



Universidad de Valladolid

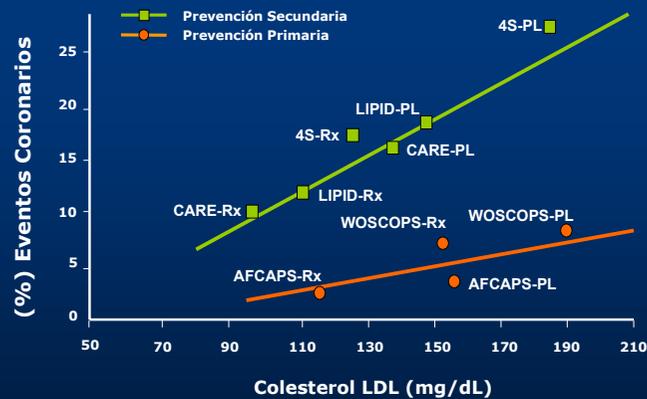
Curso del Doctorado de la Univesidad de Valladolid  
Hospital "General Yagüe" de Burgos

# Nuevas estrategias en el tratamiento de las Dislipemias : El papel de los nuevos Hipolipemiantes

Prof. Dr. Fernando Del Pozo Crespo

# Necesidad del control lipídico

## Reducción de c-LDL y reducción de eventos coronarios



West of Scotland Coronary Prevention Study WOSCOPS

Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study AFCAPS

Cholesterol and Recurrent Events CARE

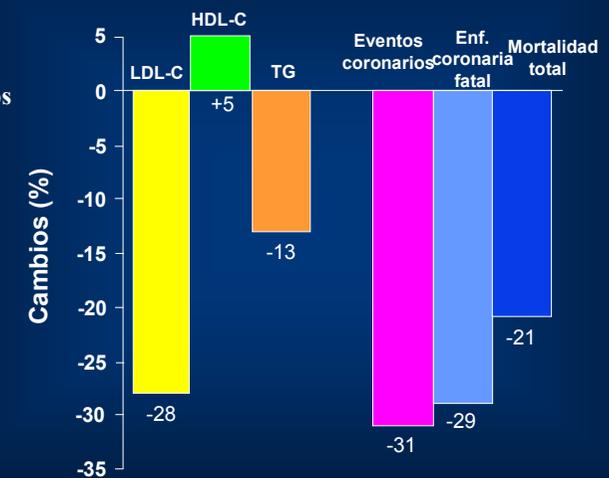
Scandinavian Simvastatin Survival Study 4S

Long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Diseases LIPID

Tomado de Illingworth DR. *Med Clin North Am.* 2000;84 (1) :23-42.

## Metaanálisis de estudios con Estatinas

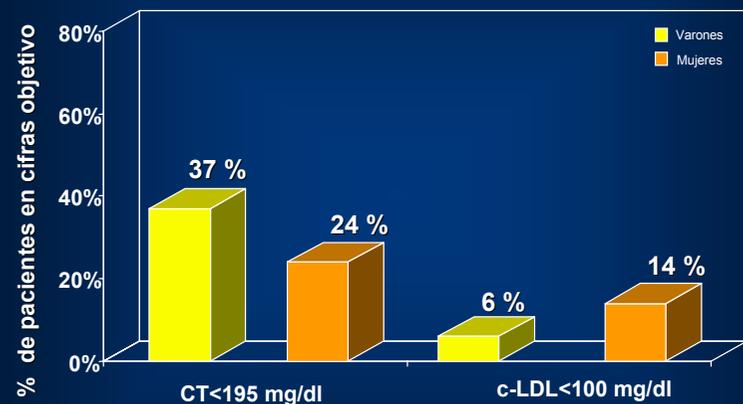
30.817 ptes  
5 estudios  
Segto 5,4 años



LaRosa JC et al. *JAMA.* 1999;282:2340-2346.

**ESTUDIO ELIPSE:  
PREVENCIÓN SECUNDARIA EN PACIENTES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA  
(ÁMBITO: ATENCIÓN PRIMARIA, CIUDAD REAL)**

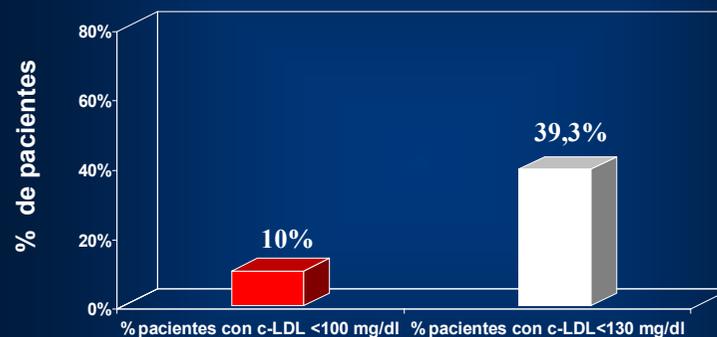
Descriptivo, transversal y multicéntrico en pacientes con C. Isquémica



Globalmente, sólo un 46% de los pacientes recibían tto hipolipemiante en el momento del estudio

Tomado de Grupo ELIPSE. *Med Clin (Barc)* 2000;115:321-325.<sup>21</sup>

**Estudio BARBANZA (La Coruña, Atención Primaria)  
Grado de control lipídico en 325 pacientes con C. Isquémica**

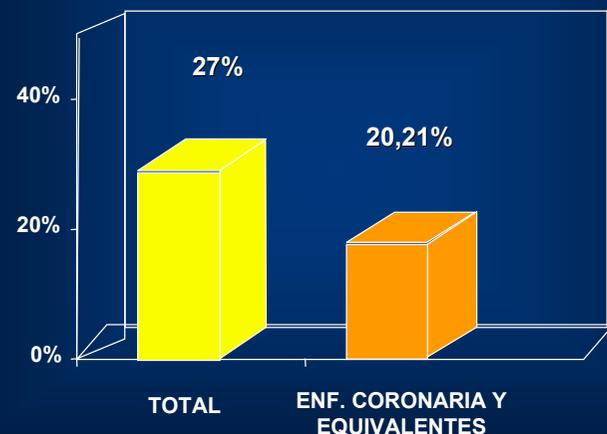


El 41,5% de los pacientes coronarios recibían tratamiento con una estatina

Tomado de Grupo Barbanza para el estudio de las enfermedades cardiovasculares. Características de los pacientes con cardiopatías en un área sanitaria de A Coruña. Estudio Barbanza 200. *Rev Clin Esp* 2003; 203 (12):570-617

**ESTUDIO REALITY  
PACIENTES DISLIPÉMICOS Y OBJETIVOS TERAPÉUTICOS:**

% de pacientes en cifras objetivo (c-LDL < 100 mg/dl)



Tomado de García Ruiz FJ et al. in Spain. [Abstract No. 304 & Poster 304 Presentados en: The 3rd World Congress on Heart Disease - New Trends in Research, Diagnosis and Treatment. Washington, D.C., USA, July 12-15, 2003. *The Journal of Heart Disease* 2003;3(1): 76.

**ESTUDIO REALITY  
PACIENTES DISLIPÉMICOS Y OBJETIVOS TERAPÉUTICOS:**

**CONCLUSIONES**

- ♦ La mayoría (70%) de los pacientes necesitarían una reducción de más del 60 % de c-LDL para alcanzar el objetivo
- ♦ Con el patrón de manejo terapéutico actual, actuando únicamente sobre una de las dos vías del colesterol (la hepática), la mayoría de los pacientes no alcanza niveles de colesterol objetivo ni en UL ni AP.
- ♦ Se necesitan estrategias terapéuticas más efectivas para lograr las cifras objetivo de c-LDL, incluyendo la coadministración de fármacos para actuar simultáneamente sobre las vías intestinal y hepática del colesterol.

