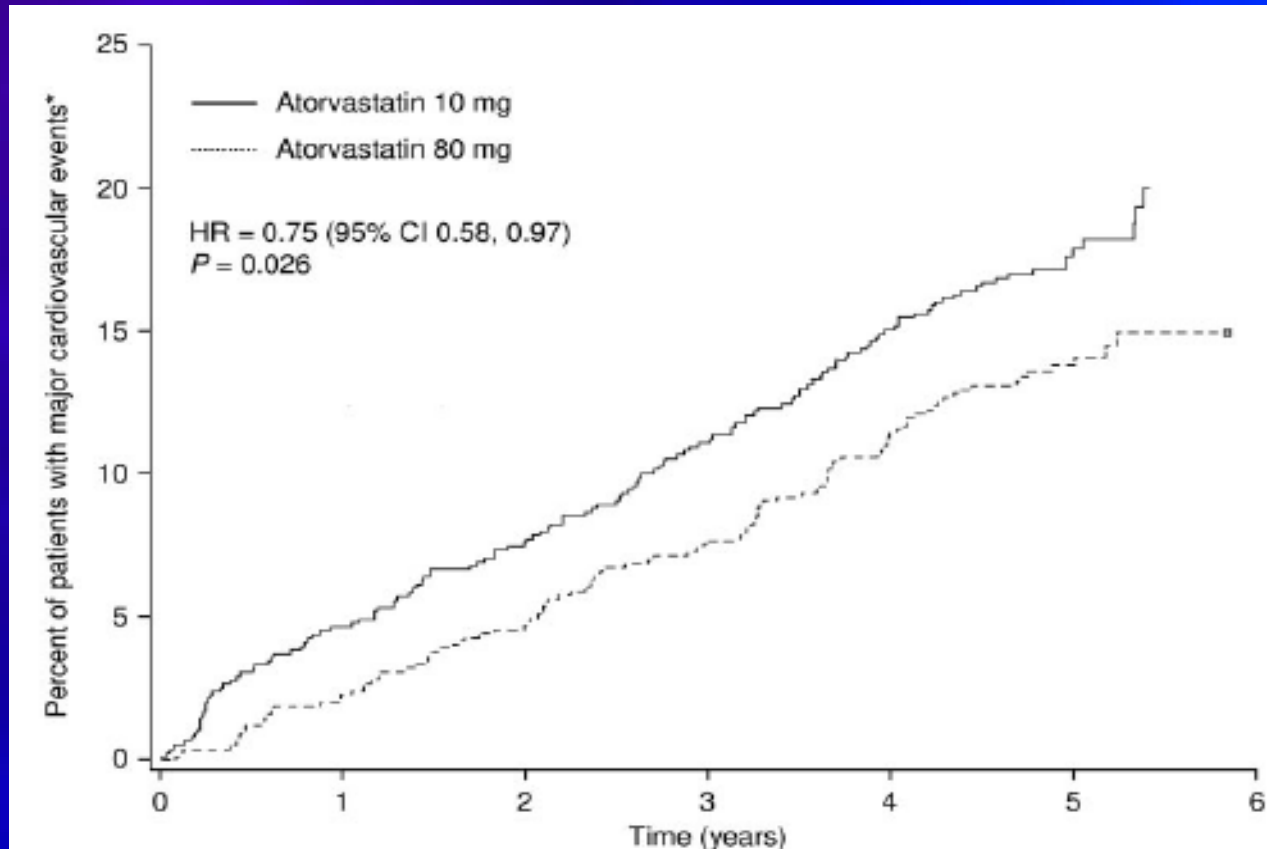


10 001 pacientes con enfermedad coronaria estable tratados 5 años.



# Diabéticos con CI del TNT. Diabetes Care

2006; 29:1220. 1510



1510 diabéticos con atorvastatina 10 mg y buen control (LDL 96 y HDL 44). Un grupo siguió con ATV 10 y otro ATV 80. LDL final: 98/77. Edad 62-63 años, curso de diabetes 8,3-8,8.



# Diabéticos del TNT. Diabetes Care 2006; 29:1220.

## 1510. ¿Tipo de enfermedad o intensidad del tto?

Table 2—Major cardiovascular event rate in patients with diabetes by A1C, age, screening LDL cholesterol, and duration of diabetes

