

**XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina Interna**  
**AVANCES EN TERAPIA COMBINADA EN RIESGO**  
**CARDIOVASCULAR**  
Sitges, 22 de noviembre de 2007

---

**COMBINACIÓN DE ESTATINAS CON OTROS**  
**FÁRMACOS ANTIATEROMATOSOS**

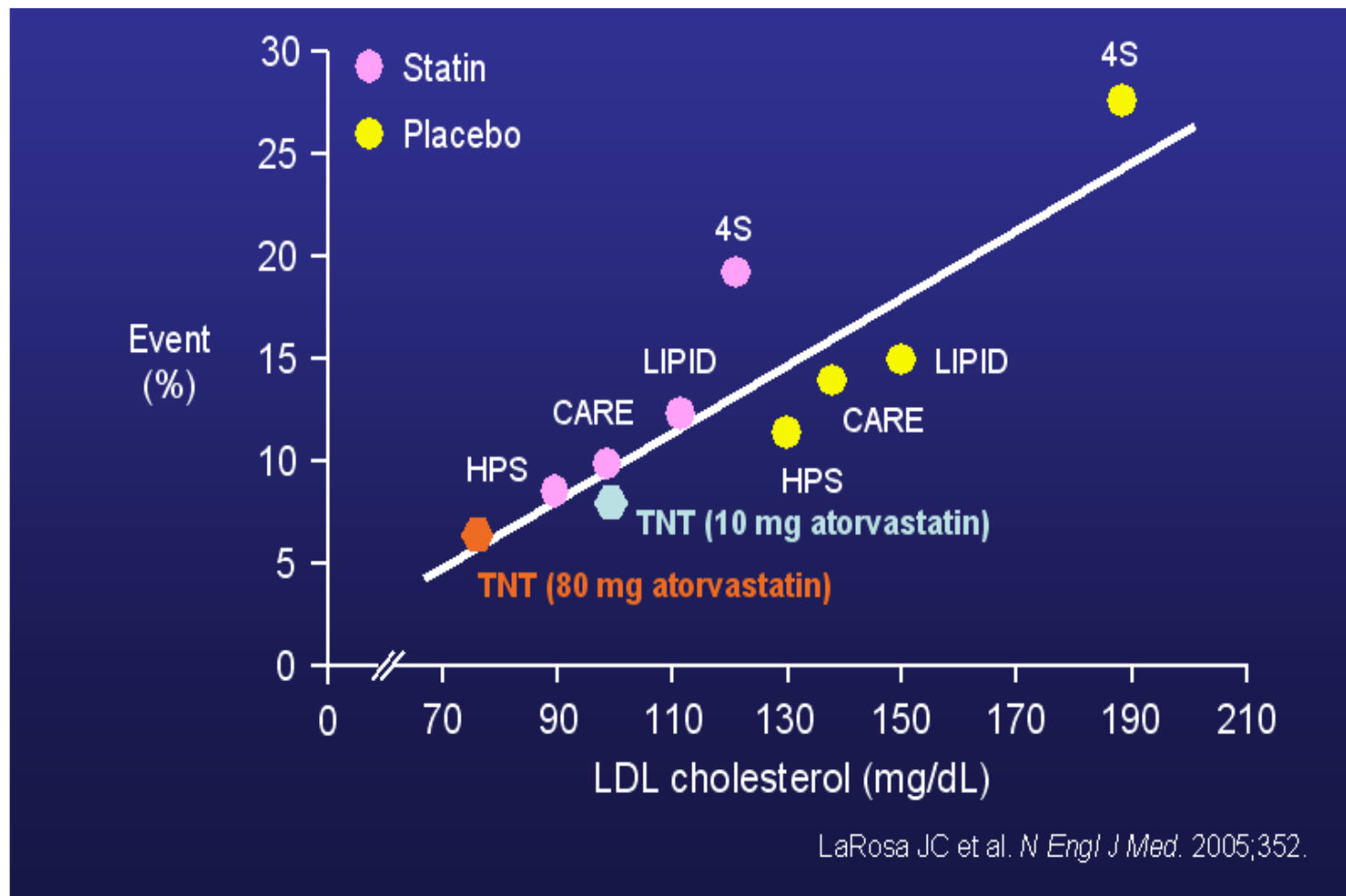
---

**Dr. Xavier Pintó Sala**  
Unidad de Lípidos y Arteriosclerosis  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital Universitario de Bellvitge

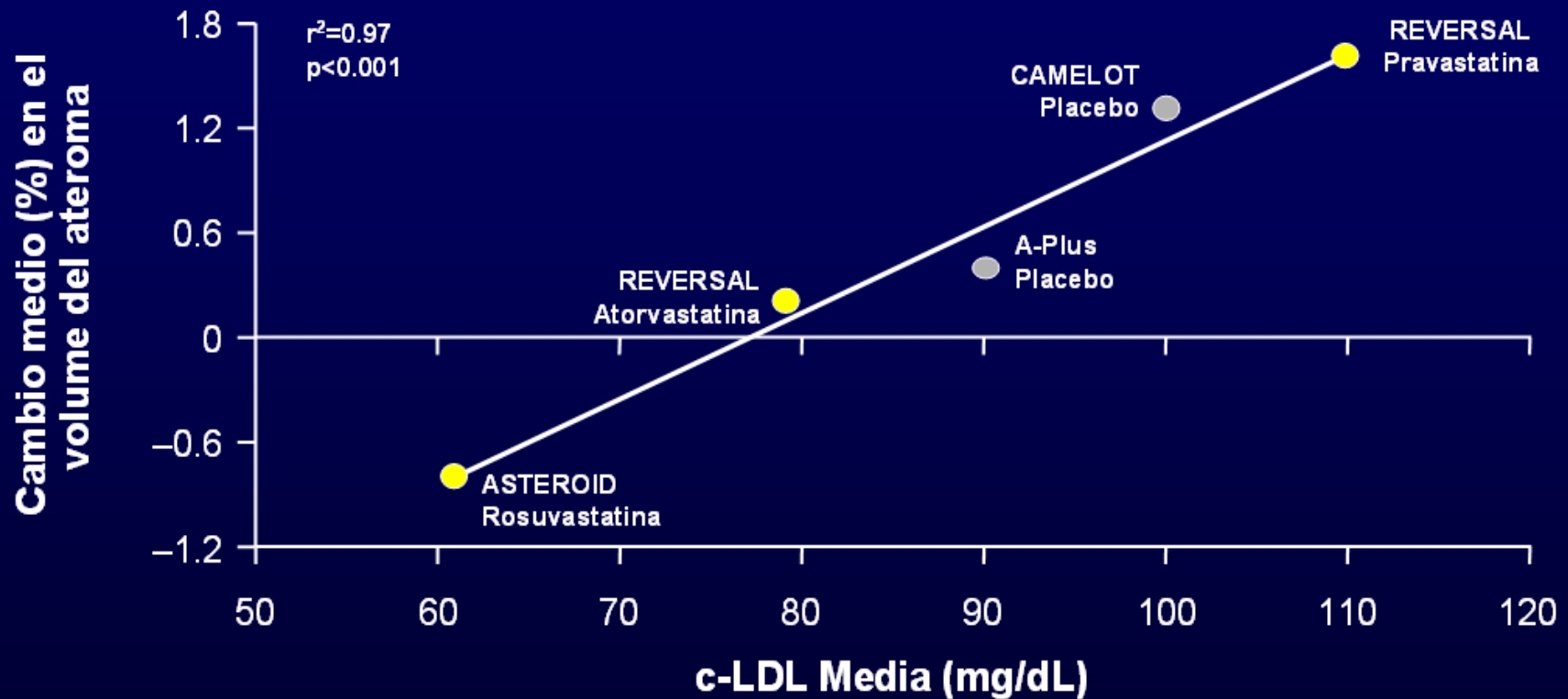


# Ensayos clínicos de prevención secundaria con estatinas

La incidencia de episodios es proporcional al nivel de c-LDL durante el tratamiento



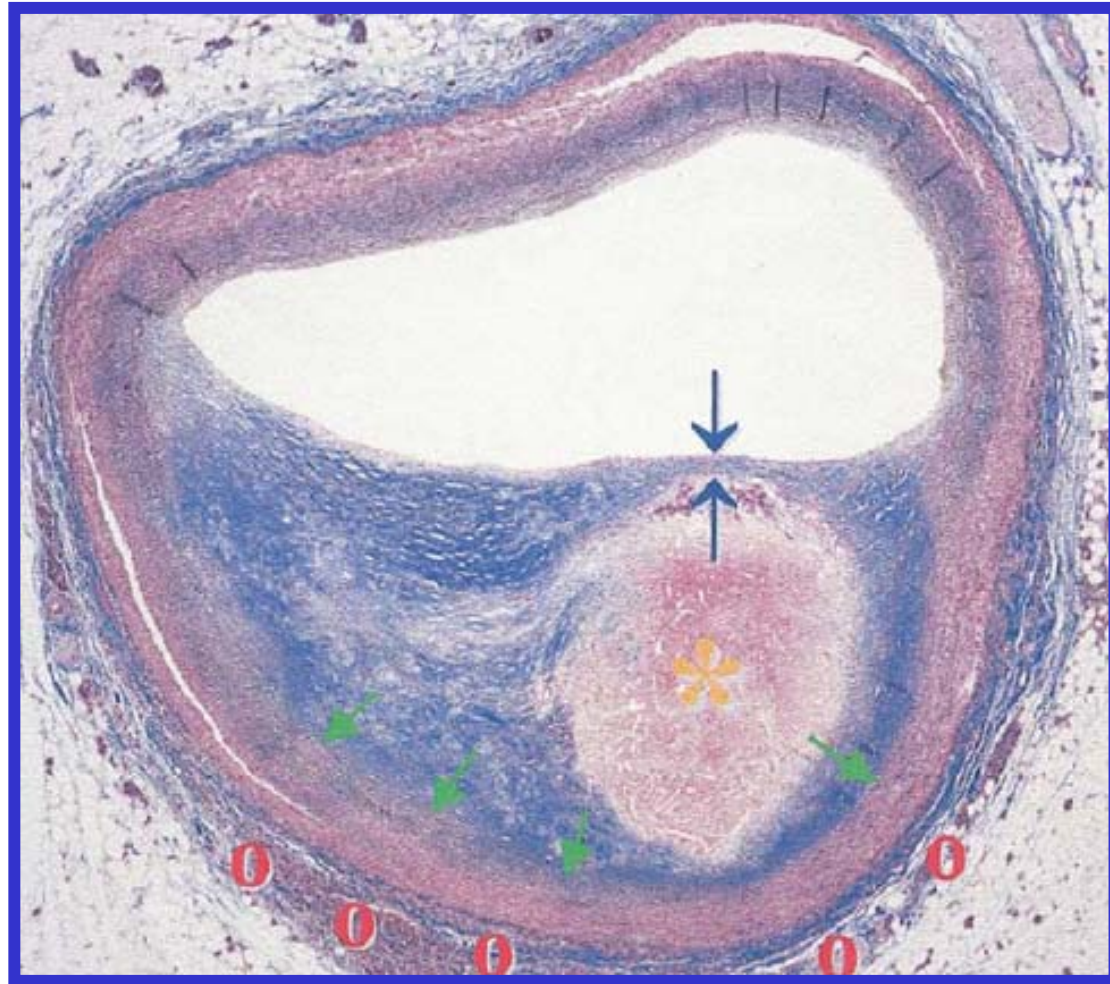
# Relación entre la concentración de c-LDL y la aterosclerosis valorada con ecografía intravascular



REVERSAL=Reversal of Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering; CAMELOT=Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis; A-Plus=Avasimibe and Progression of Lesions on Ultrasound; ASTEROID=A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden

Tomado de Nissen SE et al *JAMA*. 2006;295:1556-1565.