Tomado de García Ruiz FJ et al. in Spain. [Abstract No. 304 & Poster 304 Presentados en: The 3rd World Congress on Heart Disease - New Trends in Research, Diagnosis and Treatment. Washington, D.C., USA, July 12-15, 2003. *The Journal of Heart Disease* 2003;3(1): 76. [http://www.cardiologyonline.com/ichd03/final\\_prog\\_tue\\_p.htm](http://www.cardiologyonline.com/ichd03/final_prog_tue_p.htm)<sup>13</sup>

# Evidencias en la necesidad de disminuir los niveles lipídicos

## OBJETIVOS DE c-LDL y GUÍAS TERAPÉUTICAS

### Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Prevention

- Asintomáticos y riesgo de muerte CC a 10 años <5%:  
c-LDL < 115 mg/dl ; c-total < 190 mg/dl
- Pacientes asintomáticos con riesgo de muerte CC a 10 años ≥5% y pacientes con CC y diabetes:  
c-LDL < 100 mg/dl ; c-total < 175 mg/dl

### NCEP ATP III

- Pacientes con E. Coronaria y equivalentes de riesgo:  
c-LDL < 100 mg/dl
- ≥2 factores de riesgo de CV:  
c-LDL < 130 mg/dl
- 0–1 factores de riesgo de CV:  
c-LDL < 160 mg/dl

NCEP = National Cholesterol Education Program; ATP = Adult Treatment Panel; CC= Cardiopatía coronaria  
Tomado de De Backer G, *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610;  
Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults *JAMA* 2001;285:2486-2497<sup>8</sup>

## Estudio 4S: Eventos coronarios y riesgo cardiovascular residual



“A pesar del beneficio clínico con estatinas, los grandes ensayos clínicos han demostrado un considerable riesgo cardiovascular residual entre estos pacientes, sugiriendo la necesidad de una reducción aún mayor del riesgo.”

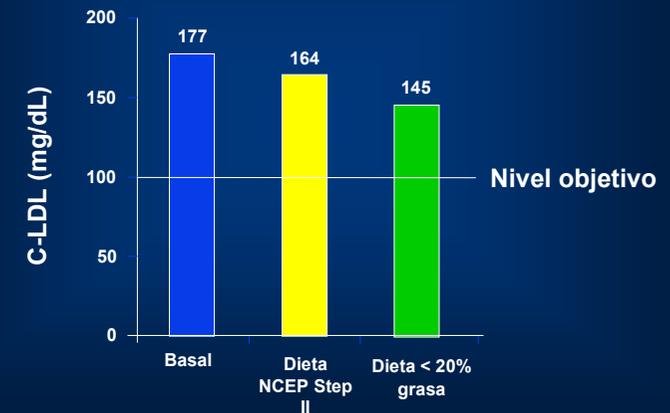
EC: Eventos Coronarios

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

## Dieta y consecución de objetivo de c-LDL en pacientes con enfermedad coronaria (n=126)

126 varones

Dieta NCEP  
<30% Grasas Total y < 7% Saturadas



Aquilani R et al. *Eur Heart J.* 1999;20:1020-1029.

## EFECTO SOBRE EL PERFIL LIPÍDICO DE OTROS TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

### Tratamiento

### Resultado

- ♦ **Fibra dietética soluble** (2–8 g/d) (salvado, fruta, verduras) ↓ c-LDL 1% a 10%
- ♦ **Proteína de soja** (20–30 g/d) ↓ c-LDL-C 5% a 7%
- ♦ **Aceites de pescado** (3–9 g/d) (ácidos grasos n-3) ↓ Triglicéridos 25% a 35%

Jones PJ. *Curr Atheroscler Rep.* 1999;1:230-235.  
Lichtenstein AH. *Curr Atheroscler Rep.* 1999;1:210-214.  
Rambjor GS et al. *Lipids.* 1996;31:S45-S49.  
Ripsin CM et al. *JAMA.* 1992;267:3317-3325.

## Tratamiento Hipolipemiante Farmacológico

### ♦ **Ácido nicotínico (niacina):**

- Inhibe la secreción de lipoproteínas
- ↓ C-LDL en un 15–25%, ↓ C-VLDL en un 25–35%, ↑ C-HDL

### ♦ **Derivados del ácido fíbrico:**

- Inducen la lipólisis de lipoproteínas, ↑ eliminación de C-LDL,
- ↑ producción de HDL y del transporte inverso de colesterol
- ↓ TG en un 25–40%, ↑ C-HDL, ↓ o ↑ C-LDL

C-VLDL = colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad; C-HDL = colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; TG = triglicéridos

Adaptado de Ginsberg HN, Goldberg IJ. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed, New York: McGraw-Hill, 1998:2138-2149; Illingworth DR *Med Clin North Am* 2000;84:23-42; Staels B y cols. *Circulation* 1998;98:2088-2093.

## Tratamiento Hipolipemiante Farmacológico

### ♦ **Secuestradores de ácidos biliares (resinas):**

- Interrumpen la circulación enterohepática de ácidos biliares
- ↓ C-LDL en un 20–30%, ↓ C-VLDL, ↑ C-HDL, ↑ TG

### ♦ **Esteroles/Estanoles Vegetales**

- Dosis: Máximo 2 g/d
- Reducción c-LDL 9–13%. Eficacia aditiva a estatinas
- Bien tolerados
- Pueden alterar absorción vitaminas liposolubles
- Incorporación a la dieta: margarinas (aporte calórico)

Adaptado de Ginsberg HN, Goldberg IJ. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed, New York: McGraw-Hill, 1998:2138-2149; Illingworth DR *Med Clin North Am* 2000;84:23-42; Staels B y cols. *Circulation* 1998;98:2088-2093.  
Law M et al. *BMJ* 2000;320:861-864; Lichtenstein AH et al. *Circulation* 201;103:1177-1179

## Tratamiento Hipolipemiante Farmacológico: Estatinas

### ♦ **Inhiben HMG-CoA reductasa (enzima limitante de la síntesis hepática de colesterol)**

### ♦ **Reducen c-LDL 25–55%, y TGs**

### ♦ **Aumento variable c-HDL**

### ♦ **Evidencias de beneficio clínico**

### ♦ **Variabilidad interindividual en la respuesta a estatinas**

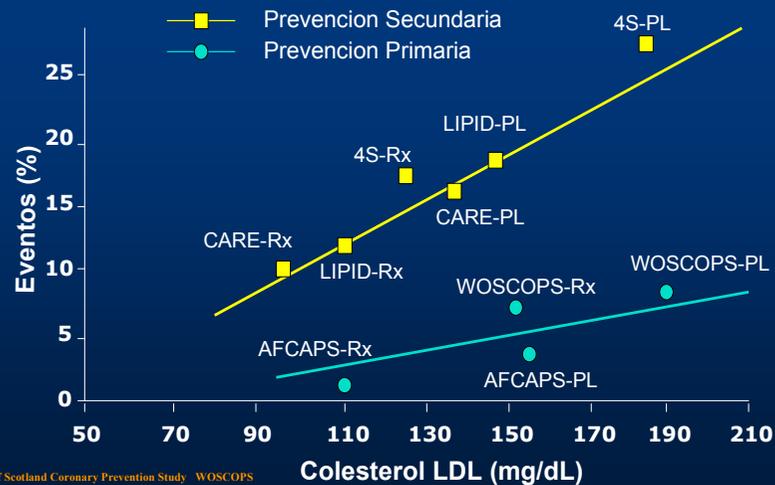
### ♦ **Su uso podría verse limitado por:**

- Hepatotoxicidad (alteración enzimas hepáticas)
- Miopatía

### ♦ **Monoterapia con estatinas podría no conseguir objetivos de c-LDL (Soc. Europeas o NCEP-III) en muchos pacientes**

Adapted from Ginsberg HN, Goldberg IJ. In *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14th ed, New York: McGraw-Hill, 1998:2138-2149; Illingworth DR *Med Clin North Am* 2000;84:23-42; Andrews TC et al *Am J Med* 2001;111:185-191; Thompson GR et al *Eur Heart J* 2002;23:200-206.