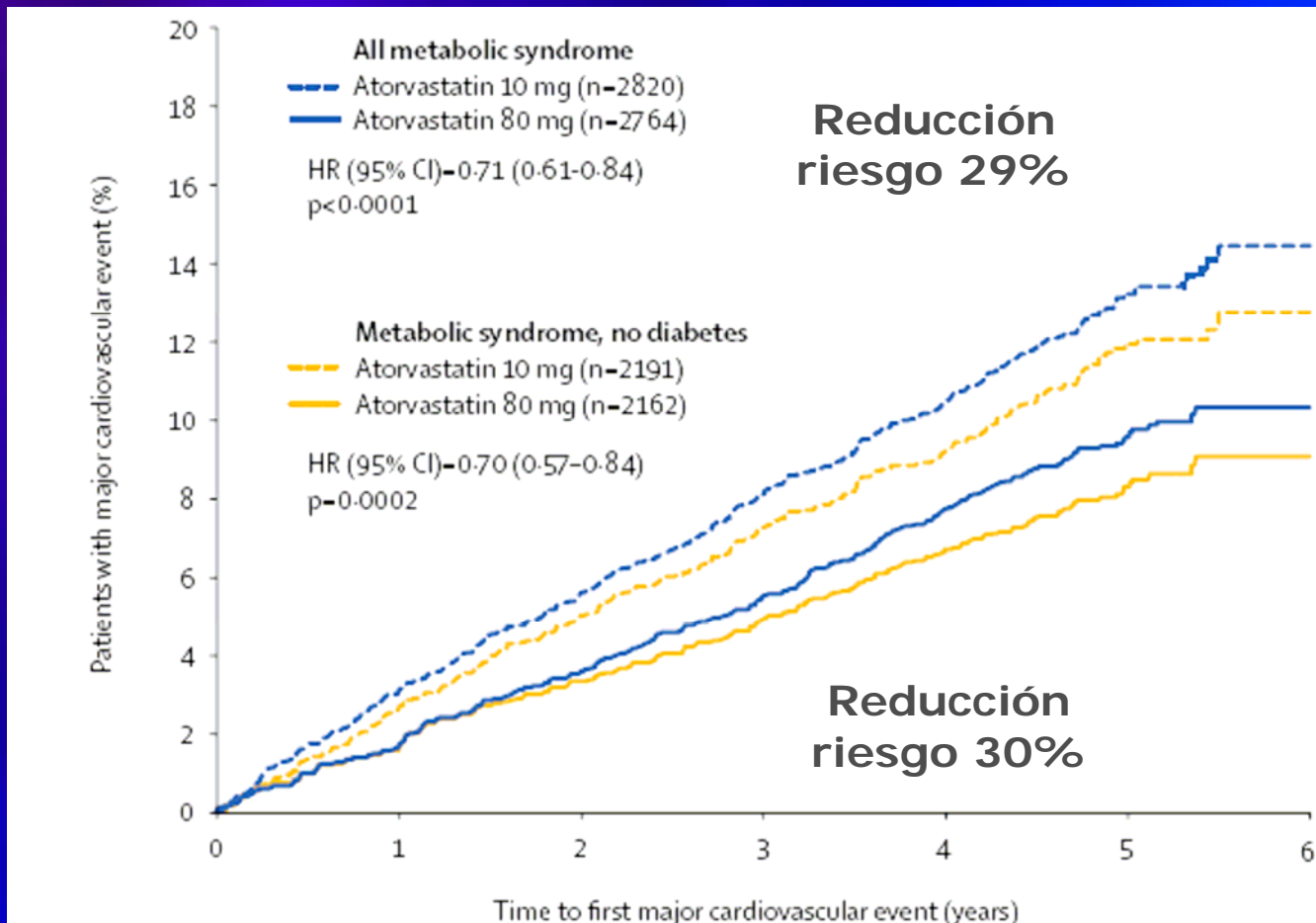
	Atorvastatin 10 mg (n = 753)		Atorvastatin 80 mg (n = 748)		P value for heterogeneity
	Event rate (%)	n	Event rate (%)	n	
A1C ≤7	16.2	290	9.2	261	0.30
A1C >7	20.6	359	15.9	359	
Quintiles of baseline age (years)					
≤52.9	16.3	147	9.0	155	0.24
>52.9–59.1	11.6	146	11.2	142	
>59.1–64.5	20.4	167	17.2	134	
>64.5–69.4	19.0	158	14.8	142	
>69.4	22.2	135	17.0	165	
Quintiles of screening LDL cholesterol (mg/dl)					
≤142	17.9	134	11.9	143	0.78
>142–154	18.5	151	13.0	154	
>154–166	16.9	160	13.2	144	
>166–184	21.4	154	14.6	157	
>184	15.1	152	16.0	150	
Quintiles of duration of diabetes (years)					
≤2	15.0	147	12.3	138	0.99
>2–4	19.3	109	13.8	116	
>4–8	15.8	184	12.3	162	
>8–14	18.5	130	13.3	150	
>14	24.2	161	15.4	162	
A1C ≤7	16.2	290	9.2	261	0.30
A1C >7	20.6	359	15.9	359	

No hubo diferencias entre grupos. 1510 diabéticos con atorvastatina 10 mg y buen control (LDL 96 y HDL 44). Un grupo siguió con ATV 10 y otro ATV 80 (LDL 77).





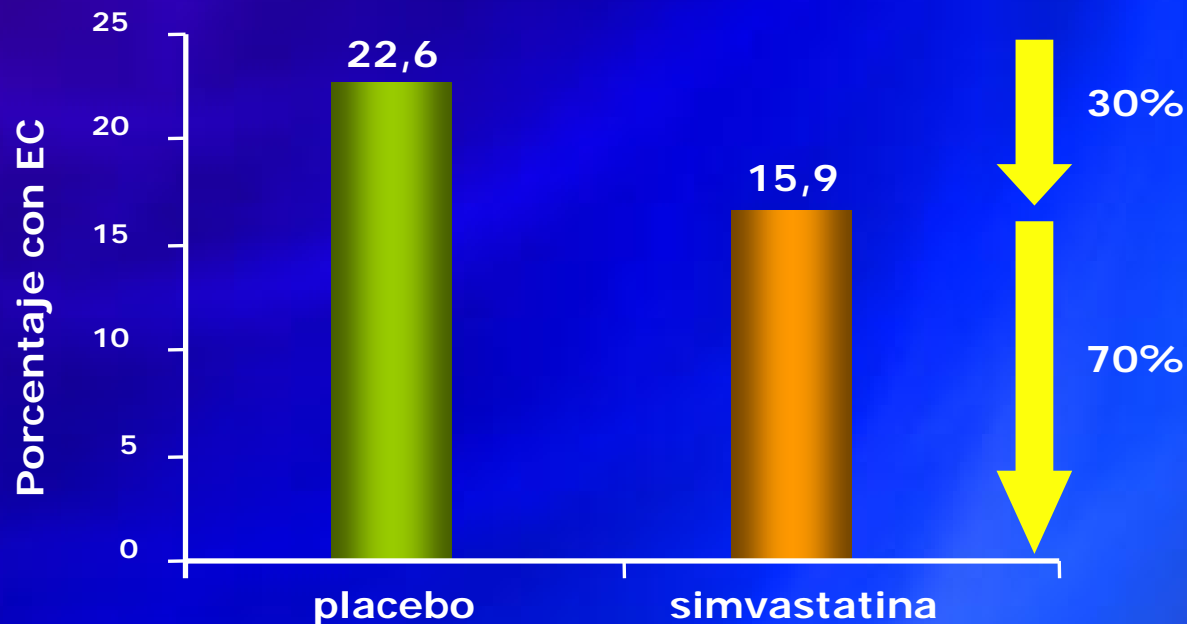
# Síndrome metabólico en el TNT. Lancet 2006; 29:1220. 1510



Tener un síndrome metabólico supone un beneficio de las dosis altas de ATV, tengan o no diabetes. EL LDL con 10 mg fue de 98 y con 80 mg de 73 mg/dl.



# La mayoría de los episodios no se previenen con el tratamiento. 4S y riesgo CV residual



Ferdinand KC. The importance of aggressive lipid management in patients at risk. *Clin. Cardiol.* 2004; 27(Suppl III):III-12-III-15.