## PLACA DE ATEROMA VULNERABLE



Sección transversal de una arteria coronaria con una placa vulnerable. Se observa un gran núcleo necrótico (asterisco naranja), una cápsula fibrosa delgada (flechas azules), un remodelado expansivo (flechas verdes) y neovascularización de vasa vasorum (círculos rojos abiertos)

*FALKE. JACC 2006*

# OBJETIVO TERAPÉUTICO EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA

## ALTO RIESGO

- C- LDL < 100 mg/dL (2,6 mmol/L)  
opcional < 70 mg/dL (1,8 mmol/L)

## RIESGO INTERMEDIO

- C-LDL < 130 mg/dL (3,4 mmol/L)  
opcional < 100 mg/dL (2,6 mmol/L)

## **Eficacia de los fármacos hipolipemiantes para disminuir el c-LDL**

### **% DISMINUCIÓN del c-LDL**

---

<b>Monoterapia con Estatinas</b>	<b>30 - 55 %</b>
<b>Monoterapia con Ezetimiba</b>	<b>15 - 20 %</b>
<b>Monoterapia con Resinas</b>	<b>10 - 20 %</b>

---

# DOS FUENTES DE COLESTEROL DE IMPORTANCIA SIMILAR

**Colesterol  
de la dieta**  
(~300–700 mg/día)

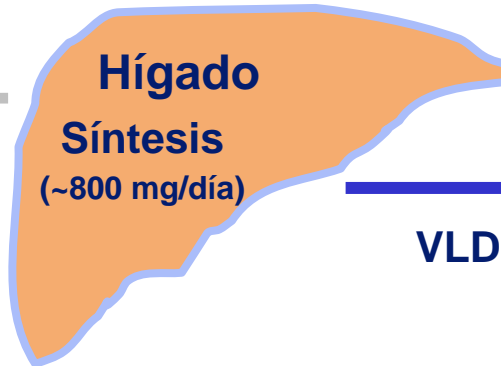
**Colesterol  
biliar**  
(~1.000 mg/día)



**Intestino**

Ácidos biliares y  
esteroles  
neutros fecales

~700 mg/día



**Hígado**

**Síntesis**  
(~800 mg/día)

**VLDL**

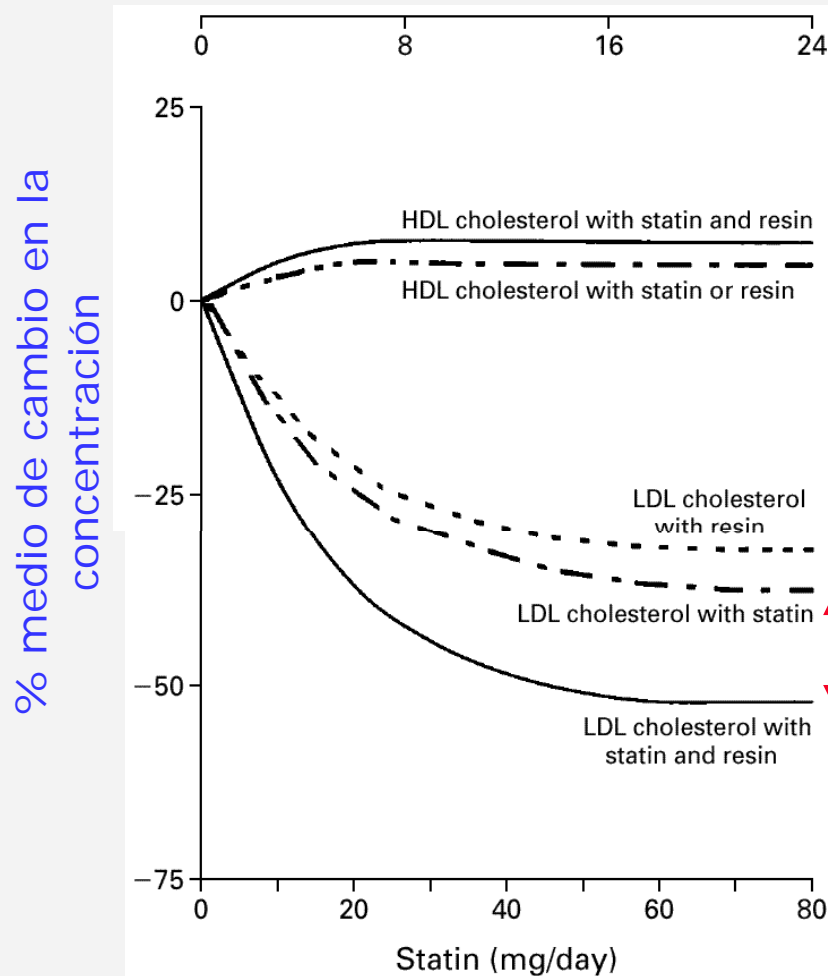
**Circulación  
sanguínea**

**LDL**

**Tejidos  
extrahepáticos**

Tomado de Champe PC, Harvey RA. *Biochemistry*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Raven, 1994<sup>1</sup>; Glew RH. En *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:728-777<sup>2</sup>; Ginsberg HN, Goldberg IJ. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:2138-2149<sup>3</sup>; Shepherd J *Eur Heart J Suppl* 2001;3(suppl E):E2-E5<sup>4</sup>; Hopfer U. En *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:1082-1150.<sup>5</sup>; Ros E. *Clin Invest Arterioscl* 2003;15(6):261 – 75

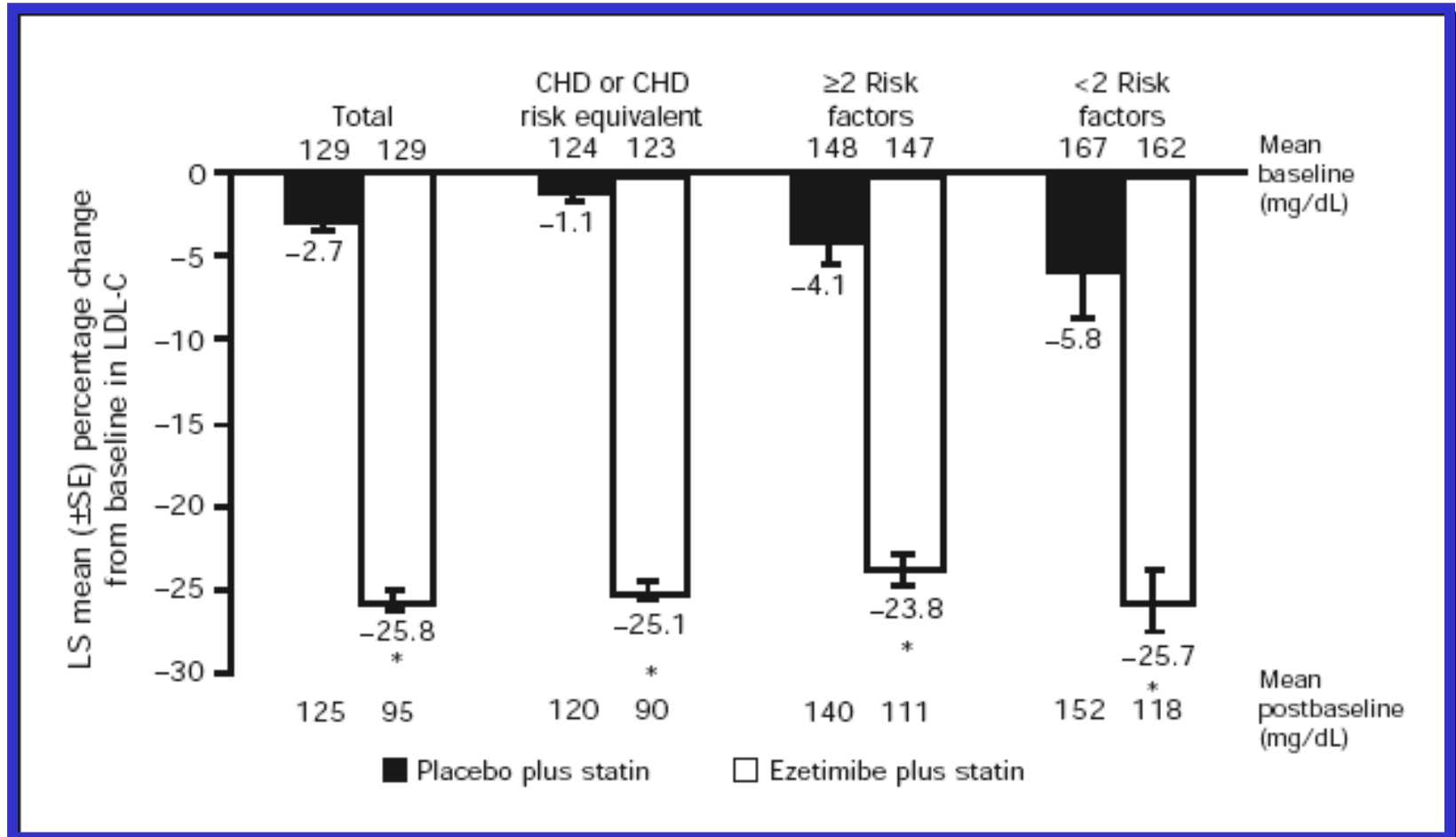
# Efecto del tratamiento con estatinas y resincolestiramina, solas o asociadas, sobre el c-HDL y el c-LDL