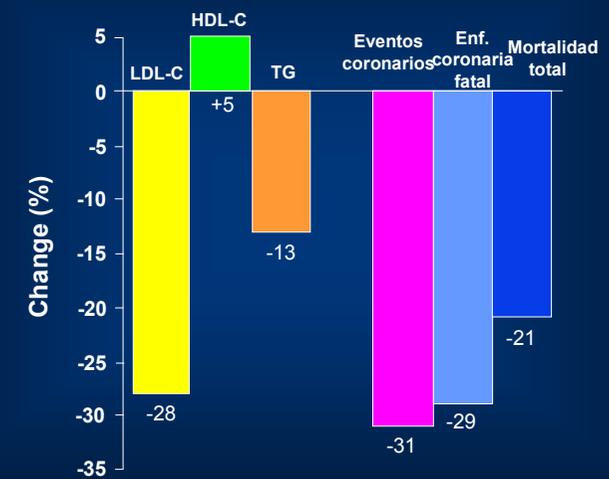
## Reducción de c-LDL con Estatinas y reducción de eventos coronarios



West of Scotland Coronary Prevention Study - WOSCOPS  
 Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study - AFCAPS  
 Cholesterol and Recurrent Events - CARE  
 Scandinavian Simvastatin Survival Study - 4S  
 Long term Intervention with Pravastatin in Ischemic Diseases - LIPID

Illingworth DR. *Med Clin North Am.* 2000;84:23-42.

## Metaanálisis de estudios con Estatinas

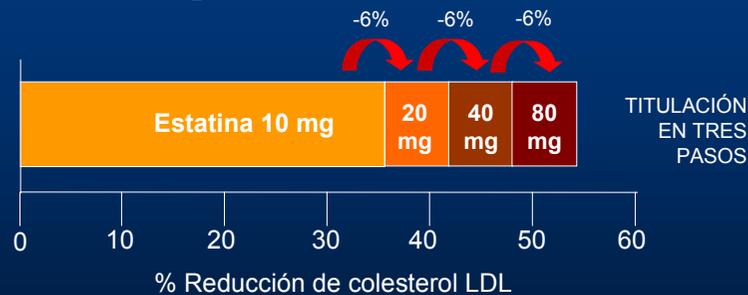


LaRosa JC et al. *JAMA.* 1999;282:2340-2346.

## TRATAMIENTO CON ESTATINAS: RESPUESTA C-LDL AL AUMENTO DE DOSIS

Efecto del tratamiento con estatinas sobre el c-LDL: "Regla del 6"

### Curva dosis-respuesta



Tomado de Stein et al. *Eur Heart J* 2001;3(Suppl E):E11-E16<sup>26</sup> Tomado de Knopp RH. *N Eng J Med* 1999;341:498-511<sup>27</sup>

## EFFECTOS ADVERSOS DE LOS PRINCIPALES FÁRMACOS HIPOLIPEMIANTES

### Estatinas

Alteraciones/molestias GI/ < 5%  
 ↑ enzimas hepáticos < 2%  
 Miopatía < 0.3%

### Fibratos

Alteraciones GI < 6%  
 ↑ enzimas hepáticos ≤ 5%  
 Litiasis biliar < 2%  
 Miopatía ~ 0.2%

### Niacina (liberación prolongada) (resinas)

Flushing hasta en 90%  
 Prurito ~ 40%  
 Hiperglucemia ~ 8%  
 Hiperuricemia ~ 5%  
 Hepatitis < 1%

### Secuestradores de A. biliares (colestiramina y colestipol)

Constipación ~ 30%  
 Pirosis ~ 20%  
 Flatulencia ~ 10%  
 Náusea ~ 10%

Piepho RW. *Am J Cardiol.* 2000;86(suppl):35L-40L.

## Limitaciones para conseguir los objetivos de Colesterol

### Factores relacionados con el paciente/médico

- Falta de diagnóstico o de tratamiento para alcanzar los objetivos de las directrices
- Ajuste de dosis inadecuado
- Seguimiento clínico deficiente
- Cumplimiento terapéutico deficiente

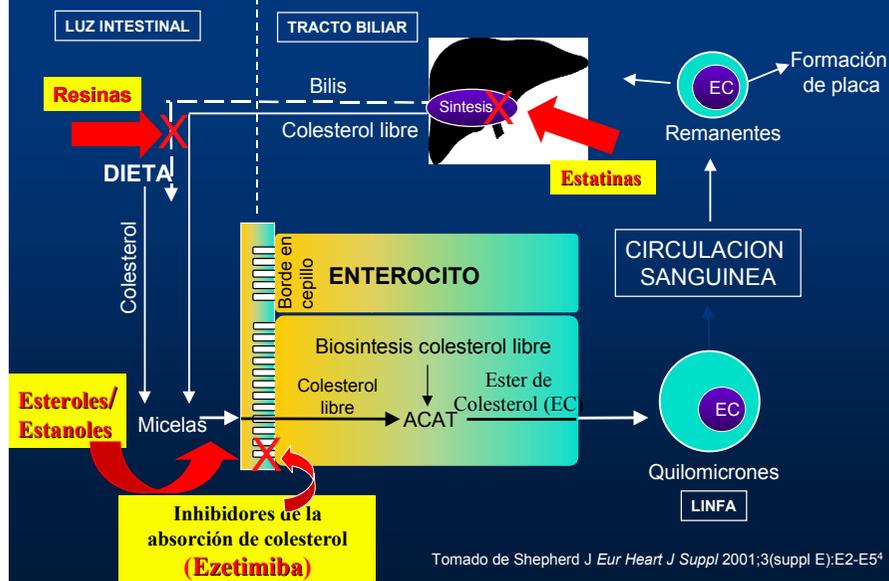
### Limitaciones de los actuales fármacos hipolipemiantes

- Estatinas: variabilidad individual en la respuesta, hepatotoxicidad ocasional, raras veces miotoxicidad
- Ácido nicotínico: baja tolerabilidad
- Fibratos: posibles efectos protrombóticos
- Resinas: tolerabilidad deficiente

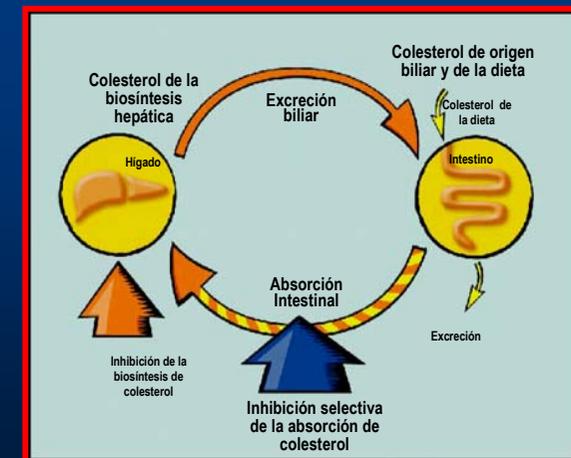
Tomado de Olson KL et al. *Pharmacotherapy* 2001;21:807-817<sup>22</sup>; Straka RJ et al. *Pharmacotherapy* 2001;21:818-827<sup>23</sup>; Illingworth DR. *Med Clin North Am* 2000;84:23-42<sup>24</sup>; Brojersén A et al. *J Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:121-127<sup>25</sup>.