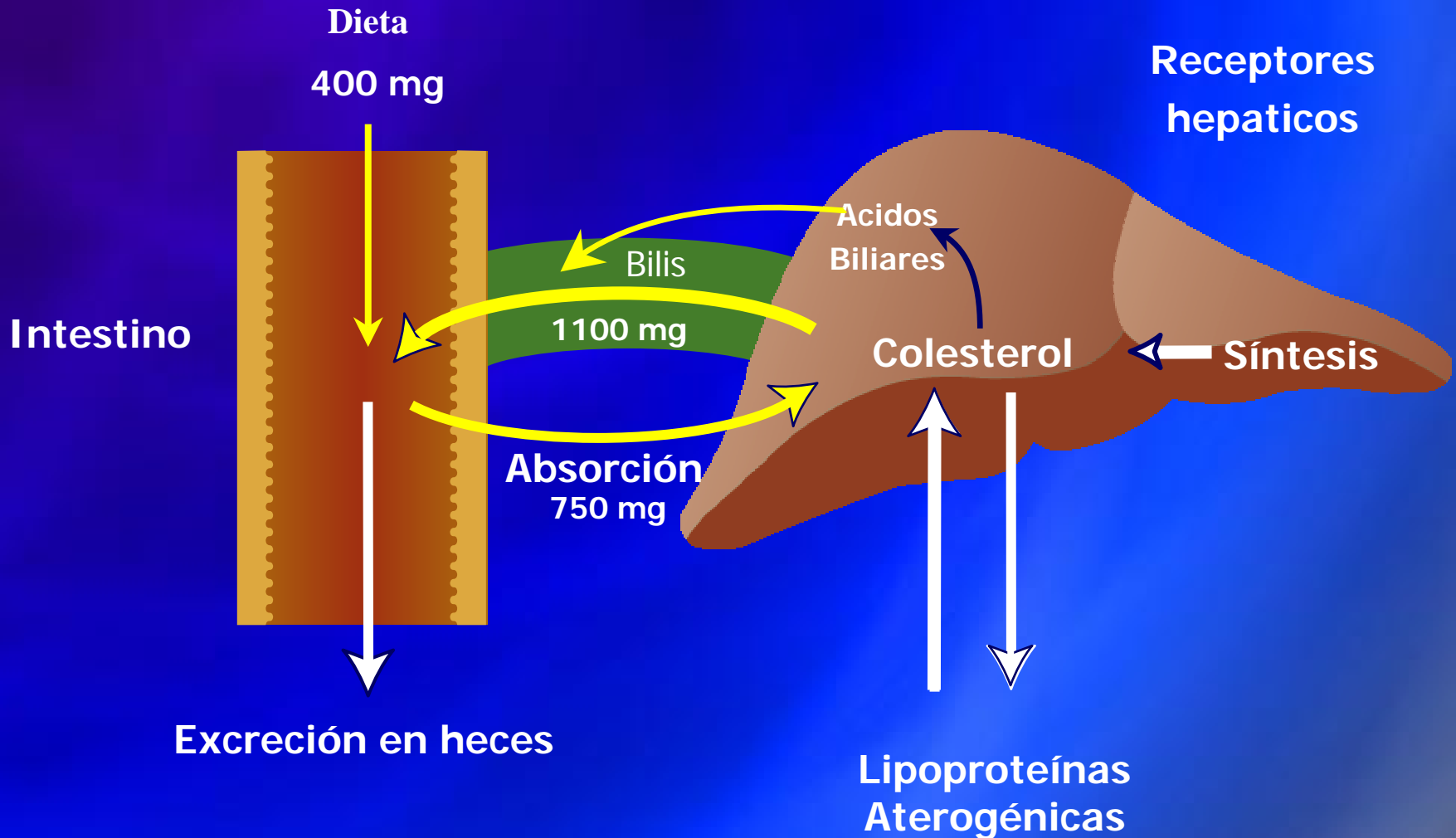


# **El tratamiento del colesterol y el riesgo cardiovascular**

**La esperanza de los  
nuevos fármacos**



# EL BLOQUEO DE LAS DOS FUENTES DE COLESTEROL



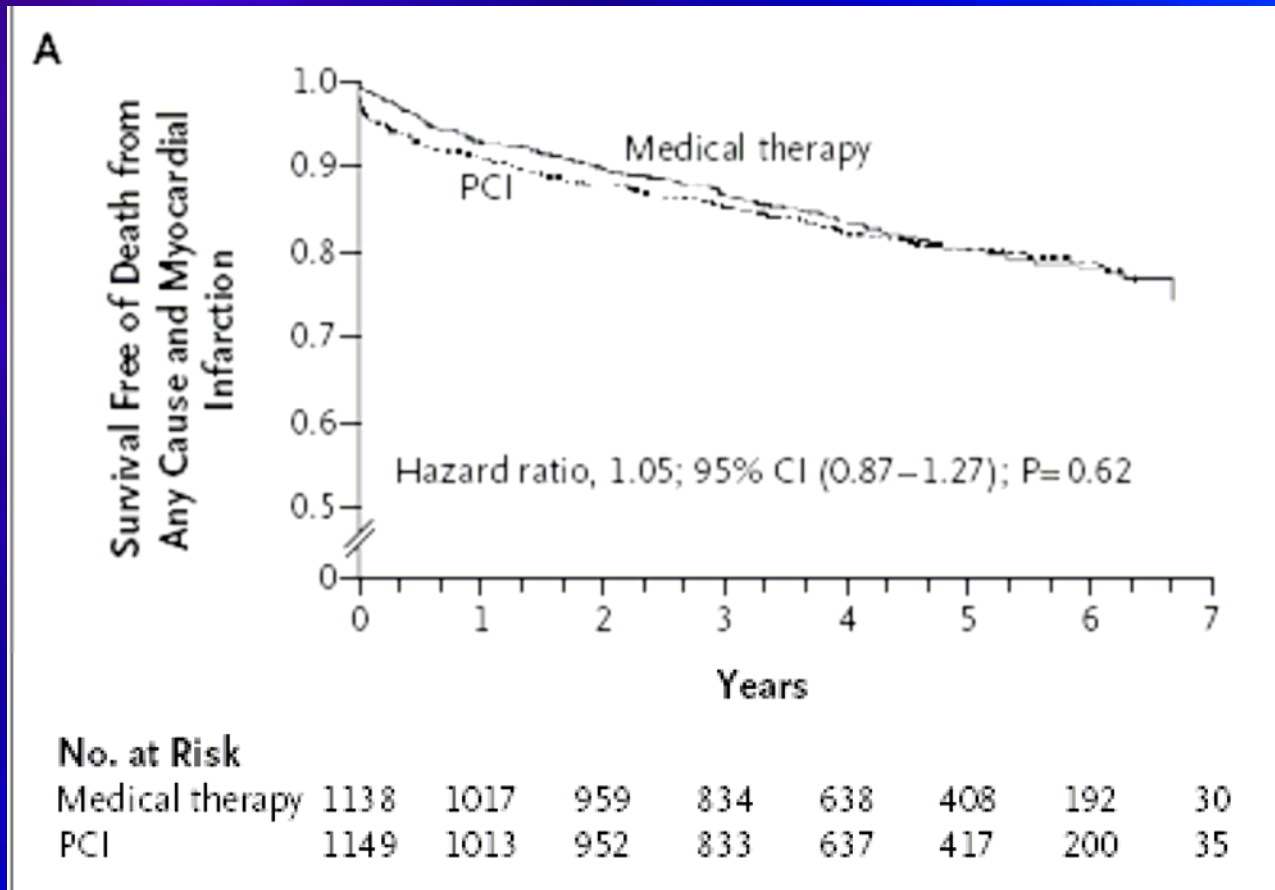


# ¿Mostrará eficacia LA EZETIMIBA?

Estudio	Población	Endpoint	Tratamiento
ENHANCE	Hipercolesterolemia familiar heterocigótica (n = 720)	Grosor de la íntima-media de la carótida	Eze/Simva 10/80 vs. Simva 80
SEAS	Estenosis aórtica (n = 1.800)	Efectos cardiacos adversos	Eze/Simva 10/40 vs. PBO