**EL DESCENSO ADICIONAL DEL C-LDL AL AÑADIR RESINCOLESTIRAMINA A UN TRATAMIENTO CON ESTATINAS ES DE UN 15-20%**

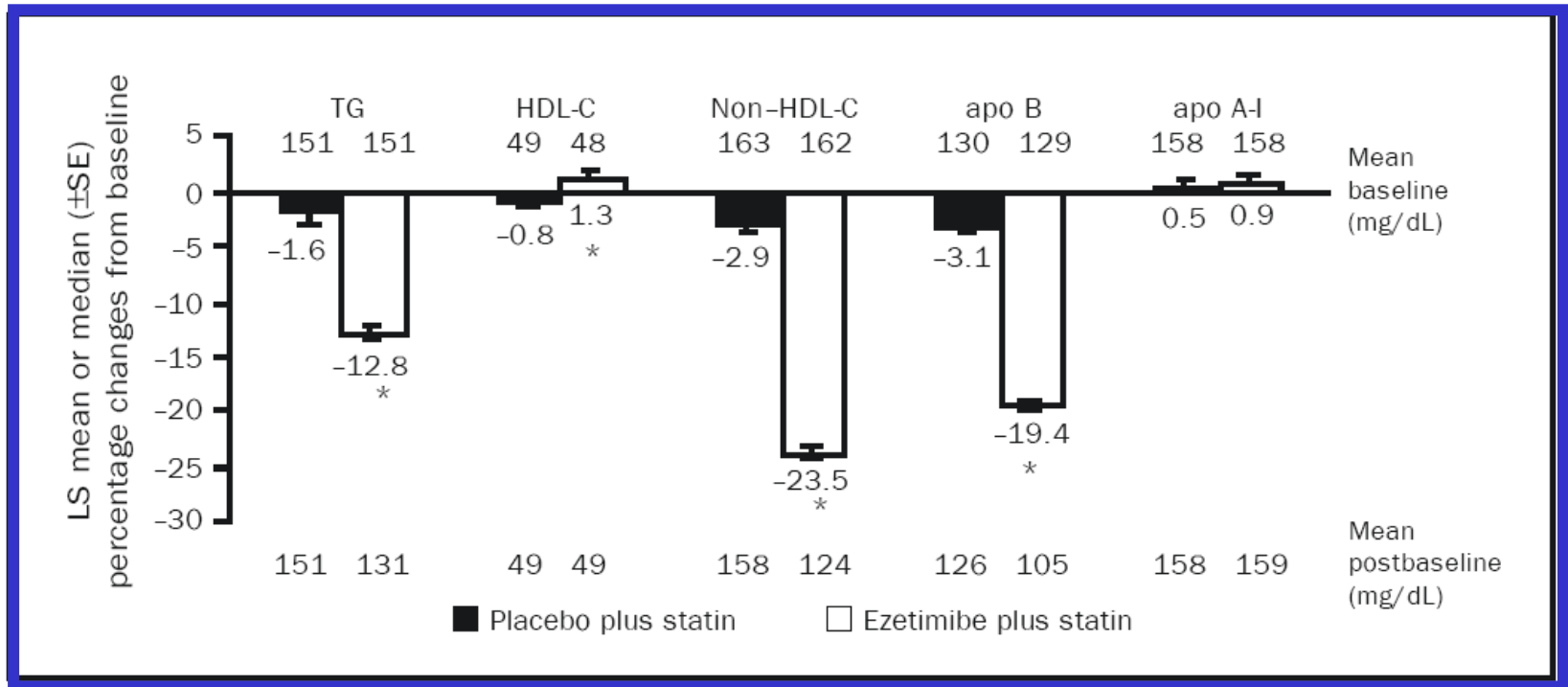


# ASOCIACIÓN DE EZETIMIBA AL TRATAMIENTO EN CURSO CON ESTATINAS

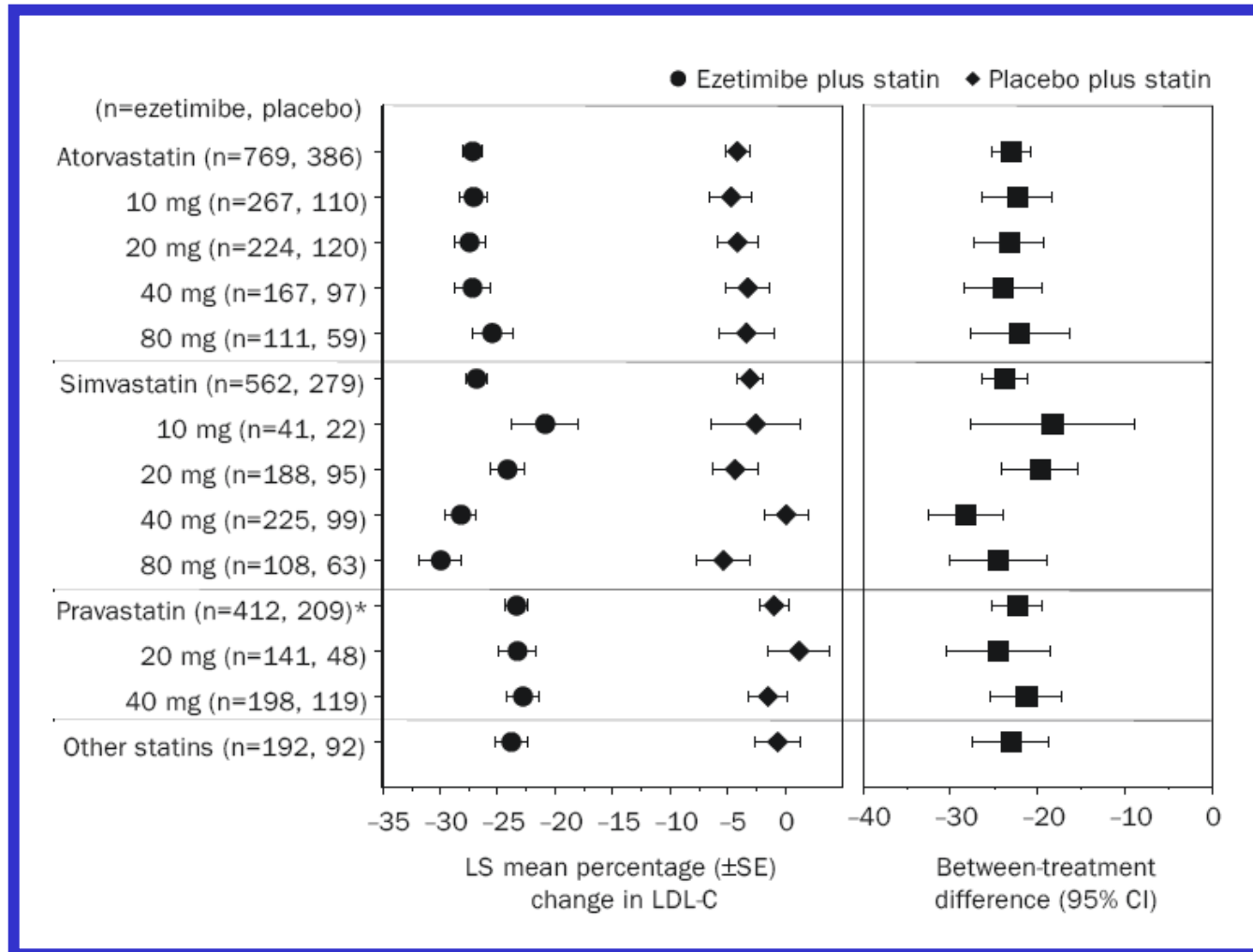


N=3030 pacientes en tratamiento estable con estatinas y un c-LDL > objetivo del ATP-III. Grupos paralelos x 6 sem.

# ASOCIACIÓN DE EZETIMIBA AL TRATAMIENTO EN CURSO CON ESTATINAS

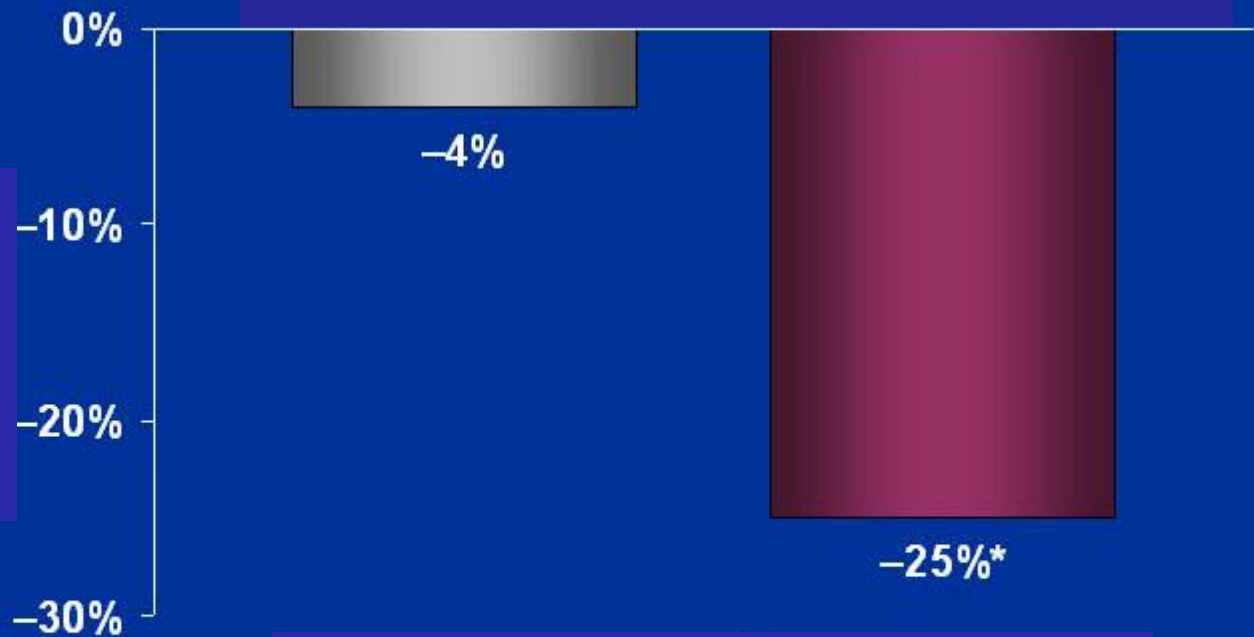


# ASOCIACIÓN DE EZETIMIBA AL TRATAMIENTO EN CURSO CON ESTATINAS



# EZETIMIBA AÑADIDA AL TRATAMIENTO EN CURSO CON ESTATINAS EFECTOS SOBRE EL C-LDL

ESTATINAS + PLACEBO      ESTATINA + EZETIMIBA



C-LDL medio

Monoterapia con estatinas (1)

139 mg/dL

138 mg/dL

Tras añadir placebo o ezetimiba

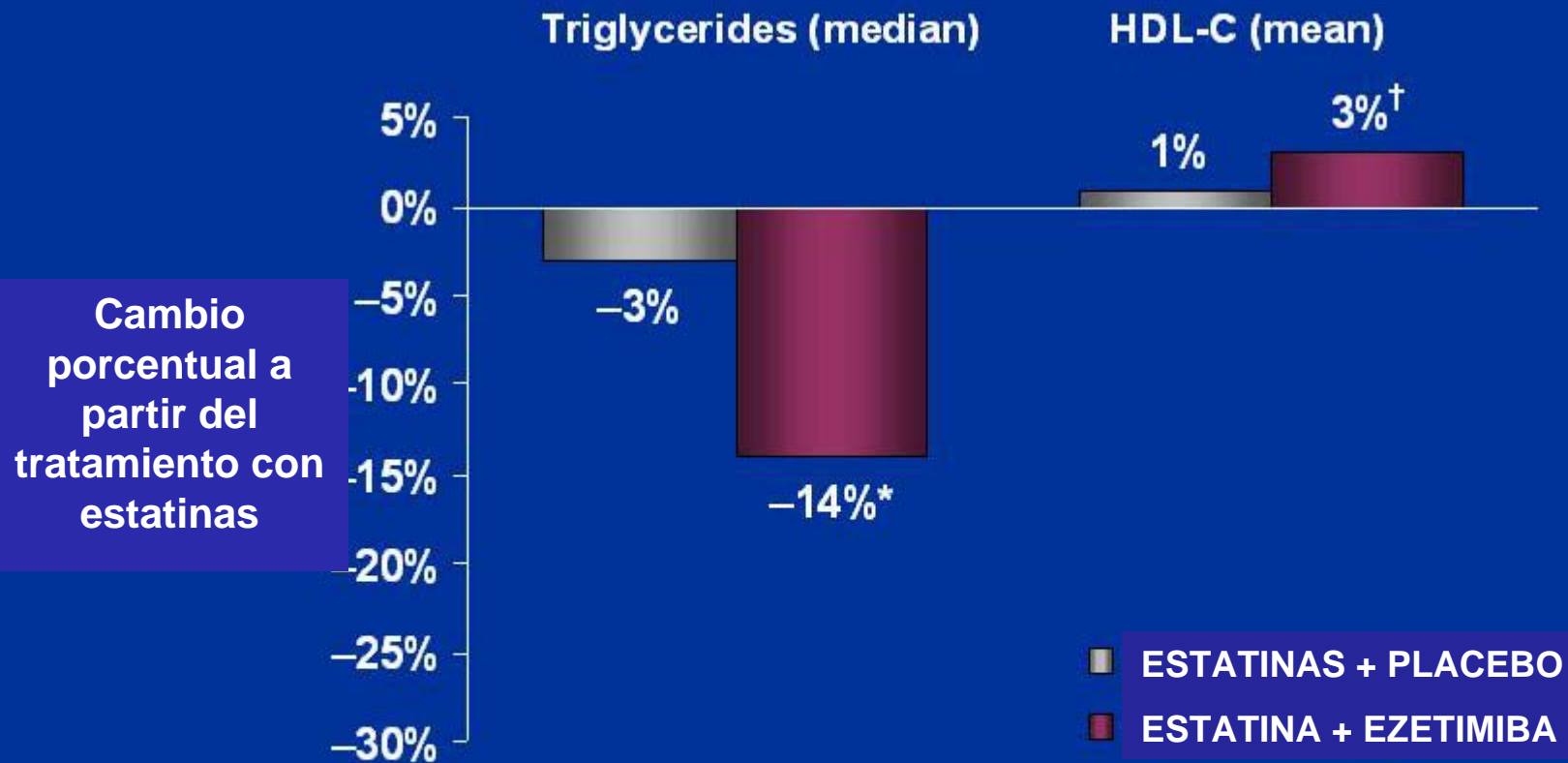
133 mg/dL

102 mg/dL

\* $P < 0.001$  for ZETIA + statin vs placebo + statin.