## El doble origen del Colesterol: Fuentes Intestinal y Hepática

### Tratamiento Hipolipemiante Farmacológico Mecanismo de Acción de los Fármacos que actúan sobre Colesterol Intestinal



## DOS FUENTES DE COLESTEROL



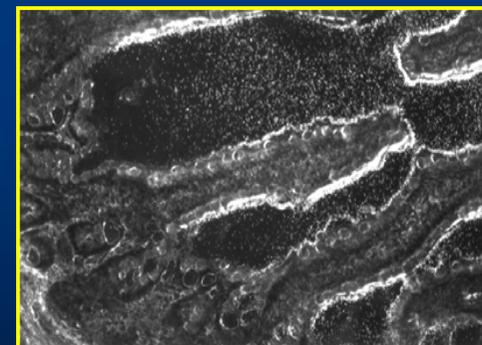
Tomado de Shepherd J *Eur Heart J Suppl* 2001;3(suppl E):E2-E5.<sup>28</sup>

## EZETIMIBA – FARMACOLOGÍA

- Ezetimiba (EZE) es un potente inhibidor de la absorción de **colesterol** que no afecta la absorción de TG, ácidos biliares o vitaminas liposolubles
- No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente relevantes con fármacos metabolizados por el citocromo CYP 3A4 (warfarina, digoxina, contraceptivos orales, cimetidina, fibratos, estatinas)
- EZE se localiza en la superficie del enterocito, donde se cree que inhibe un transportador específico de colesterol

Tomado de Catapano A.L. *EJ Suppl.* 2001, Vol 3:E8.<sup>13</sup>; Bays H. *Expert Opinion.* 2002, 11(11).<sup>15</sup>

## EZETIMIBA SE LOCALIZA EN LA PARED INTESTINAL

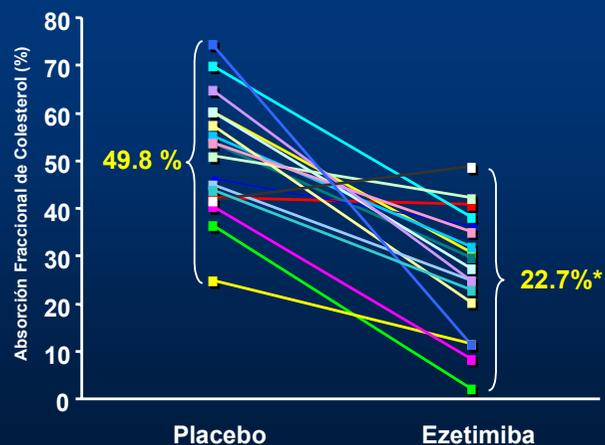


El 3H-Ezetimiba se localiza en la superficie de los enterocitos en las puntas de las microvellosidades\*

\* Análisis autorradiográfico de la pared intestinal tras la administración intravenosa de 3H-ezetimiba en ratas con canulación biliar  
Tomado de Catapano A.L. *EJ Suppl.* 2001, Vol 3:E8.<sup>13</sup>

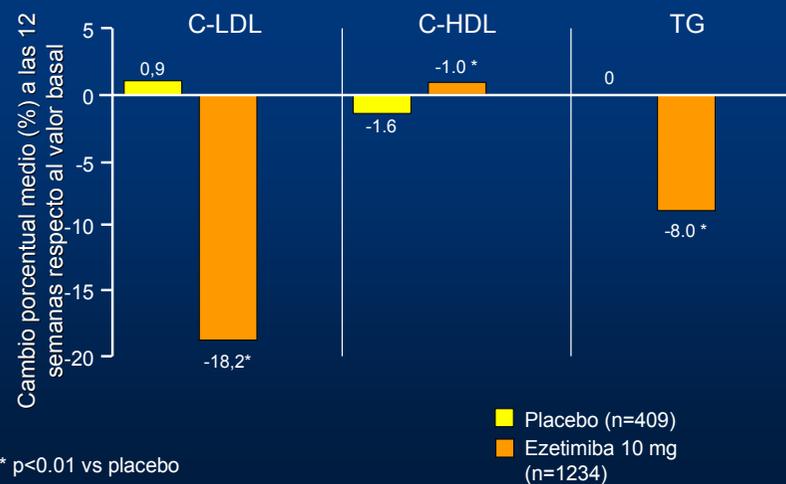
## LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL CON EZETIMIBA SE REDUJO EN UN 54% (P < 0.001)

Tasas individuales y medias de absorción fraccional de colesterol tras 2 sem. de tratamiento



\* p<0,001 para la comparación entre grupos  
Tomado de Sudhop T. et al. *Circulation* 2002; 106:1943.<sup>17</sup>

## EFFECTOS SOBRE PARÁMETROS LIPÍDICOS: RESULTADOS AGRUPADOS DE DOS ESTUDIOS FASE III EN MONOTERAPIA



Tomado de Knopp RH et al. *Int J Clin Pract* 2003;57(5):363-368<sup>18</sup>

# Terapia Hipolipemiante Combinada

## Terapia Hipolipemiante combinada

- La terapia combinada con Hipolipemiantes es una estrategia poco utilizada en la actualidad
- Los pacientes con Cardiopatía Isquémica o de riesgo equivalente no estan adecuadamente tratados
- La combinación de Hipolipemiantes se hace necesaria para alcanzar los objetivos de las guías terapéuticas al uso.
- Las combinaciones entre los distintos Hipolipemiantes, consiguen no solo alcanzar un perfil lipídico optimo, sino una reducción de los eventos coronarios.
- Para reducir el riesgo de los efectos adversos del tratamiento combinado debemos de emplear los fármacos a dosis bajas y seleccionar cada adecuadamente cada paciente según sus características individuales

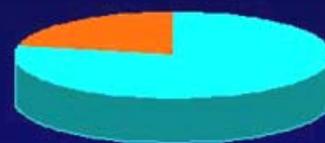
## USO DE TERAPIA COMBINADA

HIPERCOLESTEROLEMIA



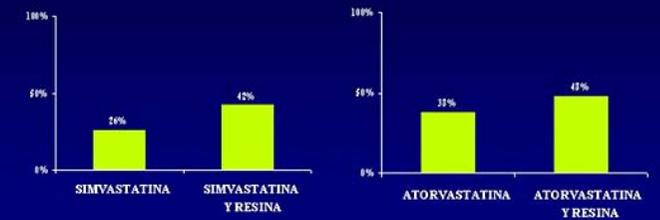
Terapia combinada  
4%

HIPERTENSION



Terapia combinada  
22%

## ESTATINA Y RESINA (III) Efectos sobre el LDLc



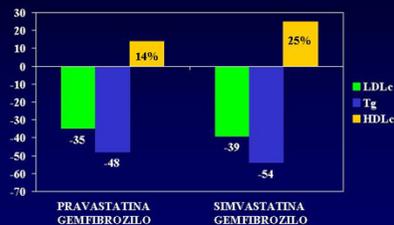
Knapp et al. Am J Med 2001

Hunninghake et al. Atherosclerosis 2001

### ESTATINA Y FIBRATO (I)

- **Efecto lipídico:** reducción de Tg y ligero aumento de HDLc.
- **Indicaciones:** dislipemias mixtas
  - genéticas: hiperlipemia combinada familiar y disbetalipoproteinemia familiar.
  - adquiridas: diabética, síndrome metabólico, iatrogénica.

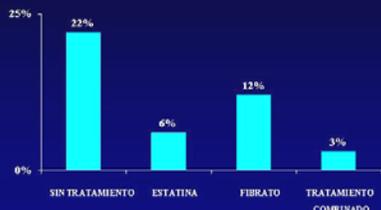
### ESTATINA Y FIBRATO (II) Efectos sobre el perfil lipídico



Athyros et al. Am J Cardiol 1997

### ESTATINA Y FIBRATO (III)

ESTIMACION DEL RIESGO DE INFARTO A LOS 10 AÑOS EN PACIENTES DIABÉTICOS Y DISLIPÉMICOS



Athyros et al. Diabetes Care 2002

### ESTATINA Y FIBRATO (IV) EFECTOS ADVERSOS

- Revisión de 36 estudios (1988-2000) de un total de 1674 pacientes tratados con estatina más fibrato:
  - miopatía: 0,12%
  - mialgias o elevación CPK (< 10 veces límite normal): 1,14%
  - elevación transaminasas > 3 veces límite normal: 0,48% y elevación subclínica de transaminasas: 3,2%
  - ningún caso de rabdomiolisis
- Entre 1989 y 2000 se han publicado 29 casos aislados de rabdomiolisis en pacientes tratados con estatina y fibrato.