SHARP	Enfermedad renal crónica (n = 9.000)	Efectos cardiacos adversos	Eze/Simva 10/20 vs. PBO vs Simva 20
IMPROVE-IT	Sínd. coronario agudo (n = 10.000)	Efectos cardiacos adversos	Eze/Simva 10/40 vs. Simva 40



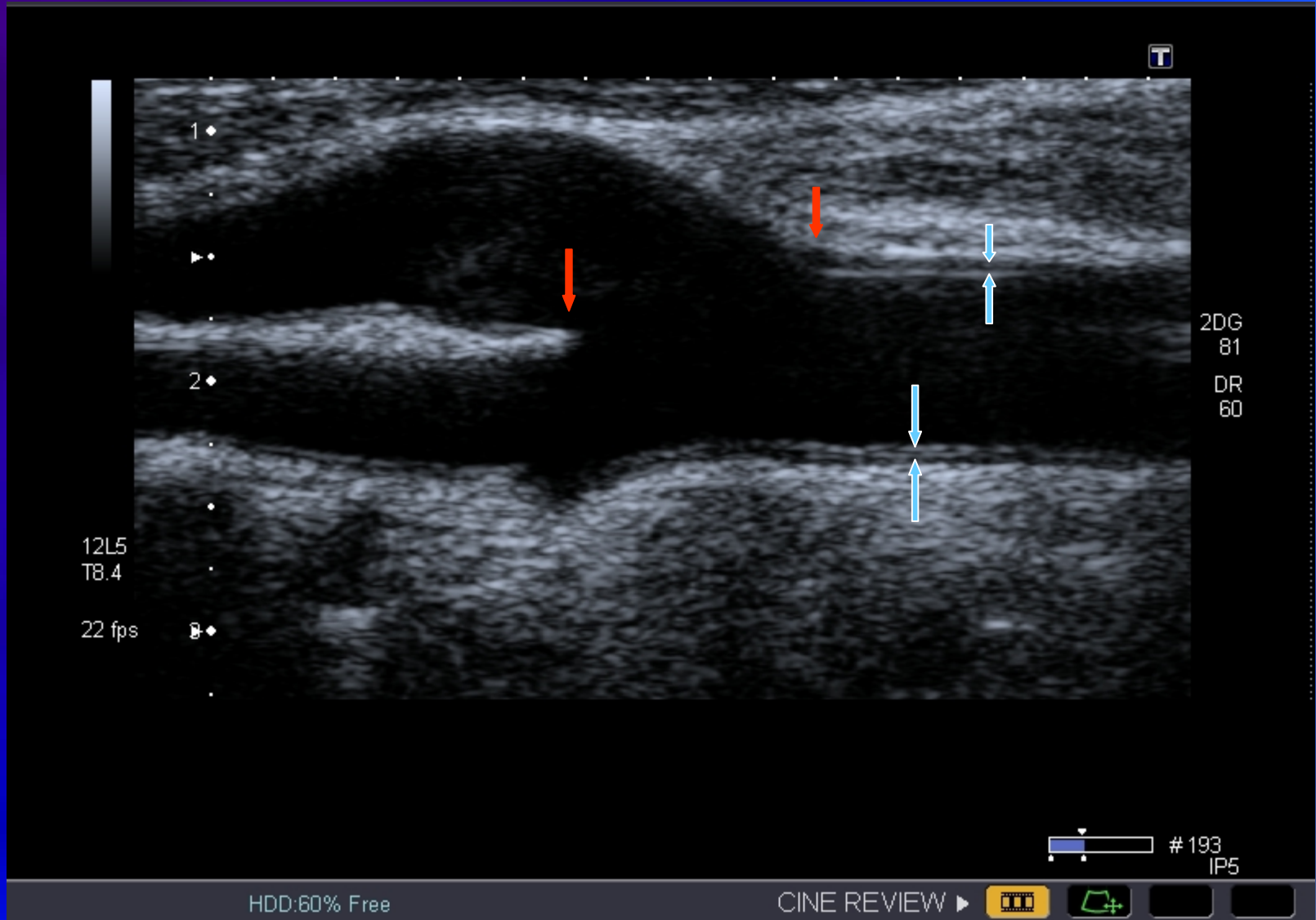
# 85% de las PCI en USA son por enfermedad coronaria estable. V Boden. NEJM 2007



2287 pacientes recibieron tratamiento médico o PCI + tto médico (antiagregantes, antiisquémicos, IECA. Se mantuvo LDL entre 60-80mg (Simvastatina/EZT).