1. Gagné C et al. *Am J Cardiol.* 2002;90:1084-1091.

# EZETIMIBA AÑADIDA AL TRATAMIENTO EN CURSO CON ESTATINAS: EFECTOS SOBRE LOS TRIGLICÉRIDOS Y EL C-HDL





\* $P < 0.001$  for ZETIA + statin vs statin alone.

† $P < 0.05$  for ZETIA + statin vs statin alone.

# SEGURIDAD A LARGO PLAZO DE EZETIMIBA COADMINISTRADA CON SIMVASTATINA

	SIMVA + PBO n=78 %(n)	SIMVA +EZE n=355 %(n)
<b>Todos AEs</b>	<b>72 (56)</b>	<b>75(256)</b>
<b>AEs Importantes</b>	<b>17(13)</b>	<b>12(43)</b>
<b>AEs Relacionados con el fármaco</b>	<b>17(13)</b>	<b>19(69)</b>
<b>Abandonos debidos a AEs</b>	<b>10(8)</b>	<b>7(26)</b>
<b>Elev. Consecutivas (&gt;3xULN)</b>		
ALT	0	0.3(1)
AST	0	0.3(1)
<b>CPK &gt;10xULN</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

# Estudios de morbimortalidad en marcha con Ezetimiba/ Simvastatina

		<b>ENHANCE</b>		<b>IMPROVE-IT</b>
<b>Nombre completo</b>	Study of Heart and Renal Protection	Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression	Simvastatin + Ezetimibe in Aortic Stenosis	Improved Reduction of Outcomes: VYTORIN (INEGY) Efficacy International Trial
<b>Tratamientos</b>	Ezetimiba 10 mg/día + simvastatina 20 mg/día frente a placebo*	Ezetimiba 10 mg/día + simvastatina 80 mg/día frente a simvastatina 80 mg/día	Ezetimiba 10 mg/día + simvastatina 40 mg/día frente a placebo	Ezetimiba 10 mg/día + simvastatina 40 mg/día frente a simvastatina 40 mg/día
<b>Participantes</b>	Aprox. 9.000 pacientes (≥40 años de edad) con nefropatía crónica (creatinina ≥1,5 md/dl en mujeres; ≥2 mg/dl en varones, o sometidos a diálisis)	725 pacientes (de 30 a 70 años) con hipercolesterolemia familiar heterocigota	1.400 pacientes (de 45 a 85 años) con estenosis moderada asintomática de la válvula aórtica (velocidad Doppler de 2,5–4,0 m/s), C-LDL <230 mg/dl, TG ≤400 mg/dl	Aprox. 10.000 pacientes con síndromes coronarios agudos
<b>Criterio de valoración principal</b>	Momento de aparición episodios vasculares importantes (IM, ictus, revascularización, muerte cardíaca)	Variación media durante el estudio del grosor de la íntima-media de la carótida por ecografía	Compuesto episodios cardiovasculares mayores: valvuloplastia aórtica o episodios cardiovasculares importantes (p. ej. IM no mortal, revascularización)	Combinación de muerte, IM, nueva hospitalización por SCA o revascularización
<b>Duración prevista</b>	4 años	2 años	Mediana de duración de 4 años	Al menos 2 años de seguimiento

Tomado de Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney International* 2003; 63: (Suppl 84): S207-S210. Kastelein JP et al. Comparison of ezetimibe plus simvastatin versus simvastatin monotherapy on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolemia: Design and rationale of the Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression (ENHANCE) Trial. *Am Heart J* 2005; 149: 234-9

Rossebó A et al for the SEAS Steering Committee. Design of the simvastatin and Ezetimibe in aortic stenosis (SEAS) Study. [Abstract & Póster #3P-0870]. Presentado en el XIIIth International Symposium on Atherosclerosis (ISA), Kyoto, Japan, September 28 - October 2, 2003. <http://www.congre.co.jp/isa/>; IMPROVE-IT <http://www.medicalnewstoday.com/medicalnews.php?newsid=17578>

# Efecto de la dieta y los estanoles vegetales sobre el metabolismo lipídico en pacientes en tratamiento estable<sup>(a)</sup> con estatinas

Dieta<sup>1</sup> + margarina  
con estanoles<sup>3</sup>

Dieta<sup>2</sup> + margarina  
sin estanoles

	Basal	6 semanas	Basal	6 semanas
<b>Edad (años)</b>	45.7±11.7	—	51.7±15.3	—
<b>IMC(Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.5±2.4	25.2±2.5	27.0±4.8	26.9±4.9
<b>CT (mg/dL)</b>	250.9±50.2	223.9±96.5*	281.8±54.0	270.2±42.5
<b>TG (mg/dL)</b>	194.7±123.9	168.2±97.4	150.5±70.8	177.0±88.5
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	173.7±54.0	146.7±38.6**	200.7±57.9	185.3±50.2*
<b>C-HDL (mg/dL)</b>	39.76±11.6	39.76±11.2	49.4±14.3	50.6±16.6
<b>ApoB (mg/dL)</b>	122±24	113±18**	133±24	125±23*
<b>ApoA1 (mg/dL)</b>	125±27	115±18	139±28	135±25

(a) Durante al menos 6 meses

1 Dieta protocolizada según estadios impartida por una dietista al inicio y a las 3 semanas

2 Dieta impartida por una dietista mediante un cuaderno con entrevista al inicio y a las 3 semanas

3 30-35 g/día con 3 g de estanoles

\* P < 0.05

\*\* P < 0.01

*Castro Cabezas M et al. J Am Diet Assoc 2006;106:1564-9*



# Efecto de la dieta y los estanoles vegetales sobre el metabolismo lipídico en pacientes en tratamiento estable<sup>(a)</sup> con estatinas

Dieta<sup>1</sup> + margarina  
con estanoles<sup>3</sup>

Dieta<sup>2</sup> + margarina  
sin estanoles

Basal

6 semanas

Basal

6 semanas

Edad (años)	45.7±11.7	—	51.7±15.3	—
IMC(Kg/m <sup>2</sup> )	25.5±2.4	25.2±2.5	27.0±4.8	26.9±4.9
CT (mg/dL)	250.9±50.2	223.9±96.5*	281.8±54.0	270.2±42.5
TG (mg/dL)	194.7±123.9	168.2±97.4	150.5±70.8	177.0±88.5
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	<b>173.7±54.0</b>	<b>146.7±38.6**</b>	<b>200.7±57.9</b>	<b>185.3±50.2*</b>
C-HDL (mg/dL)	39.76±11.6	39.76±11.2	49.4±14.3	50.6±16.6
ApoB (mg/dL)	122±24	113±18**	133±24	125±23*
ApoA1 (mg/dL)	125±27	115±18	139±28	135±25

↓ c-LDL

15,6 %

7,7 %

(a) Durante al menos 6 meses

1 Dieta protocolizada según estadios impartida por una dietista al inicio y a las 3 semanas

2 Dieta impartida por una dietista mediante un cuaderno con entrevista al inicio y a las 3 semanas

3 30-35 g/día con 3 g de estanoles

\* P < 0.05

\*\* P < 0.01

*Castro Cabezas M et al. J Am Diet Assoc 2006;106:1564-9*

## Eficacia de los fármacos hipolipemiantes para disminuir el c-LDL

### % DISMINUCIÓN del c-LDL

Monoterapia con Estatinas	30 - 55 %
Monoterapia con Ezetimiba	15 - 20 %
Monoterapia con Resinas	10 - 20 %
Estatina más ezetimiba (*)	20 - 25 %
Estatina más resina (*)	15 - 20 %
Estatina más esteroides vegetales (*)	8 - 10 %

\* reducción adicional a la obtenida con la estatina sola

# Tratamiento de la dislipemia mixta

Exceso de c-LDL y TG

Cambios en el estilo de vida

Fármacos

Paso

1

Alcanzar el objetivo del c-LDL o del c-NO HDL

Paso

2

Normalizar el c-HDL y los TG

## **OBJETIVO SECUNDARIO: C-No HDL**

**En los pacientes con hipertrigliceridemia > 200 mg/dL**

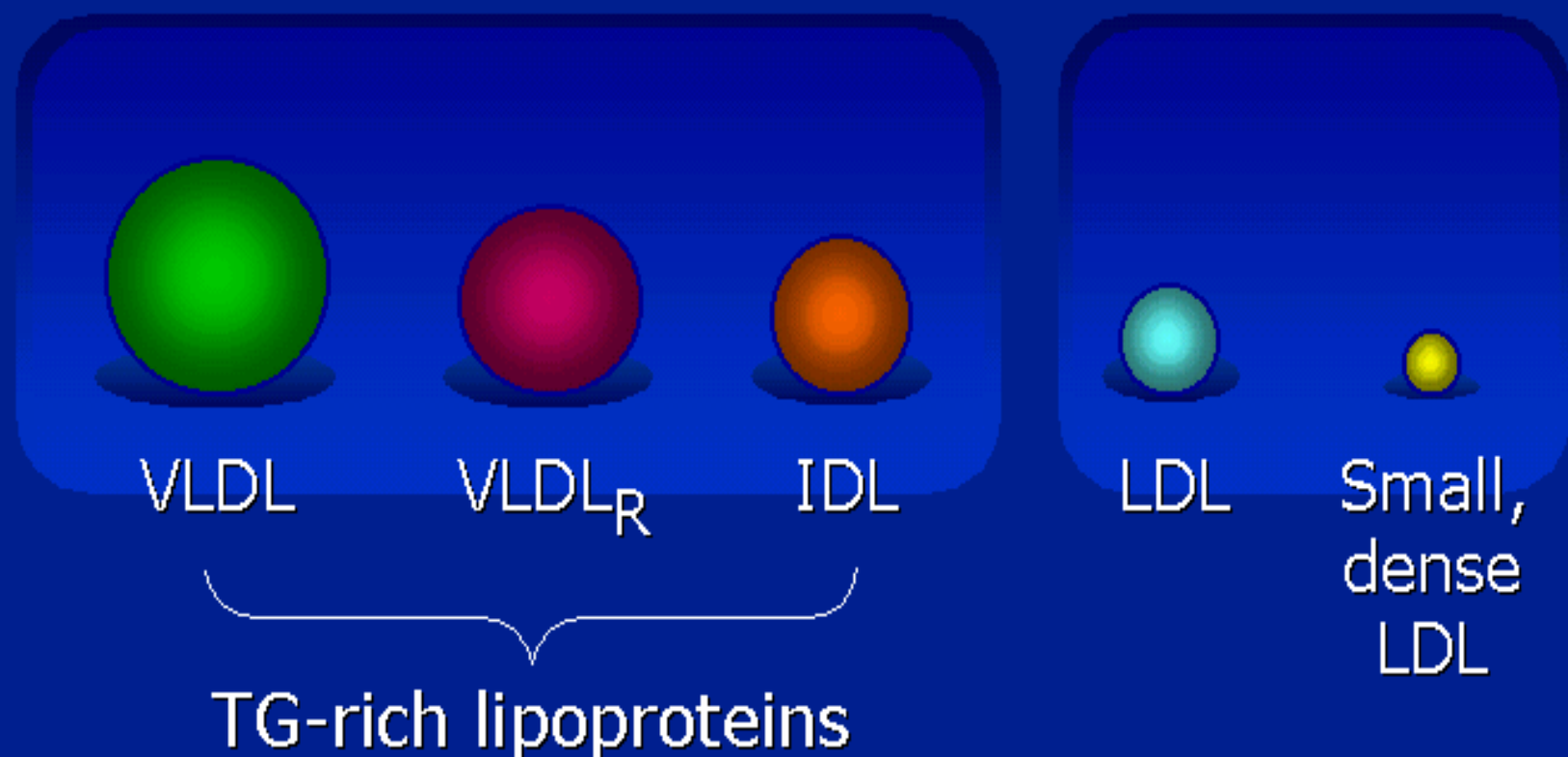
**- Valorar el colesterol No-HDL en lugar del c-LDL**