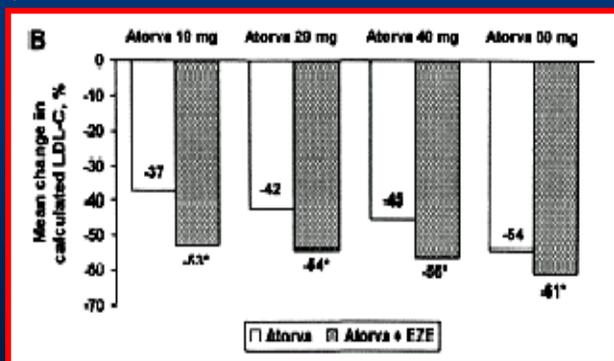
Shek A et al. Cardiology 2001

# EZETIMIBA

## EFICACIA Y PERFIL DE SEGURIDAD EN COADMINISTRACIÓN CON ESTATINAS

### EZETIMIBA COADMINISTRADA CON ATORVASTATINA

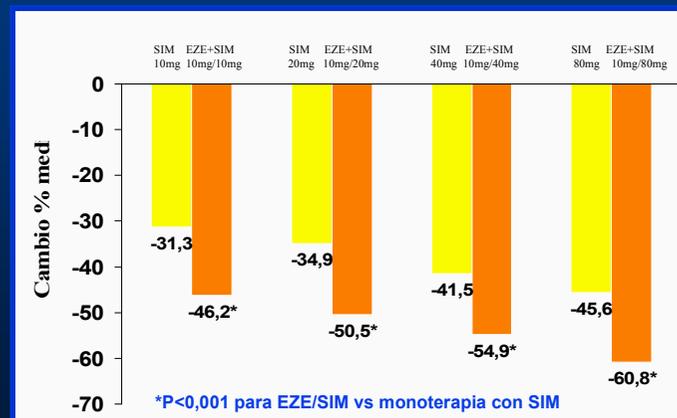
- ▶ Las reducciones de c-LDL obtenidas con la coadministración de Ezetimiba y atorvastatina fueron siempre superiores a las obtenidas con atorvastatina sola (dosis a dosis).



Tomado de Ballantyne - Effect of Ezetimibe Coadministered With Atorvastatin in 628 Patients With Primary Hypercholesterolemia. A Prospective, Randomized, Double-Blind Trial. Circulation- Vol. 107, May 2003, Page(s) 2409-2415<sup>2</sup>

### EZETIMIBA COADMINISTRADA CON SIMVASTATINA

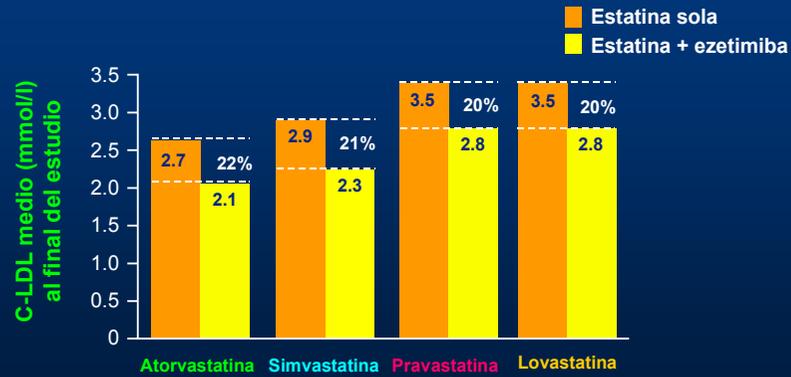
- ▶ Las reducciones de c-LDL obtenidas con la coadministración de Ezetimiba y Simvastatina fueron siempre superiores a las obtenidas con Simvastatina sola (dosis a dosis)



Tomado de Goldberg AC y cols. Abstract ACC'004 Annual Scientific Sessions 7-10 March, New Orleans<sup>3</sup>

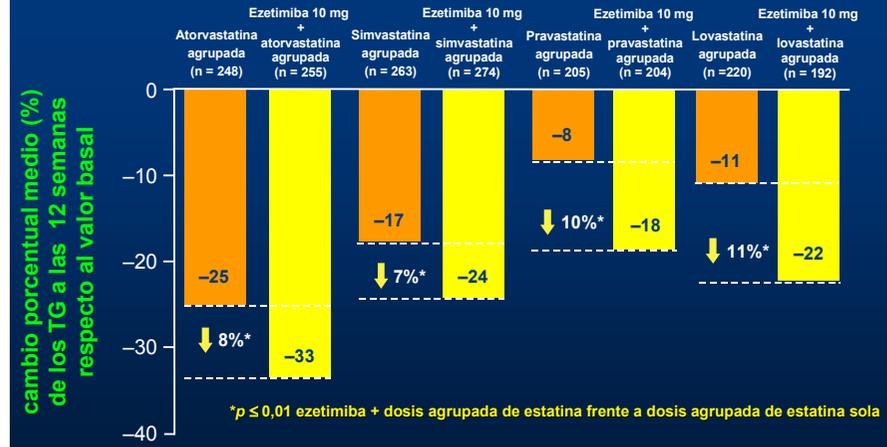
## EZETIMIBA COADMINISTRADA CON ESTATINAS: CONSISTENCIA EN LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS

La reducción adicional de c-LDL de ezetimiba más estatina (resultados agrupados) fue de un 20% a un 22% mayor que la de la estatina sola (resultados agrupados)



Ballantyne C et al. *Circulation* 2003;107:2409-2415,<sup>2</sup>  
Melani L et al. *Eur Heart J* 2003;24:717-728,<sup>4</sup>  
Davidson M et al. *JACC* 2002;40(12):2125-34;<sup>5</sup>  
Kerzner B et al. *Am J Cardiol* 2003;91:418-424<sup>6</sup>

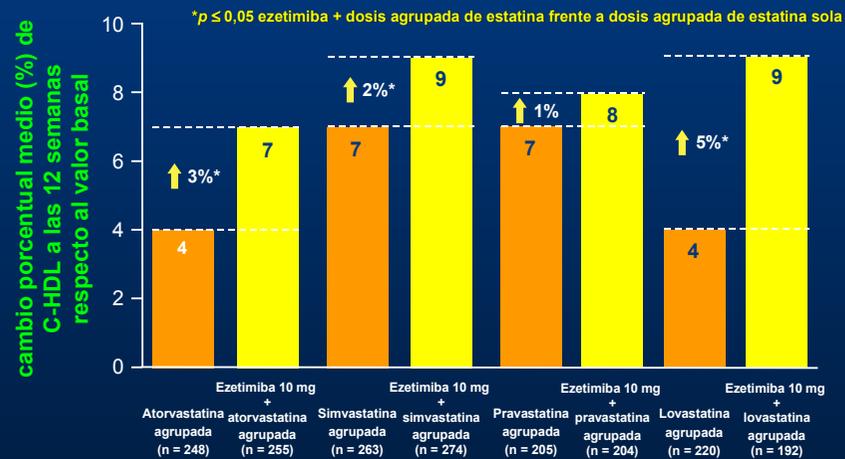
## EZETIMIBA COADMINISTRADA CON ESTATINAS: EFICACIA SOBRE LOS TG



\*p ≤ 0,01 ezetimiba + dosis agrupada de estatina frente a dosis agrupada de estatina sola

Ballantyne C et al. *Circulation* 2003;107:2409-2415,<sup>2</sup>  
Melani L et al. *Eur Heart J* 2003;24:717-728,<sup>4</sup>  
Davidson M et al. *JACC* 2002;40(12):2125-34;<sup>5</sup>  
Kerzner B et al. *Am J Cardiol* 2003;91:418-424<sup>6</sup>