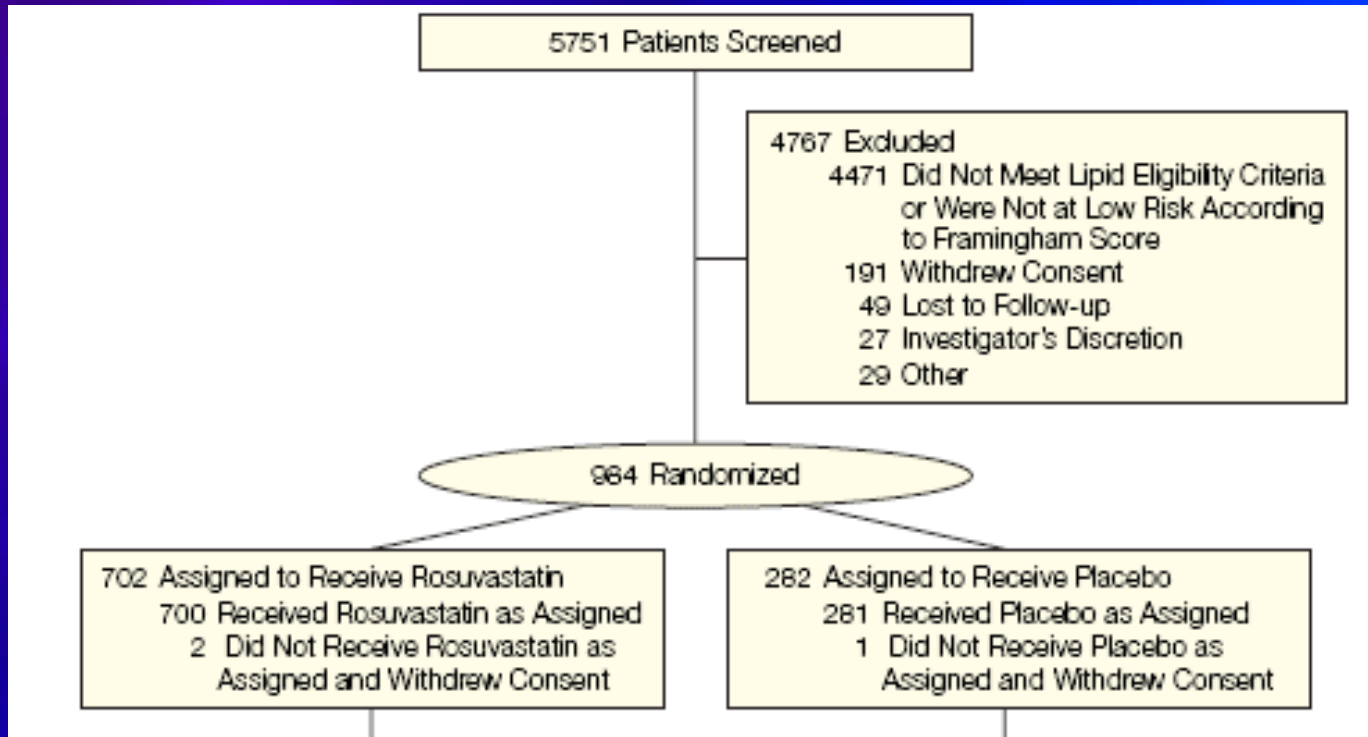
# Estudio METEOR. JAMA 2007; 297:1344





# Estudio METEOR. JAMA 2007; 297:1344

## ¿Ampliando los criterios terapéuticos?



Pacientes de edad media (57 años) sin criterios de tratamiento, con 1 factor de riesgo o  $<10\%$  a 10 años y modesto incremento de IMT (1,2- $<3,5$  mm). Se comparó rosuvastatina (40 mg) a placebo, durante 2 años.

El LDL medio bajó de 154 mg/dl a 78 mg.