**COLESTEROL NO-HDL = COLESTEROL TOTAL – c-HDL**

# Partículas Aterogénicas

Medición de :

Apolipoproteína B  
Colesterol-No HDL



Partículas No Aterogénicas



# OBJETIVO SECUNDARIO: C-No HDL

## VALORES DE REFERENCIA

**c-LDL + 30 mg/dL (0,8 mmol/L)**

**ALTO RIESGO: < 130 mg/dL (3,4 mmol/L)**

**Opcional < 100 mg/dL (2,6 mmol/L)**

**RIESGO INTERMEDIO: < 160 mg/dL (4,1 mmol/L)**

**Opcional < 130 mg/dL (3,4 mmol/L)**

# **ASOCIACIÓN DE FIBRATOS, AG OMEGA-3 O ACIDO NICOTINICO A UN TRATAMIENTO PREVIO CON ESTATINAS**

- Falta de consecución de los objetivos del c-No HDL con estatinas en monoterapia
- Persistencia de c-HDL bajo o de un exceso de triglicéridos tras haber logrado los objetivos del c-LDL con estatinas en monoterapia

# ASOCIACION DE ESTATINAS Y FIBRATOS

## 389 con Hiperlipemia familiar combinada (1)

- **Pravastatina 20 mg/d + Gemfibrozilo 1200 mg/d**
- **Simvastatina 20 mg/d + Gemfibrozilo 1200 mg/d**
- **Simvastatina 20 mg/d + Ciprofibrato 100 mg/d**

<u>c-LDL</u>	<u>TG</u>	<u>c-HDL</u>
↓ 35%	↓ 48%	↑ 14%
↓ 39%	↓ 54%	↑ 25%
↓ 42%	↓ 57%	↑ 17%

## 120 pacientes diabéticos con hiperlipemia combinada (2)

- **Atorvastatina 20 mg/d + Fenofibrato 200 mg/d**

↓ 46%	↓ 50%	↑ 22%
-------	-------	-------

## 333 pacientes coronarios con hiperlipemia mixta (3)

- **Fluvastatina 40 mg/d + Bezafibrato 400 mg/d**

↓ 24%	↓ 38%	↑ 22%
-------	-------	-------

(1) Athyros VG et al. *Am J Card* 1997;80:608-13; (2) Athyros VG et al. *Diabetes Care* 2002;25:198-202; (3) Paucillo P et al. *Atherosclerosis* 2000;150:429-36



# Eficacia del fenofibrato y de las estatinas en pacientes con hipercolesterolemia o dislipemia mixta

Lipid entry criteria (mmol/L)	Treatment (mg/day) [treatment duration]	No. of pts	Mean change from baseline in lipid level (%) [mean baseline level; mmol/L]			
			TC	LDL-C	HDL-C	TG
LDL-C $\geq$ 4.9, TG $\leq$ 3.9 Farnier et al/ r, db, pg, mc	FEN 200 [16wk]	32	-19** [9.1]	-21***a [7.1]	+4* [1.2]	-29* [1.8]
	FEN 200 + FLU 20 [16wk]	33	-27 [9.7]	-32 <sup>a</sup> [7.6]	+14 [1.3]	-39 [1.8]
	FEN 200 + FLU 40 [16wk]	31	-35 [9.2]	-41 <sup>a</sup> [7.1]	+3 [1.4]	-40 [1.6]
LDL-C >3.4, TG 1.7–5.6 Grundy et al/ r, db, pg, mc	SIM 20 [12wk]	207	-20 [6.6]	-26 [4.2]	+10 [1.1]	-20 <sup>a,b</sup> [2.6]
	FEN 160 + SIM 20 [12wk]	411	-26 <sup>††</sup> [6.6]	-31 <sup>††</sup> [4.2]	+19 <sup>††</sup> [1.1]	-43 <sup>††a,b</sup> [2.6]
TC $\geq$ 5.2, TG 2.3–9.0 Koh et al/ r, db, co	FEN 200 [2mo]	56	-13 [6.0]	-6 [3.4]	+23 <sup>†</sup> [1.1]	-55 <sup>†</sup> [3.8]
	ATO 10 [2mo]	56	-29 <sup>†</sup> [6.3]	-40 <sup>†</sup> [3.5]	0 [1.2]	-25 [3.4]
	FEN 200 + ATO 10 [2mo]	56	-29 <sup>†</sup> [6.2]	-30 <sup>†</sup> [3.3]	+15 <sup>†</sup> [1.2]	-57 <sup>†</sup> [3.6]

a Primary endpoint.

b Median value.

ATO = atorvastatin; co = crossover; db = double-blind; FLU = fluvastatin; HDL-C = high-density lipoprotein-cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; mc = multicentre; pg = parallel-group; r = randomised; SIM = simvastatin; TC = total cholesterol; TG = triglyceride; \* p < 0.05, \*\* p < 0.001 (analysis of variance F test for the comparison of the three treatment groups); † p < 0.05 vs FEN monotherapy; ‡ p < 0.05, †† p < 0.001 vs statin monotherapy.

## PORCENTAJE DE PACIENTES QUE ALCANZAN LOS OBJETIVOS DE LA ADA

	Baseline	Atorvastatin	Micronized fenofibrate	Combination therapy
<i>n</i>	120	40	40	40
ADA LDL cholesterol goal	0	80*†	5*	97.5*‡
TG desirable levels	0	75*	92.5*§	100*‡
HDL cholesterol optimal levels	0	17.5*	30*§	60*‡
10-year probability for myocardial infarction	21.6	7.5*†	10.9*	4.2*‡

Data are %. \* $P < 0.0001$  vs. baseline; † $P < 0.05$  vs. fenofibrate; ‡ $P < 0.05$  vs. both monotherapies; § $P < 0.05$  vs. atorvastatin.

## EFECTOS DE LA ATORVASTATINA, DEL TRATAMIENTO COMBINADO Y DEL FENOFIBRATO SOBRE LOS LÍPIDOS Y LA FUNCIÓN ENDOTELIAL

Variable	Atorvastatina		Atorvastatina + Fenofibrato		Fenofibrato	
	Inicio	Tratamiento	Inicio	Tratamiento	Inicio	Tratamiento
C-LDL(mg/dl)	134 ± 7	81 ± 51*	128 ± 6	90 ± 4*	130 ± 7	122 ± 4
Triglicéridos (mg/dl)	301 ± 23	226 ± 17*	322 ± 19	138 ± 12*	337 ± 24	150 ± 10*
C-HDL(mg/dl)	46 ± 1	46 ± 2	46 ± 1	53 ± 2*	44 ± 1	54 ± 2*
CRP (mg/l)	1,2(0,65-2,2)	0,75 (0,4-1,45)*	1,2(0,7-2,35)	0,6 (0,4-1,1)*	0,8 (0,53-2,0)	0,70(0,4-1,2)*
Fibrinógeno (mg/dl)	287 ± 9	264 ± 11	297 ± 7	235 ± 8*	282 ± 9	233 ± 9*
DMF	4,7 ± 0,18	6,38 ± 0,21	4,56 ± 0,19	7,44 ± 0,22*	4,73 ± 0,19	6,51 ± 0,19*

\*P = < 0,01.

DMF: dilatación mediada por el flujo sanguíneo

*Koh et al. JACC2005;45:1649-53*

# ACCORD: NIH/NHLBI Trial Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes

- Diseñado para testar independientemente 3 estrategias que reduzcan la ECV en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Simvastatina 20 mg +  
Fenofibrato 160 mg

Simvastatina 20 mg

·1.050

·1.050  
0

·1.450

·1.450  
0

Control glicémico intensivo  
(HbA1c < 6%)

·1.050

·1.050  
0

·1.450

·1.450  
0

Control glicémico convencional  
(HbA1c < 7,5%)

Intensivo      Estándar  
Presión Arterial

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COADMINISTRACIÓN DE EZETIMIBA/SIMVASTATINA Y FENOFIBRATO EN LA HIPERLIPEMIA MIXTA

	<b>Placebo (n = 60)</b>	<b>EZE/SIMVA (n = 179)</b>	<b>EZE/SIMVA + FENO (n = 180)</b>
LDL-C*	-3.5 (-8.7 to 1.7) <sup>a</sup>	-47.1 (-49.5 to -44.8) <sup>b</sup>	-45.8 (-48.8 to -42.8) <sup>b</sup>
HDL-C†	1.1 (-2.5 to 4.7) <sup>a</sup>	9.3 (7.2 to 11.4) <sup>b</sup>	18.7 (16.6 to 20.7) <sup>c</sup>
TG*	-3.1 (-10.5 to 4.3) <sup>c</sup>	-28.6 (-32.7 to -24.5) <sup>b</sup>	-50.0 (-53.2 to -46.7) <sup>d</sup>
Non-HDL-C*	-1.7 (-4.9 to 1.6) <sup>a</sup>	-45.2 (-47.3 to -43.1) <sup>b</sup>	-50.5 (-53.0 to -48.0) <sup>d</sup>
TC*	-1.0 (-3.8 to 1.8) <sup>a</sup>	-35.4 (-37.0 to -33.7) <sup>b</sup>	-38.7 (-40.9 to -36.6) <sup>b</sup>
Apo B*	0.0 (-3.2 to 3.2) <sup>a</sup>	-39.0 (-41.3 to -36.7) <sup>b</sup>	-44.7 (-47.4 to -41.9) <sup>d</sup>
Apo A-I†	1.6 (-2.0 to 5.2) <sup>a</sup>	6.6 (4.6 to 8.7) <sup>b</sup> ‡	11.1 (9.1 to 13.2) <sup>c</sup>

For apo B and apo A-I, n = 57, 174, 178, and 173, respectively.

For any comparison within a row, significant between-treatment difference is denoted by different superscripted letters (eg, within the third row, “d” is significantly different compared to “a”, “b”, and “c”, or all pairwise comparisons are significant);  $P < .01$  unless otherwise indicated by a symbol.