## EZETIMIBA COADMINISTRADA CON ESTATINAS: EFICACIA SOBRE EL C-HDL

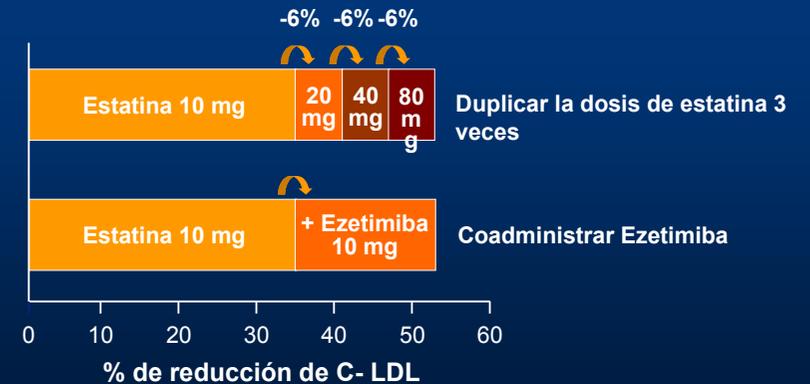


\*p ≤ 0,05 ezetimiba + dosis agrupada de estatina frente a dosis agrupada de estatina sola

Ballantyne C et al. *Circulation* 2003;107:2409-2415,<sup>2</sup>  
Melani L et al. *Eur Heart J* 2003;24:717-728,<sup>4</sup>  
Davidson M et al. *JACC* 2002;40(12):2125-34;<sup>5</sup>  
Kerzner B et al. *Am J Cardiol* 2003;91:418-424<sup>6</sup>

## EZETIMIBA COADMINISTRADA CON ESTATINAS: CONTROL MÁS FÁCIL DE C-LDL

El efecto de la coadministración de ezetimiba y estatina equivale a duplicar tres veces la dosis de estatina



Tomado de Stein E *Eur Heart J Suppl* 2001;3(suppl E):E11-E16.<sup>9</sup>

## COADMINISTRACIÓN DE EZETIMIBA AL TRATAMIENTO EN CURSO CON ESTATINAS: RESUMEN

### ➤ Eficacia adicional significativa

- Reducción de C-LDL un 21% más que con placebo ( $p < 0,001$ )
- Aumento de C-HDL un 2% más que con placebo ( $p < 0,05$ )
- Reducción de los TG un 11% más que con placebo ( $p < 0,001$ )

### ➤ Consecución significativamente mayor del objetivo de c-LDL del NCEP ATP II en los pacientes que no lo habían alcanzado en el momento de la aleatorización ( $p < 0,001$ ):

- 72% (frente a un 19% con estatina + placebo)

### ➤ El perfil seguridad de y la tolerabilidad mantiene tras 12 meses de tratamiento

Tomado de Gagné C et al. *Am J Cardiol* 2002;90:1084-1091<sup>7</sup>, Masana L et al. Presentado en el XIII Inti Symp Atherosclerosis, Kyoto, Japón 28 Sept-2 Oct de 2003 (3P-0806)<sup>8</sup>

## PERFIL DE TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD DE EZETIMIBA EN COADMINISTRACIÓN

- Perfil de tolerabilidad de ezetimiba + estatina similar al de estatina sola
- Perfil de tolerabilidad de ezetimiba en monoterapia similar al de placebo

Ezetimiba estatina	Placebo (n = 259)	Ezetimiba (n = 262)	Estatina (n = 936)	+
925)				(n =
AA relacionados con el tratamiento (%)	18.1	15.6	16.9	
19.5				
Suspensión por AA relacionados	3.9	2.7	2.5	
7 No hubo aumento del riesgo de elevaciones de CPK respecto a estatina sola con el tratamiento (%)	0	0.4	0.1	
➤ No se observaron interacciones farmacocinéticas clínicamente importantes				
➤ A graves relacionados con el uso de ezetimiba cuando se coadministró junto con una estatina				
1.1				

Tomado de Melani L et al. Presented at American Diabetes Association Meeting, San Francisco, CA, July 14-18, 2002<sup>1</sup>, Ballantyne C et al. *Circulation* 2003;107:2409-2415<sup>2</sup>, Melani L et al. *Eur Heart J* 2003;24:717-728<sup>4</sup>, Davidson M et al. *JACC* 2002;40(12):2125-34<sup>5</sup>, Kerzner B et al. *Am J Cardiol* 2003;91:418-424<sup>6</sup>, Ficha técnica de Ezetimiba<sup>10</sup>,

## EZETIMIBA: INDICACIONES TERAPÉUTICAS

### ➤ Hipercolesterolemia Primaria:

- Ezetimiba coadministrado con estatina (y dieta): pacientes con HC primaria (familiar y no familiar) que no se controlan de forma adecuada con la estatina sola
- Ezetimiba en monoterapia (y dieta): pacientes con HC primaria (familiar y no familiar) en lo que la estatina se considera inapropiada o no se tolera

### ➤ Hipercolesterolemia Familiar Homocigota:

- Ezetimiba coadministrado con estatina (y dieta) en pacientes con HFHo.

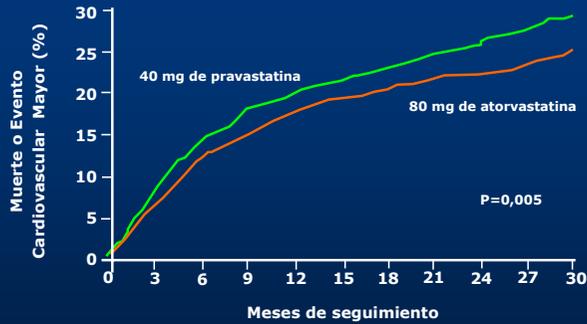
### ➤ Sitosterolemia Homocigota ("Fitosterolemia"):

- Ezetimiba (y dieta) en pacientes con SFHo

## Necesidad y recomendaciones de las guías de consenso

## PROVE-IT: Reducción del 16% en el Endpoint Primario

Reducciones intensivas del c-LDL incrementan significativamente el beneficio clínico



**Ensayo clínico:**

4162 pacientes de alto riesgo hospitalizados por Síndrome Coronario Agudo (IAM, Angina Inestable). Aleatorizado, Doble-ciego, prospectivo, con diseño factorial 2 X 2.

**END POINTS:**

tiempo transcurrido desde la aleatorización del paciente hasta la ocurrencia de: muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, angina inestable con rehospitalización, revascularización miocárdica ó Ictus

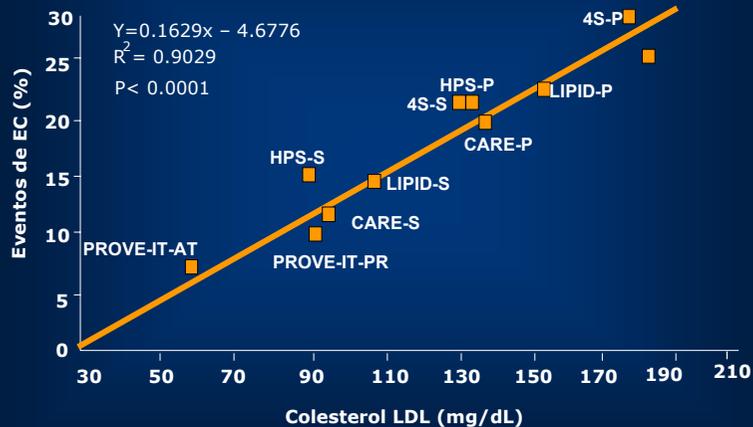
Tomado de Cannon CP, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004;350(15):1495-1504.

## PROVE-IT: Reducción del riesgo Cardiovascular según la intensidad del tratamiento

- Una terapia hipolipemiente más intensiva, reduce eventos vasculares mayores en pacientes con síndrome coronario agudo, comparado con una terapia menos intensiva.
- Los pacientes en la práctica clínica, generalmente tienen más enfermedades concomitantes que los pacientes del estudio y probablemente no toleran dosis altas de estatinas. Por tanto se hace necesario que los médicos tengan en cuenta estos factores a la hora de aplicar los resultados de este estudio en su práctica habitual.

Tomado de Grundy et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines NCEP Report, *Circulation* 2004; 110:227-239.  
 Tomado de Cannon C.P, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004;350(15):1495-1504.