**Se redujo la progresión pero no hubo regresión.**

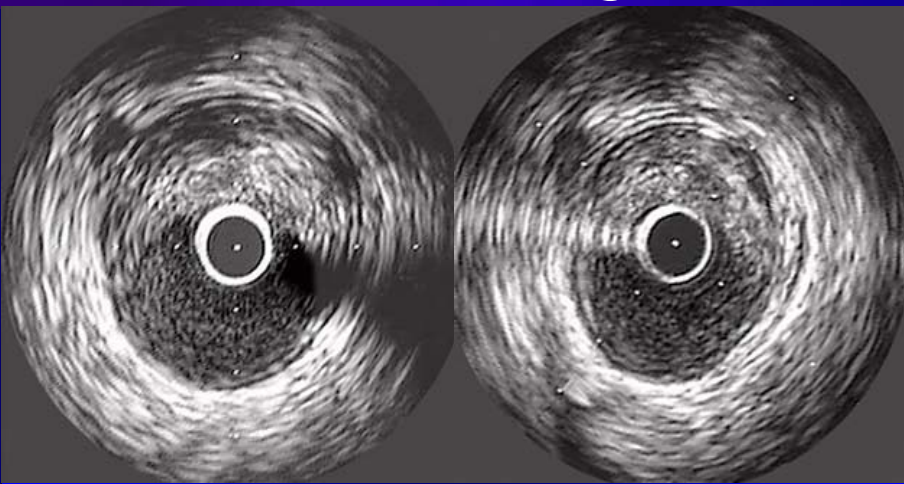




# Regresión aterosclerosis. Estudio ASTEROID

Basal

Seguimiento



EEM Area  
16.35 mm<sup>2</sup>

Atheroma Area  
10.16 mm<sup>2</sup>

Lumen Area  
6.19 mm<sup>2</sup>

EEM Area  
11.77 mm<sup>2</sup>

Atheroma Area  
5.81 mm<sup>2</sup>

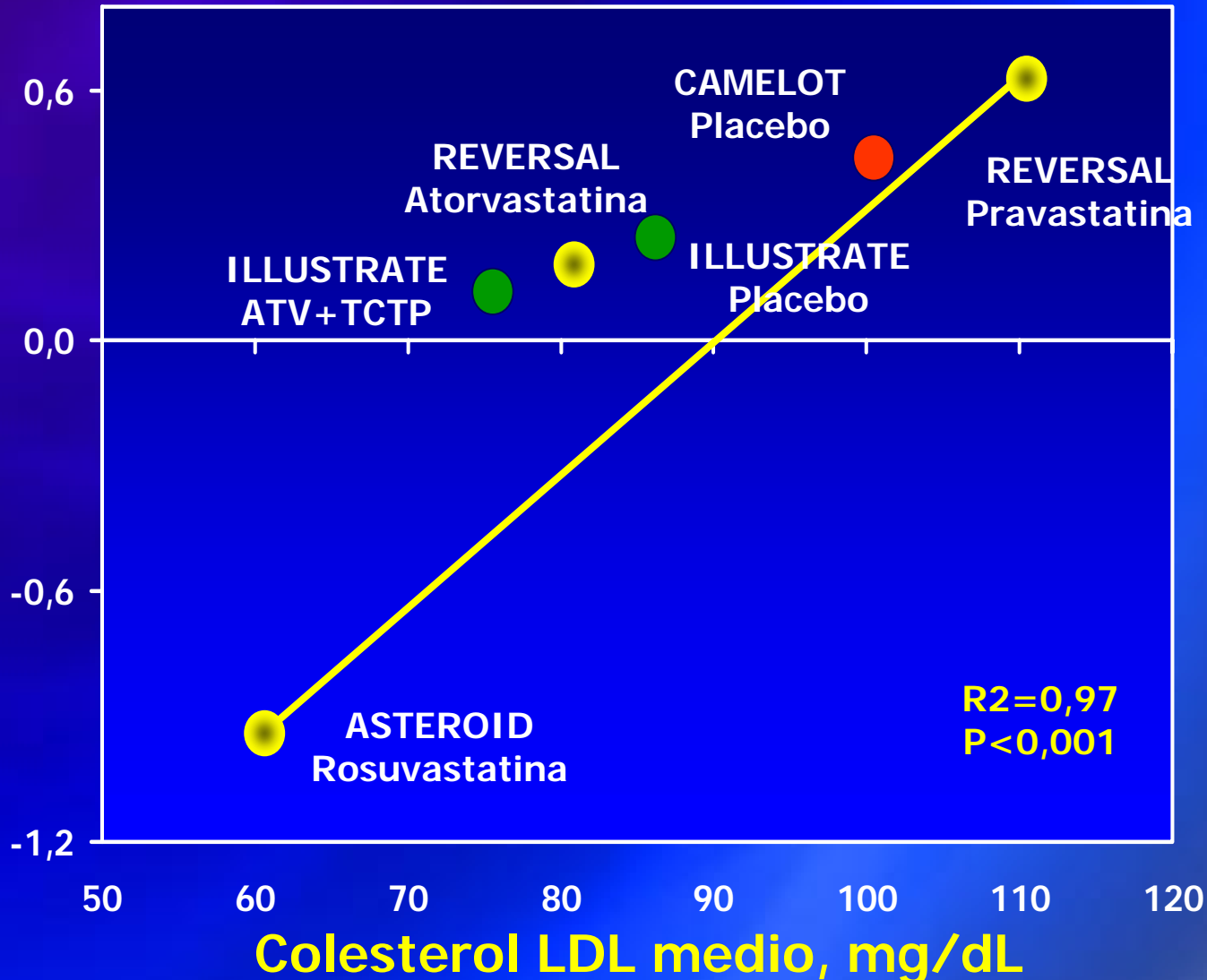
Lumen Area  
5.96 mm<sup>2</sup>

44 enfermos coronarios recibieron 40 mg de Rosuvastatina. Por planimetría de imagen de IVUS se midió el área de ateroma en coronarias. El LDL previo era de 130 mg/dl y descendió a 60 mg. El HDL aumentó 15%.



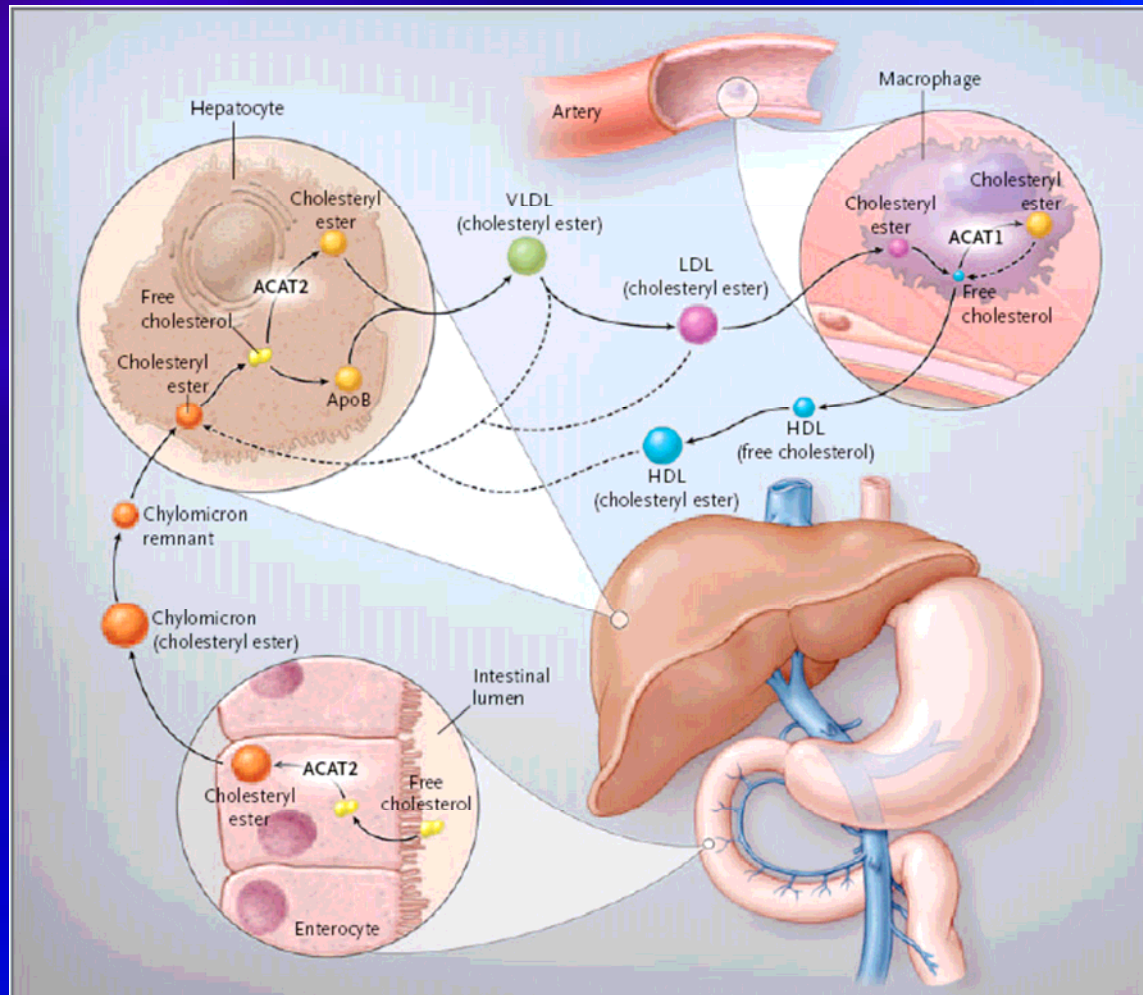
# Primera demostración de regresión y nivel de LDL-colesterol