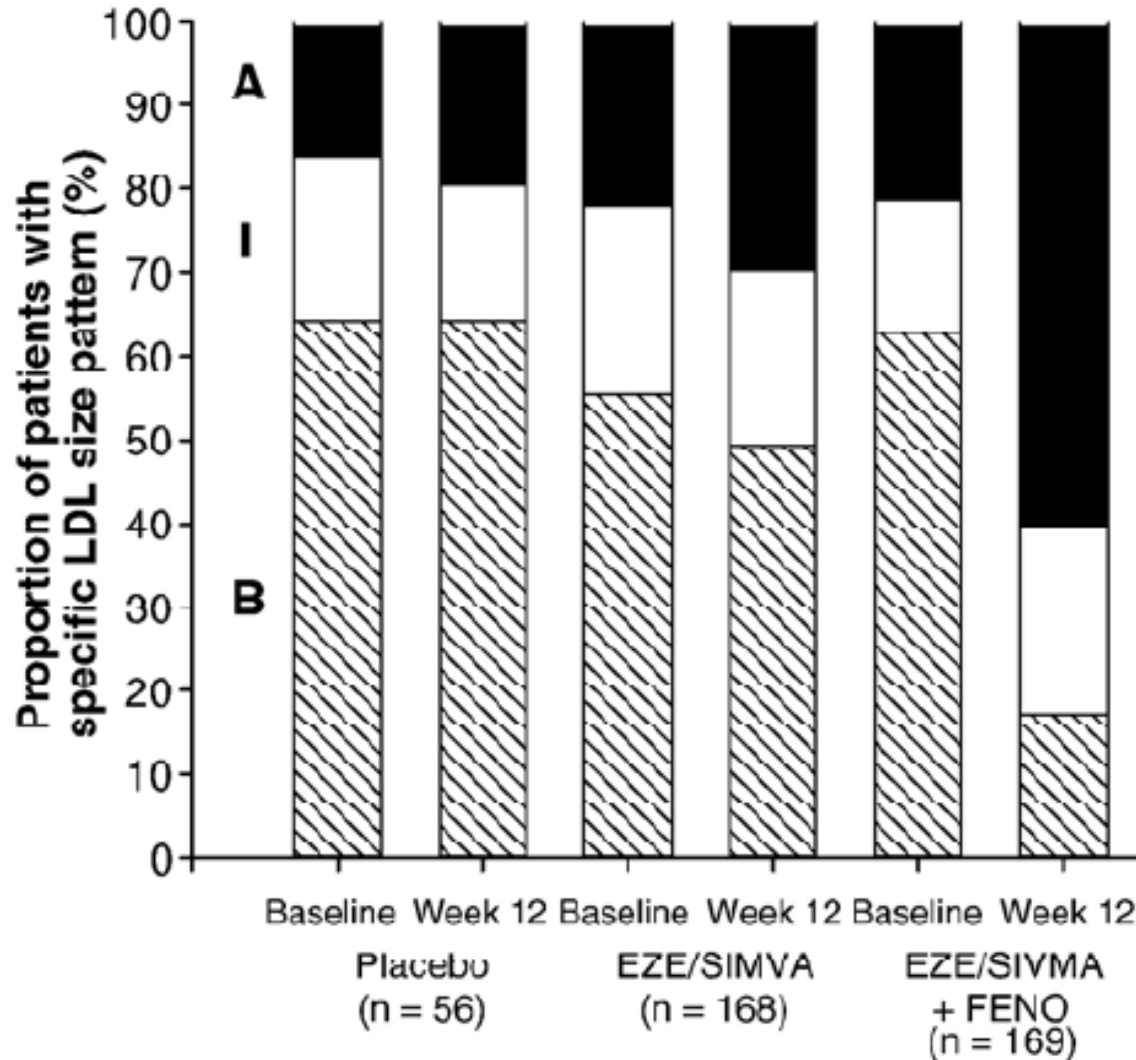
\*Data are presented as median percent change (95% CI).

†Data are presented as LS mean percent change (95% CI).

‡ $P = .02$  for EZE/SIMVA versus placebo.

§ $P = .03$  for EZE/SIMVA + FENO versus EZE/SIMVA.

# EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COADMINISTRACIÓN DE EZETIMIBA/SIMVASTATINA Y FENOFIBRATO EN LA HIPERLIPEMIA MIXTA



# EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COADMINISTRACIÓN DE EZETIMIBA/SIMVASTATINA Y FENOFIBRATO EN LA HIPERLIPEMIA MIXTA

	Placebo (n = 60)	EZE/SIMVA (n = 184)	EZE/SIMVA + FENO (n = 183)
Number (%) of patients* with			
One or more AEs	18 (30.0)	65 (35.3)	72 (39.3)
Drug-related AEs†	4 (6.7)	13 (7.1)	16 (8.7)
SAEs	2 (3.3)	1 (0.5)	0
Drug-related SAEs	0	0	0
Number (%) of patients who			
Discontinued owing to AEs‡	1 (1.7)	5 (2.7)‡	5 (2.7)‡
Discontinued owing to drug-related AEs	0	3 (1.6)	4 (2.2)
Discontinued owing to SAEs	1 (1.7)	0	0
Discontinued owing to drug-related SAEs	0	0	0
Clinical AEs of interest			
ALT and/or AST $\geq 3 \times$ ULN (consecutive), n/N (%)§	0	0	5/180 (2.8)
CK $\geq 10 \times$ ULN, n/N (%)	0	0	0
Myopathy	0	0	0

AE, adverse experiences; SAE, serious AE.

\*Although a patient may have had 2 or more AEs, the patient is only counted once within a category. The same patient may appear in different categories.

†Determined by the investigator to be possibly, probably, or definitely drug related.

‡Three discontinuations (1 patient in the EZE/SIMVA group and 2 in the EZE/SIMVA+FENO group) were the result of clinical AEs that began before randomization. These discontinuations are included in the disposition table (Table 1), but are not counted in the overall safety table.

§Includes elevations that were consecutive (results confirmed with retest within 7 days) and presumed consecutive (elevated results occurred at week 12/study end point).

# RIESGO DE MIOPATÍA Y HEPATOPATÍA POR LA ASOCIACIÓN DE ESTATINAS Y FIBRATOS

---

**1674 pacientes tratados en 36 ensayos clínicos**

- Miopatía (mialgias y aumento de CK > 10 vmn) : 2 casos (0,12%)**
- Interrupción del tratamiento por mialgias o ↑ de CK: 19 casos (1,14%)**
- Rabdomiolisis : 0 casos**
- Interrupción del tratamiento por ↑ de transaminasas : 8 casos (0,48%)**

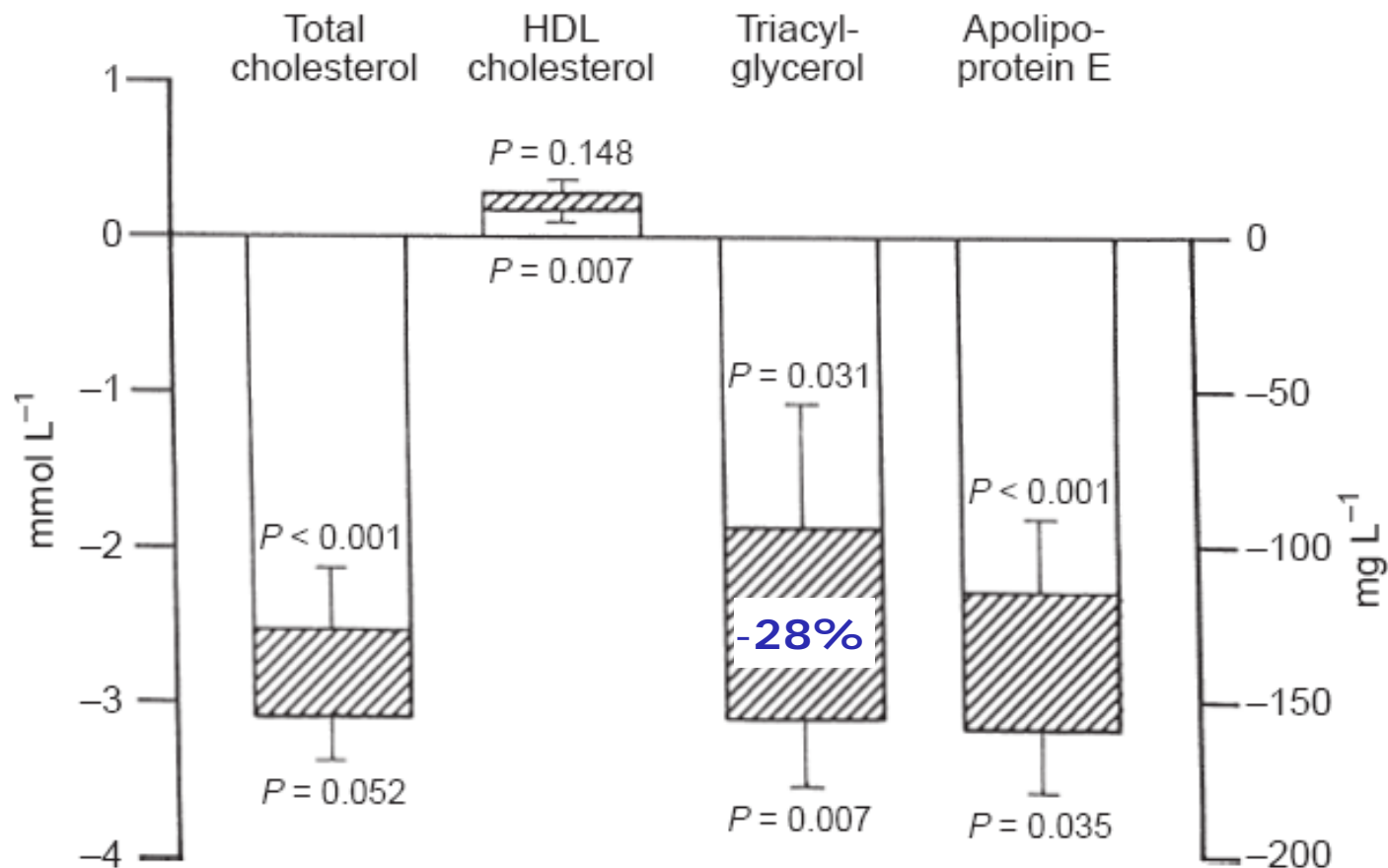



# **PREVENCIÓN DE LA MIOPATÍA POR ESTATINAS ASOCIADAS A FIBRATOS**

---

- VERIFICAR LA FUNCIÓN RENAL Y TIROIDEA**
- EVITAR INTERACCIONES CON OTROS FÁRMACOS**
- USAR DOSIS MEDIAS O BAJAS DE ESTATINAS AL INICIO**
- EVITAR EL GEMFIBROZILO**
- MONITORIZAR CK Y SÍNTOMAS MUSCULARES**
- INSTRUIR SOBRE LOS SÍNTOMAS DE MIOPATÍA**