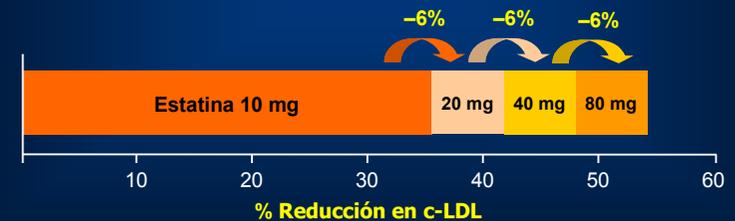
## Reducción de c-LDL y reducción de eventos coronarios a la luz de nuevos estudios



Tomado de O'Keefe JH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(11):2142-6.

## Limitaciones en la Eficacia de la terapia hipolipemiente actual NCEP ATP III (II)

- En la práctica clínica habitual, aumentar al doble la dosis de la estatina es inefectivo para alcanzar los niveles objetivo de c-LDL
- Regla del 6%: Por cada aumento al doble de la dosis de la estatina, se logra una reducción del 6% adicional en los niveles de c-LDL



Tomado de Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239. Clark LT. Optimizing lipid lowering in patients at risk. *Clin Cardiol* 2004;27(Suppl III):III-22-III-26.

## Cuanto más bajo mejor y fisiológicamente normal

- **“CUANTO MÁS BAJO MEJOR”**

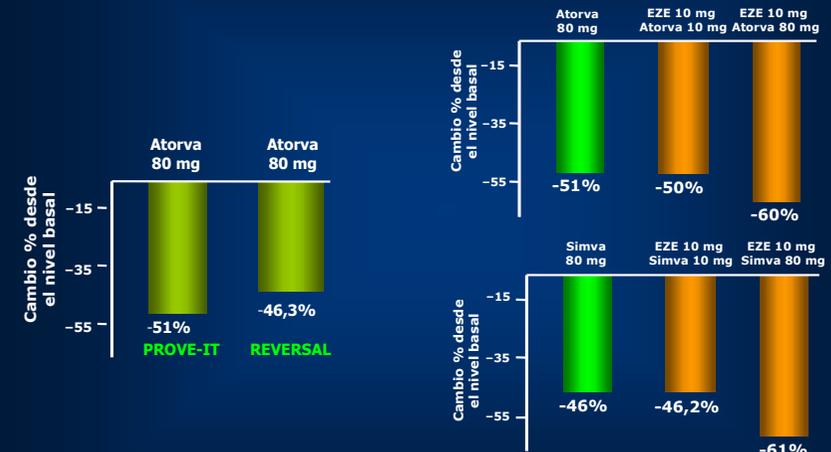
PROVE-IT  
HPS

– **Publicaciones Recientes:**

El Valor óptimo de c-LDL es 50-70 mg/dL (*JACC*)  
Implicaciones de la nueva actualización de las guías del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (*Circulation*)

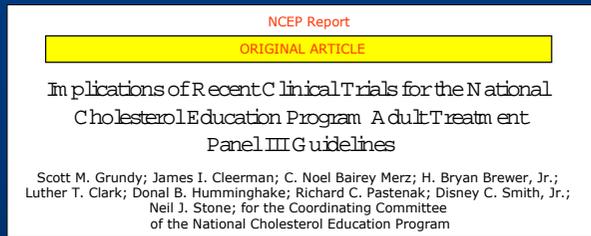
Tomado de O'Keefe JH, et al. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. Lower is better and physiologically normal. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43(11):2142-6. ; Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110:227-239.

## Opciones Terapéuticas para la reducción de c-LDL “cuanto más bajo mejor”



Tomado de Cannon CP, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2004;350(15):1495-1504. Nissen SE, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(9):1071-1080. Ballantyne CM, et al. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107:2409-2415. Goldberg AC, et al. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004;79:620-629.

## Actualización de las Guías NCEP ATP III



Publicadas en *Circulation* Julio 13, 2004

**Objetivo:**

Revisión de los resultados de los nuevos estudios clínicos para evaluar sus implicaciones en el manejo del colesterol en relación al ATP III - Nuevos Estudios confirman los beneficios: HPS, PROVE-IT, ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT y PROSPER

Tomado de Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.

## Actualización de las Guías NCEP ATP III

Tanto HPS como PROVE-IT sugieren que un beneficio adicional puede ser obtenido reduciendo los niveles de c-LDL a **valores muy inferiores a 100 mg/dL.**

Estudios recientes indican que, por cada 1% de reducción en los niveles de c-LDL, el riesgo relativo para eventos coronarios mayores se reduce aproximadamente un 1%. Datos del HPS sugieren que esta relación se mantiene incluso para niveles de c-LDL inferiores a 100 mg/dL.

Tomado de Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.

## Cambios en objetivos de c-LDL e Inicio de Terapia Hipolipemiante

Categoría de Riesgo	Publicación	Objetivo de c-LDL (mg/dL)	Nivel de c-LDL en el cual considerar terapia hipolipemiante (mg/dL)
EC* o Riesgo Coronario Equivalente (riesgo a 10 años > 20%)	ATP III	<100	≥130 (100-129: medicación opcional)
	Actualización	<100 (Objetivo Opcional: <70)	≥100: iniciar medicación simultánea con MEV** (< 100 mg/dL: considerar medicación)
2+ Factores de Riesgo (riesgo a 10 años ≤ 20%)	ATP III	<130	Riesgo a 10-años 10-20%: ≥130 Riesgo a 10-años <10%: ≥160
	Actualización	<130 Objetivo Opcional <100 para el grupo de riesgo 10 - 20%	Riesgo a 10-años 10-20%: ≥130: iniciar medicación simultánea con MEV* 100-129 : considerar medicación
			Riesgo a 10-años <10%: >160 : considerar medicación
0-1 Factores de Riesgo	ATP III	<160	≥190 (160-189: terapia hipolipemiante opcional)
No Cambios	Actualización	No Cambios	No Cambios

\* EC: Enfermedad coronaria. \*\*MEV: Modificación Estilos de Vida

Tomado de Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.

## Actualización de las Guías NCEP ATP III

### Aportaciones de la guía

ATP III explícitamente estableció como objetivo terapéutico *mínimo* C-LDL < 100 mg/dL

En términos de riesgo absoluto, parece preferible niveles de c-LDL de 70 mg/dL para pacientes de alto riesgo

Confirman la inclusión de los pacientes diabéticos en la categoría de alto riesgo y el beneficio de la terapia hipolipemiante en pacientes ancianos

Identifica un subgrupo de pacientes de muy alto riesgo en los que se establece un objetivo de c-LDL < 70 mg/dL como opción terapéutica. Esta opción terapéutica también se extiende a aquellos pacientes que ya tienen niveles de c-LDL < 100 mg/dL

Tomado de Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.

## Actualización de las Guías NCEP ATP III

Pacientes de MUY ALTO RIESGO:  
c-LDL recomendado: < 70 mg/dL



Tomado de Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.