Cambio medio en el porcentaje del volumen de aterosclerosis





# Inhibidores de la ACAT 1 y 2



**Figure 1.** Location and Function of the Enzyme Acyl-Coenzyme A:Cholesterol Acyltransferase (ACAT).

Two forms of ACAT have been identified: ACAT1 is present in many tissues, including macrophages, and ACAT2 is present in the intestinal mucosa and hepatocytes. ApoB denotes apolipoprotein B, VLDL very-low-density lipoprotein, LDL low-density lipoprotein, and HDL high-density lipoprotein.



## Estudio ACTIVATE. NEJM 2006; 354:1253.

Normalized total atheroma volume (mm <sup>3</sup> )	Placebo	Pactimibe	
Baseline			
Mean ±SD	196.5±90.4	198.1±87.0	0.86*
Median	180.2	185.5	
Interquartile range	129.3 to 249.2	139.9 to 237.5	
End of study			
Mean ±SD	190.9±87.3	196.8±85.5	0.03†
Median	179.6	183.9	
Interquartile range	129.0 to 238.7	140.2 to 237.2	
Change from baseline			
Least-square mean ±SE	-5.6±1.47	-1.3±1.47	0.03†
P value	0.001†	0.39†	

408 enfermos recibieron placebo o 100 mg de Pactimibe, 18 meses. En el placebo se redujo el volumen de ateroma (-5,6 mm<sup>3</sup>) pero no con el tratamiento (-1,3 mm<sup>3</sup>)



# El HDL como diana terapéutica: al amparo del estudio ILLUMINATE

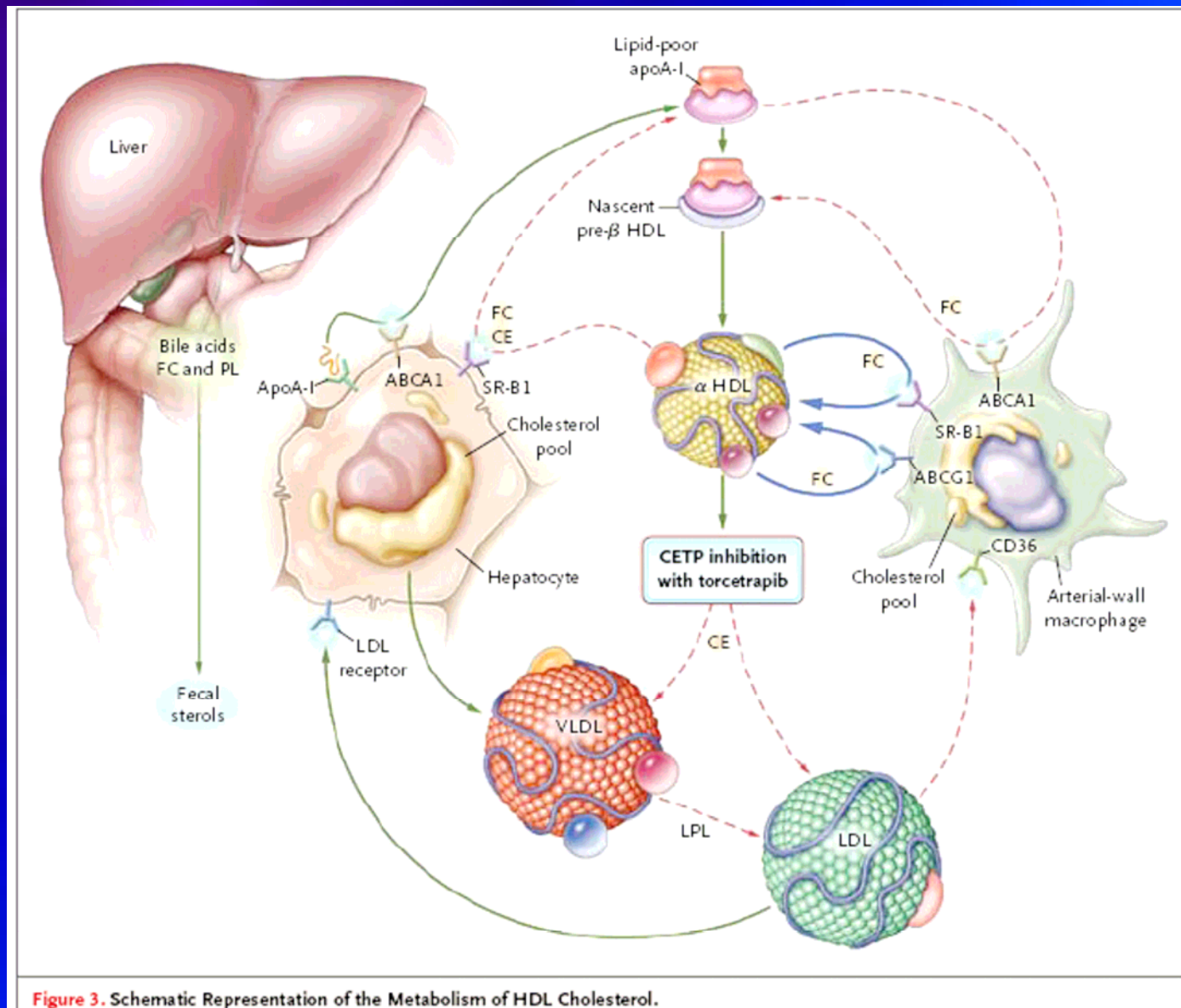


Figure 3. Schematic Representation of the Metabolism of HDL Cholesterol.



# S Nissen. Estudio ILLUSTRATE. NEJM 2007; 356

1188 pacientes recibieron ATV o ATV+Torcetrapid, durante 2 años. Se evaluaron por IVUS y el cociente LDL/HDL fue inferior a 1. NO hubo diferencias en el curso de la afectación vascular ni en incidencia de episodios.