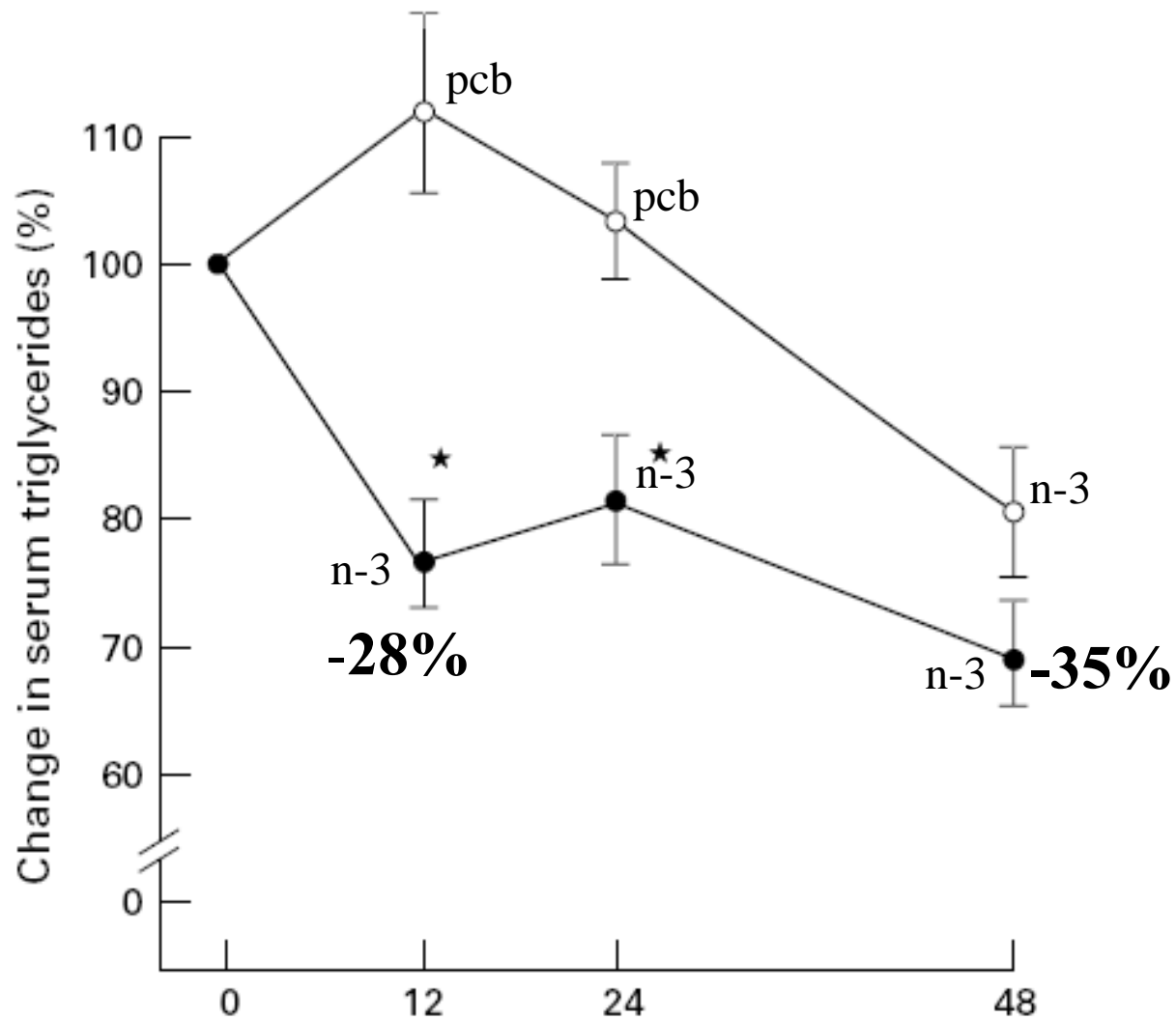
# EFFECTO DE LOS ACIDOS GRASOS $\omega$ -3 Y DE LA SIMVASTATINA EN PACIENTES CON HIPERLIPEMIA COMBINADA



 Effect simvastatin  
 Additional effect of  $\omega$ -3 fatty acids

N=41 pacientes con hiperlipemia combinada.  
 SMV 20 mg/día.; Omega-3 4g/día

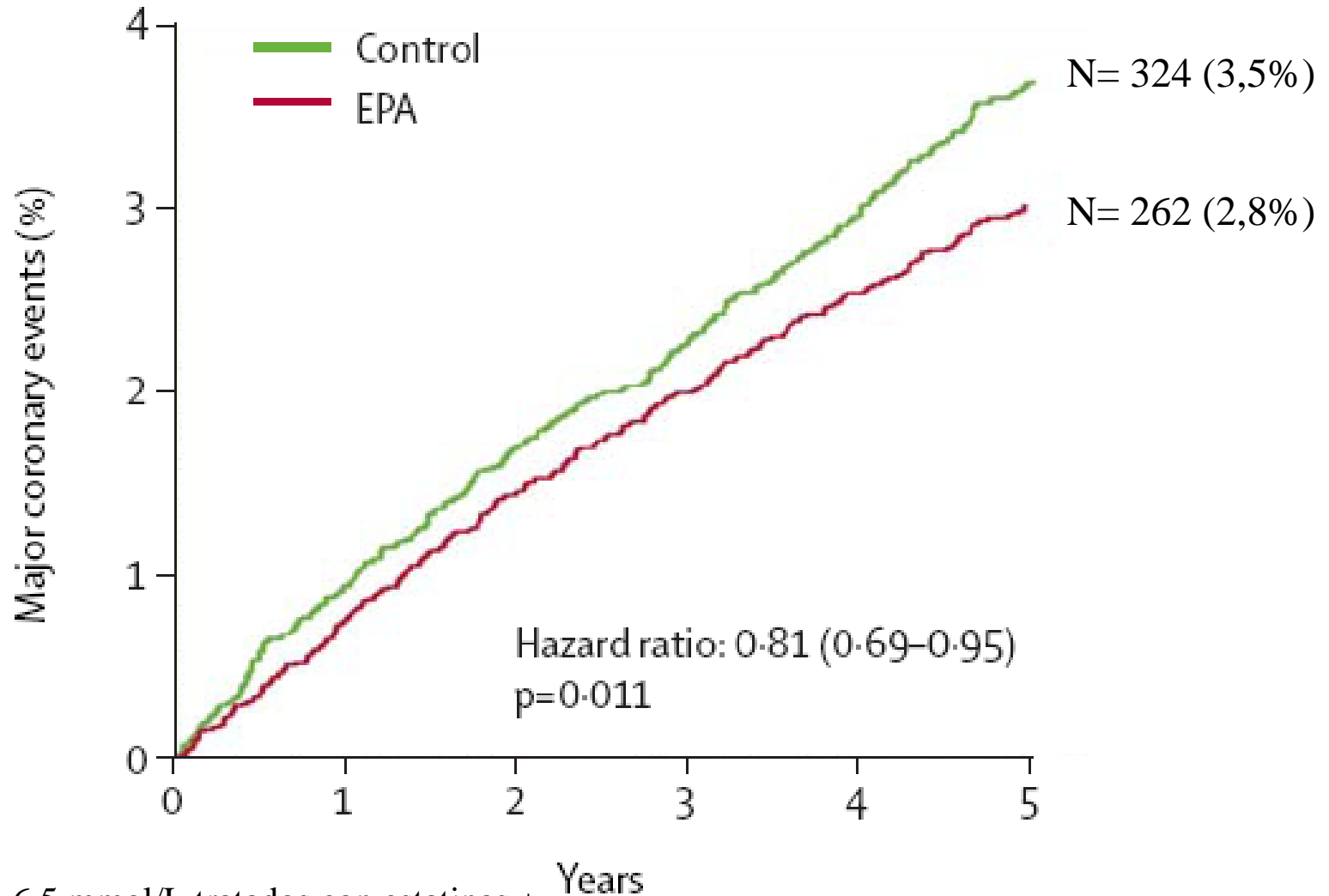
# EFFECTO DE LOS ACIDOS GRASOS $\omega$ -3 SOBRE LOS TRIGLICÉRIDOS EN PACIENTES CORONARIOS TRATADOS CON SIMVASTATINA



59 pacientes coronarios en tratamiento con SMV 10-40 mg/día y tg > 2,3 mmol/L tratados con omacor 4g/día o placebo

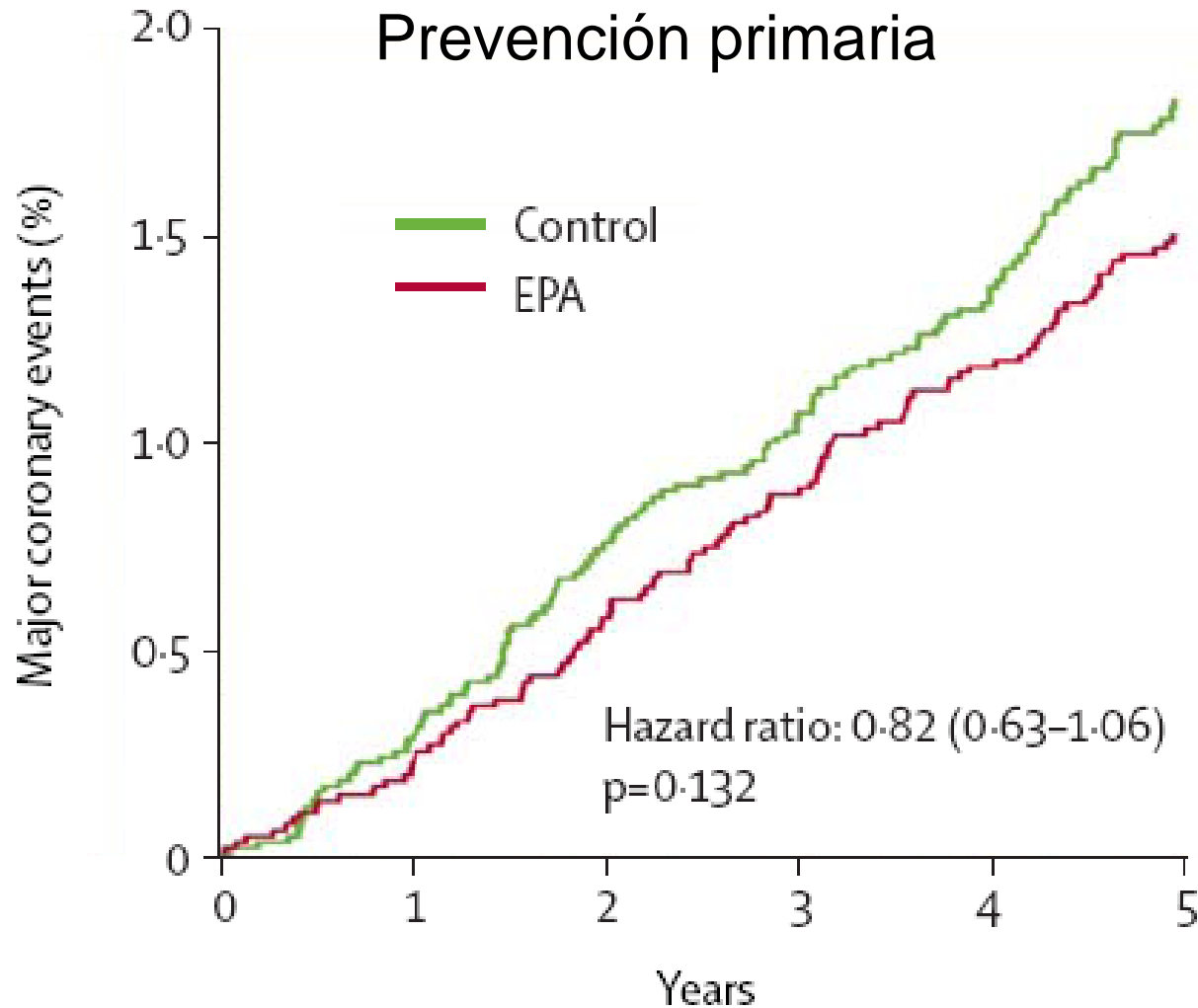
*Durrington PN et al. Heart 2001;85:544-8*