## EVOLUCIÓN DE LAS GUÍAS Objetivos de c-LDL cada vez más retadores

NCEP ATP I 1988	NCEP ATP II 1993	NCEP ATP III 2001	NCEP ATP III 2004 ACTUALIZACION
<ul style="list-style-type: none"> <li>Centradas en exclusiva en la reducción de c-LDL</li> <li>Basadas principalmente en el tratamiento con resinas y niacina</li> <li>Estatinas y fibratos, no se consideran de primera elección</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La evaluación del riesgo orienta el tratamiento</li> <li>Reducción del objetivo de c-LDL en la CC (≤ 100 mg/dl)</li> <li>Inclusión de las estatinas como los "farmacos principales"; fibratos sólo en caso de hiperlipemia mixta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución del umbral de c-LDL para iniciar tratamiento en pacientes de alto riesgo</li> <li>Reducción de c-LDL a ≤ 100 mg/dl en pacientes con equivalentes de CC</li> <li>La mejora de las cifras de C-HDL y triglicéridos figuran como objetivos de tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacientes de muy alto riesgo de E. Coronaria reducción de c-LDL &lt; 70 mg/dl</li> <li>Pacientes de alto riesgo con niveles de c-LDL próximos a 100 mg/dl se recomienda reducciones del 30 a 40%</li> </ul>

Monoterapia a dosis baja o moderada

Estatina: dosis moderada o alta

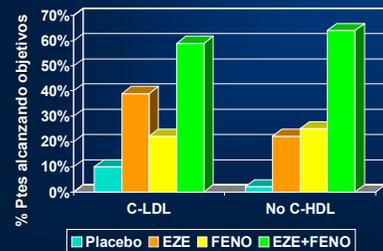
Estatina a dosis alta, aumento del tratamiento combinado

Intensificar tratamiento. Incluye Ezetimiba como opción en asociación

CC = Cardiopatía coronaria

Tomado de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults *JAMA* 2001;285:2486-2497; Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults *JAMA* 1993;269:3015-3023; National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults *Arch Intern Med* 1988;148:36-69; Sudhop T. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. *Drugs* 2002;62(16):2333-47 Leitersdorf E *Eur Heart J Suppl* 2001;3(suppl E):E17-E23, Grundy S, Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines *Circulation* 2004; 110: 227-2397

## Eficacia y seguridad de la coadministración de Ezetimiba + Fenofibrato en pacientes con Hiperlipidemia mixta



Farnier, M, et al.  
*European Heart Journal* Mayo 2005;26:897-905

# Control de las Dislipemias

## Pacientes dislipemicos y objetivos terapéuticos

### SITUACION ACTUAL EN ESPAÑA

- ➔ **Existe una muy baja probabilidad que un paciente de alto riesgo en España, logre los objetivos recomendados de c-LDL**, con las estrategias hipolipemiantes utilizadas por los médicos en la práctica clínica habitual
- ➔ Esto sucede tanto en **atención primaria como especializada**
- ➔ La terapia actual, realizada principalmente con estatinas, **se limita a una de las dos fuentes de colesterol** al inhibir la producción de colesterol en el hígado, y probablemente no cumpla con la terapia hipolipemiente necesaria.
- ➔ Además, la potencia de la estatina no aumenta proporcionalmente con su dosis, ya que en términos generales **cada vez que se dobla su dosis se consigue únicamente un 6% adicional de reducción de c-LDL**.

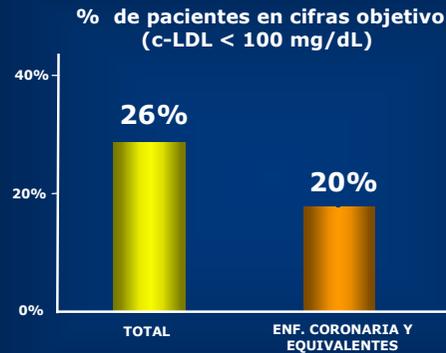
Tomado de García Ruiz FJ et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain: The REALITY Study; *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (Suppl 3):1-14.

## Estudios Epidemiológicos en Atención Primaria y Hospitales: Grado de Control Lipídico

ESTUDIO	RESULTADOS
<b>PREVESE II</b>	El porcentaje de pacientes en tratamiento hipolipemiente al alta sólo alcanzó el 30,5%.
<b>3C</b>	La prescripción global de hipolipemiantes al alta fue sólo del 34%. Sólo el 12% de pacientes con c-LDL < 100 mg/dL
<b>ELIPSE</b>	Globalmente sólo el 46% recibía tratamiento hipolipemiente Sólo el 9% de pacientes con c-LDL < 100 mg/dL
<b>BARBANZA</b>	El 42% de los pacientes coronarios recibía tratamiento con una estatina Sólo el 10% de pacientes con c-LDL < a 100 mg/dL

Tomado de Velasco JA, et al. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev. Esp. Cardiol* 2002; 55(8):801-9; de Velasco JA, et al. Prevalencia de los factores de riesgo y tratamiento farmacológico al alta hospitalaria en el paciente coronario. Resultados de un registro multicéntrico nacional. (Programa 3C). *Rev. Esp. Cardiol* 2001; 54:159-168; Grupo de investigación del Estudio ELIPSE. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en la provincia de Ciudad Real. Efectividad de la terapéutica hipolipemiente en atención primaria. *Med. Clin. (Barc)* 2000; 115:321-325; Grupo Barbanza para el estudio de las Enfermedades Cardiovasculares. Características de los pacientes con cardiopatías en un área sanitaria de A Coruña. Estudio Barbanza 2000. *Rev. Clin Esp* 2003; 203 (12):570-6.

## Pacientes dislipémicos y objetivos terapéuticos: Estudio REALITY



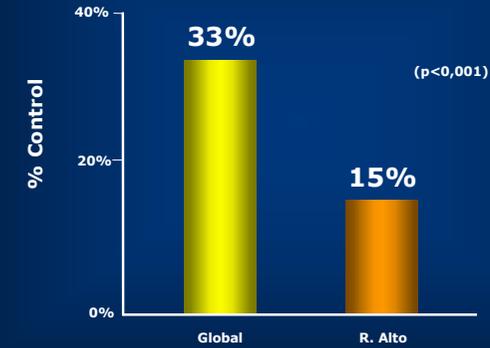
➔ El porcentaje de pacientes que alcanzan el objetivo de c-LDL baja al 20% en el grupo de pacientes con ECV y equivalente

ECV = Enfermedad Cardiovascular

Tomado de García Ruiz FJ et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain: The REALITY Study; *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (Suppl 3):1-14

## Estudio HISPALIPID: Control de la dislipemia en Global y en el Grupo de Alto Riesgo

### Control Dislipemia en Consultas (NCEP-ATP III)

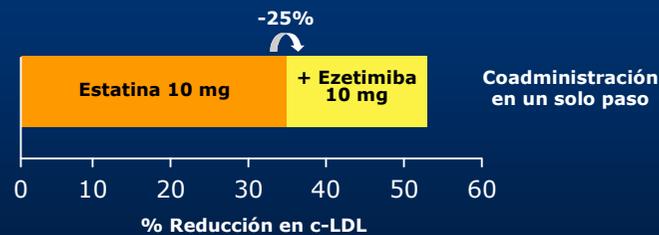


El control de la dislipemia en España es bajo (sólo uno de cada tres dislipémicos)

Tomado de Serrano PJ, Estudio Hispalipid: Control de la Dislipemia en pacientes atendidos ambulatoriamente en el sistema sanitario Español. Abstract P823 *Revista Española de Cardiología* 2003; 56 (supl 2):P.162 1-197, y disponible en la web [www.hispalipid.com](http://www.hispalipid.com)

## Conclusiones (I)

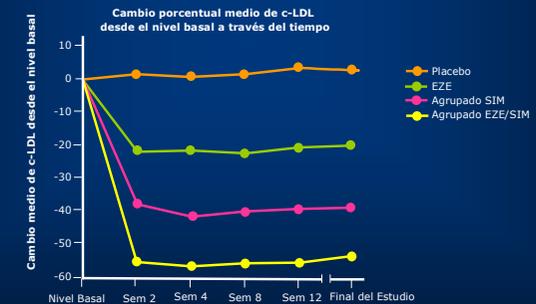
➔ La coadministración de Ezetimiba junto con una estatina, ofrece el potencial para intensificar la reducción de colesterol



Rees A. Ezetimibe-clinical and Pharmacological profile. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2004; 4: 163-71; Stein E. Results of Phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J Suppl* 2001;3(Suppl E):E11-E16.

## Conclusiones (II)

- ➔ Ezetimiba pertenece a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol.
- ➔ Ezetimiba no interfiere con la absorción de vitaminas liposolubles, ácidos biliars ó TG.
- ➔ La reducción máxima de c-LDL se produjo a partir de la segunda semana de tratamiento.



Tomado de Ficha Técnica de ezetimiba; Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin. Investig Drugs* 2002 11(11):1587-1604; Goldberg AC. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:620-629.



**FIN**