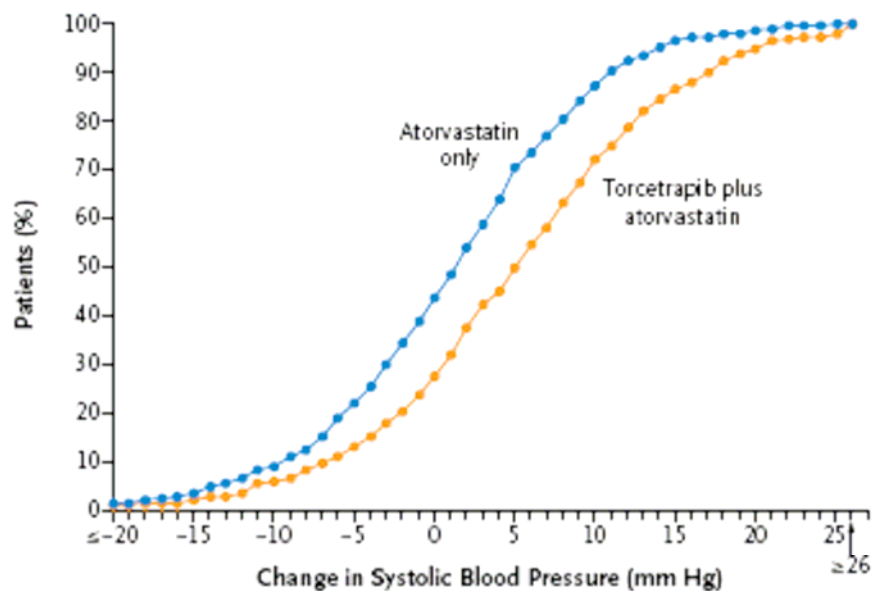


Figure 1. Changes in Systolic Blood Pressure in the Two Study Groups.

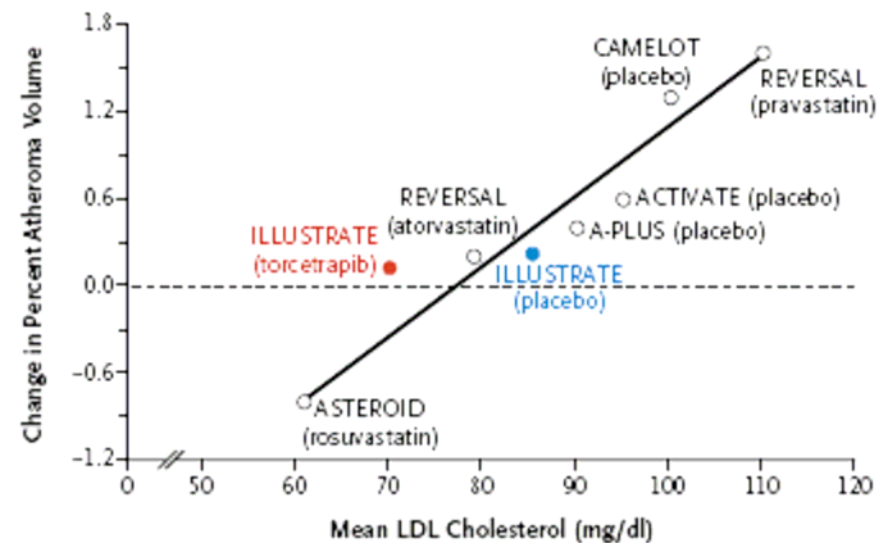
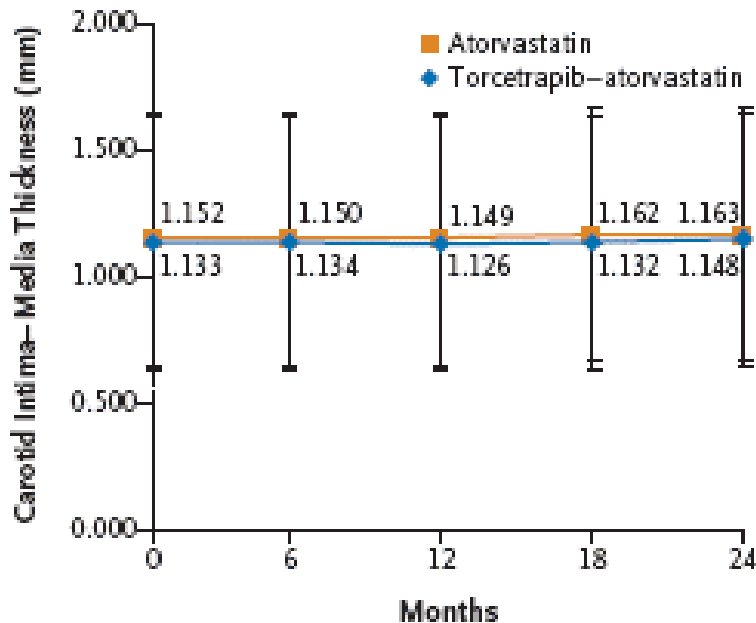


Figure 2. Relationship between the Change in Percent Atheroma Volume and LDL Cholesterol in Regression-Progression Trials Using Intravascular Ultrasonography.



# J Kastelein. Estudio RADIANCE. NEJM 2007; 356



**Figure 2.** Average Maximum Carotid Intima-Media Thickness during 24 Months of Treatment.

The graph shows the average maximum carotid intima-media thickness in 12 carotid segments evaluated in the study patients treated with either atorvastatin monotherapy or a combination of torcetrapib and atorvastatin. I bars represent the standard deviation.

850 pacientes con HF fueron tratados 2 años con ATV sólo o con ATV + Torcetrapid. Se evaluaron por ecografía carotídea. EL HDL fue 52 vs 81 y el LDL 92 vs 115. La progresión carotídea fue similar en ambos grupos. La TA se incrementó con el TCTP



## OTROS FÁRMACOS PARA EL FUTURO

1. Nuevos Inhibidores de CETP, sin hipertensión.
2. Preparaciones modificadoras del ácido nicotínico
3. Inhibidores de la absorción de colesterol
4. Nuevos inhibidores de la ACAT
5. Nuevas estatinas (pitavastatina)
6. Estabilizadores mRNA del receptor LDL (berberina)
7. Silenciadores del gen de la apo B-100 (siRNA)
8. Péptidos que mimetizan apo A<sub>I</sub>