# EFEECTO DEL ACIDO EICOSAPENTAENOICO SOBRE EL RIESGO CORONARIO EN PACIENTES HIPERCOLESTEROLEMICOS (JELIS)

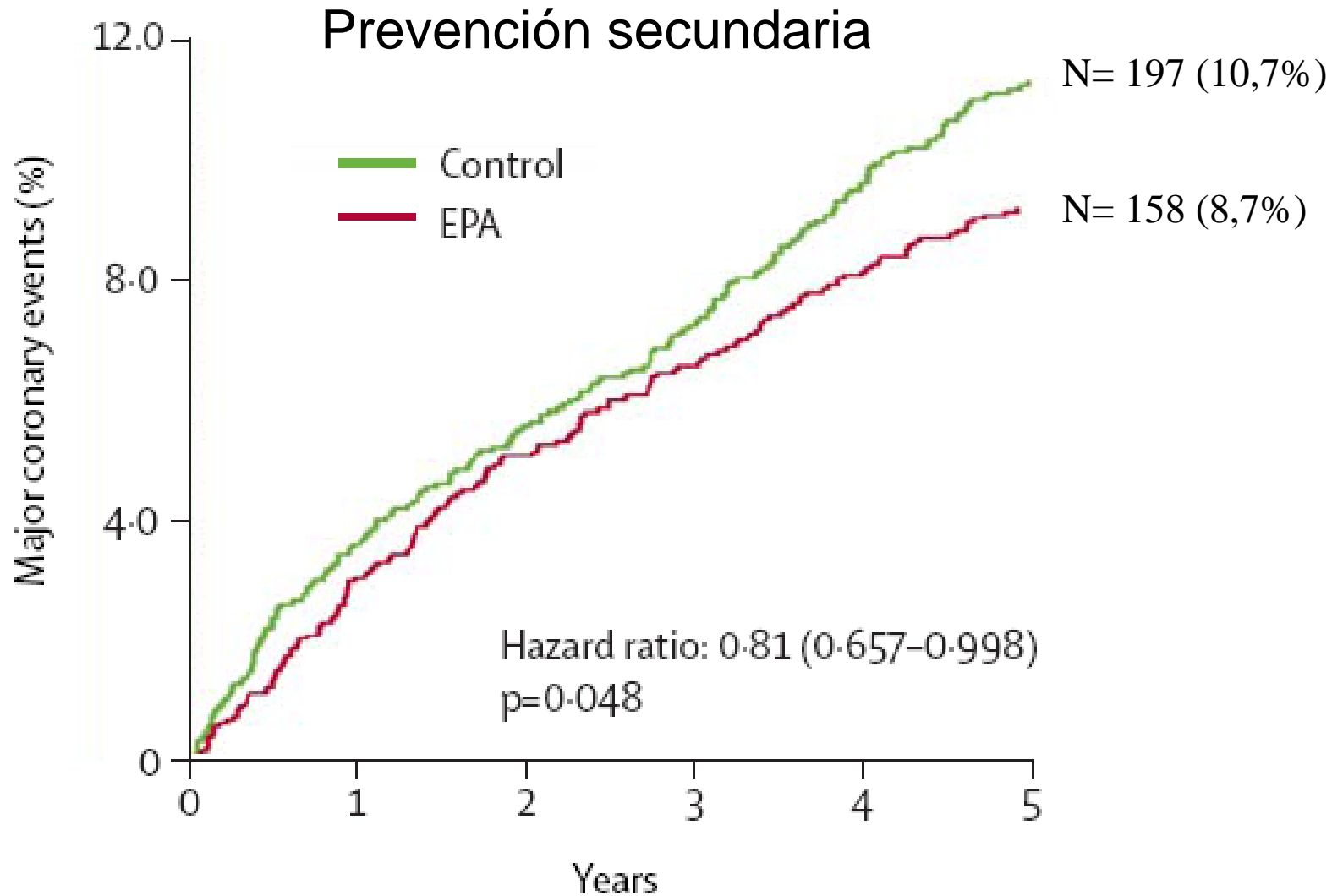


N=18645. Ct > 6,5 mmol/L tratados con estatinas +  
EPA 1800 mg/día o con estatinas + pcb

# EFECTO DEL ACIDO EICOSAPENTAENOICO SOBRE EL RIESGO CORONARIO EN PACIENTES HIPERCOLESTEROLEMICOS (JELIS)

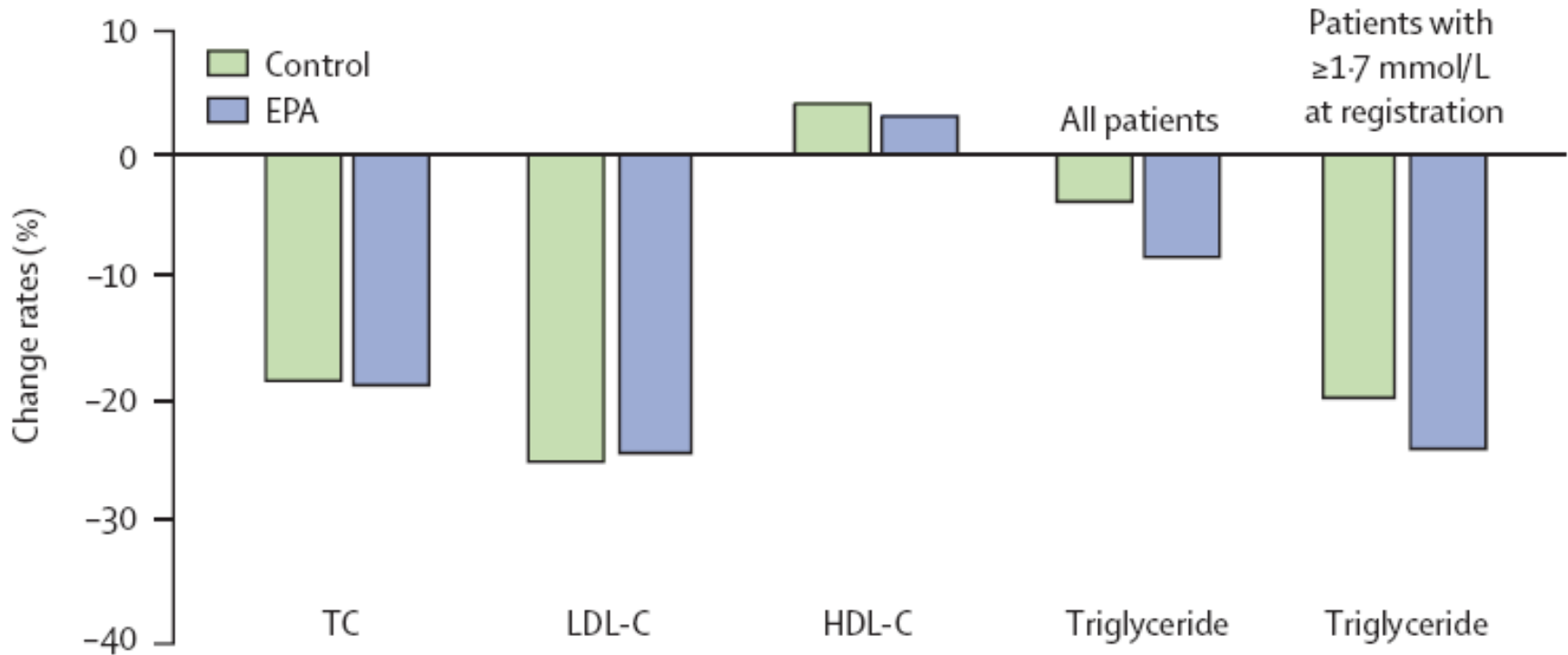


# EFEECTO DEL ACIDO EICOSAPENTAENOICO SOBRE EL RIESGO CORONARIO EN PACIENTES HIPERCOLESTEROLEMICOS (JELIS)



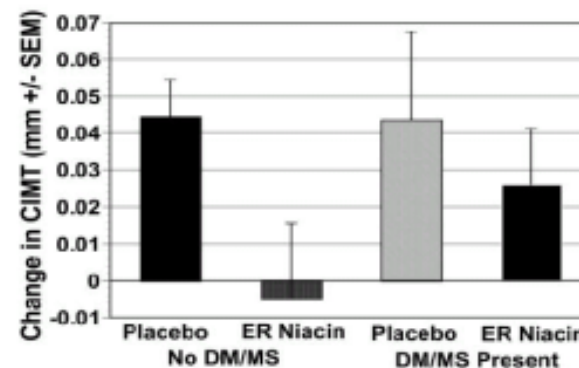
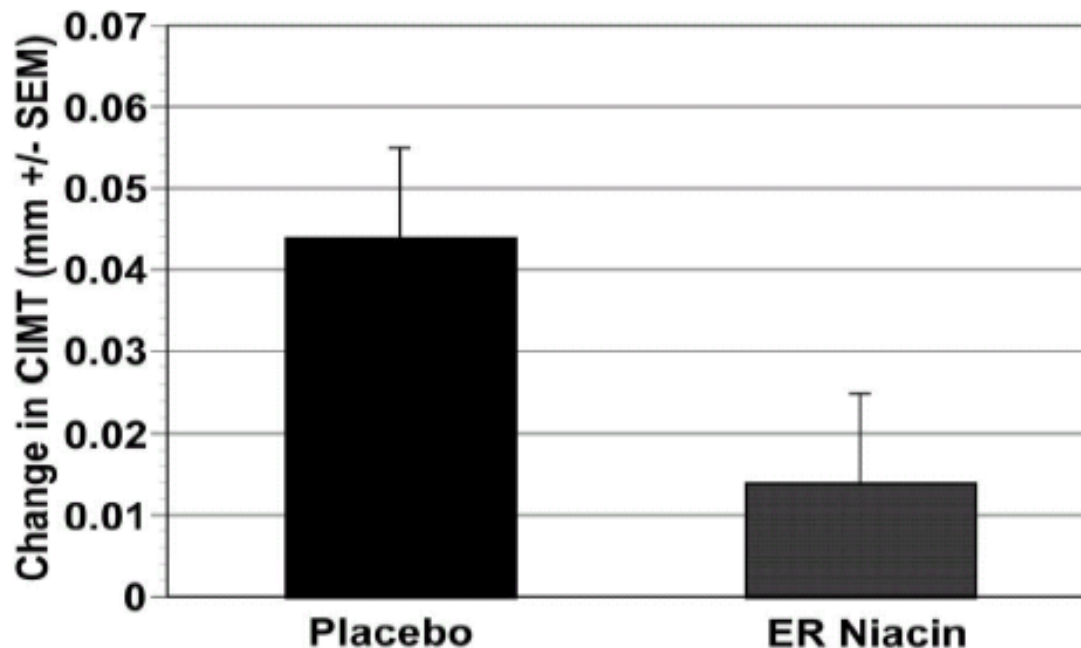
# Estudio JELIS

## CAMBIOS LIPÍDICOS PORCENTUALES DESDE LA SITUACIÓN BASAL



# Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2

A Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Extended-Release Niacin on Atherosclerosis Progression in Secondary Prevention Patients Treated With Statins



Cambio en el IMT según el tratamiento y la existencia de diabetes o sme. metabólico

Mediciones seriadas del grosor íntima-media de la carótida común al inicio y a los 12 meses durante el tratamiento con placebo o niacina retardada (Niaspan) añadida al tratamiento con estatinas.

La progresión en los 2 grupos fue de  $0,044 \pm 0,11$  mm (placebo;  $P < 0,001$ ) y  $0,014 \pm 0,011$  mm (Niaspan,  $P = 0,23$ )



# SEGURIDAD DE LA LOVASTATINA ASOCIADA A ACIDO NICOTÍNICO DE ACCIÓN RETARDADA vs MONOTERAPIA CON ESTATINAS

