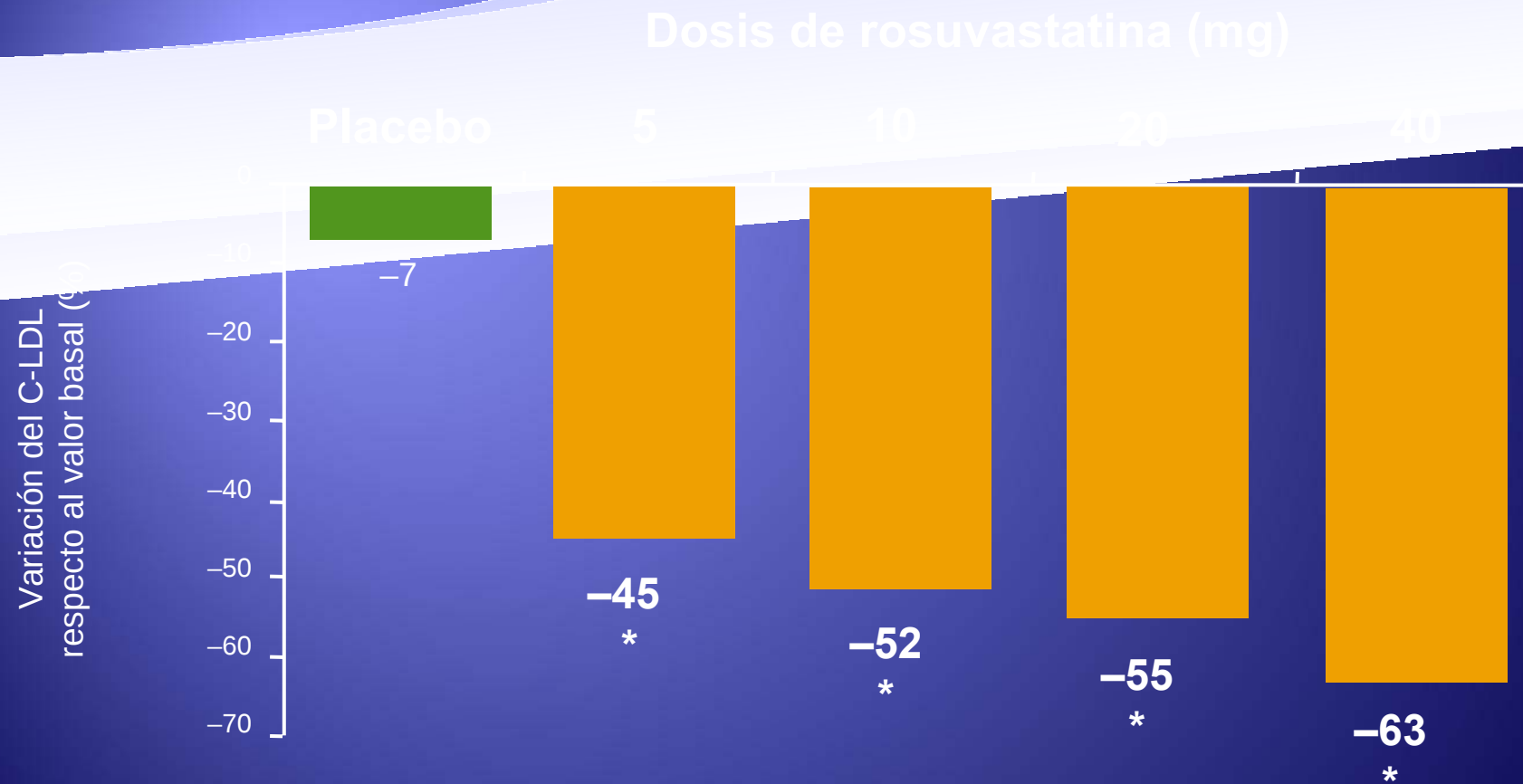


NOVEDADES 2009. LÍPIDOS

*Jose María Mostaza
Unidad de Arteriosclerosis
Servicio de Medicina Interna
Hospital Carlos III
Madrid*

Rosuvastatina reduce el C-LDL hasta un 55%

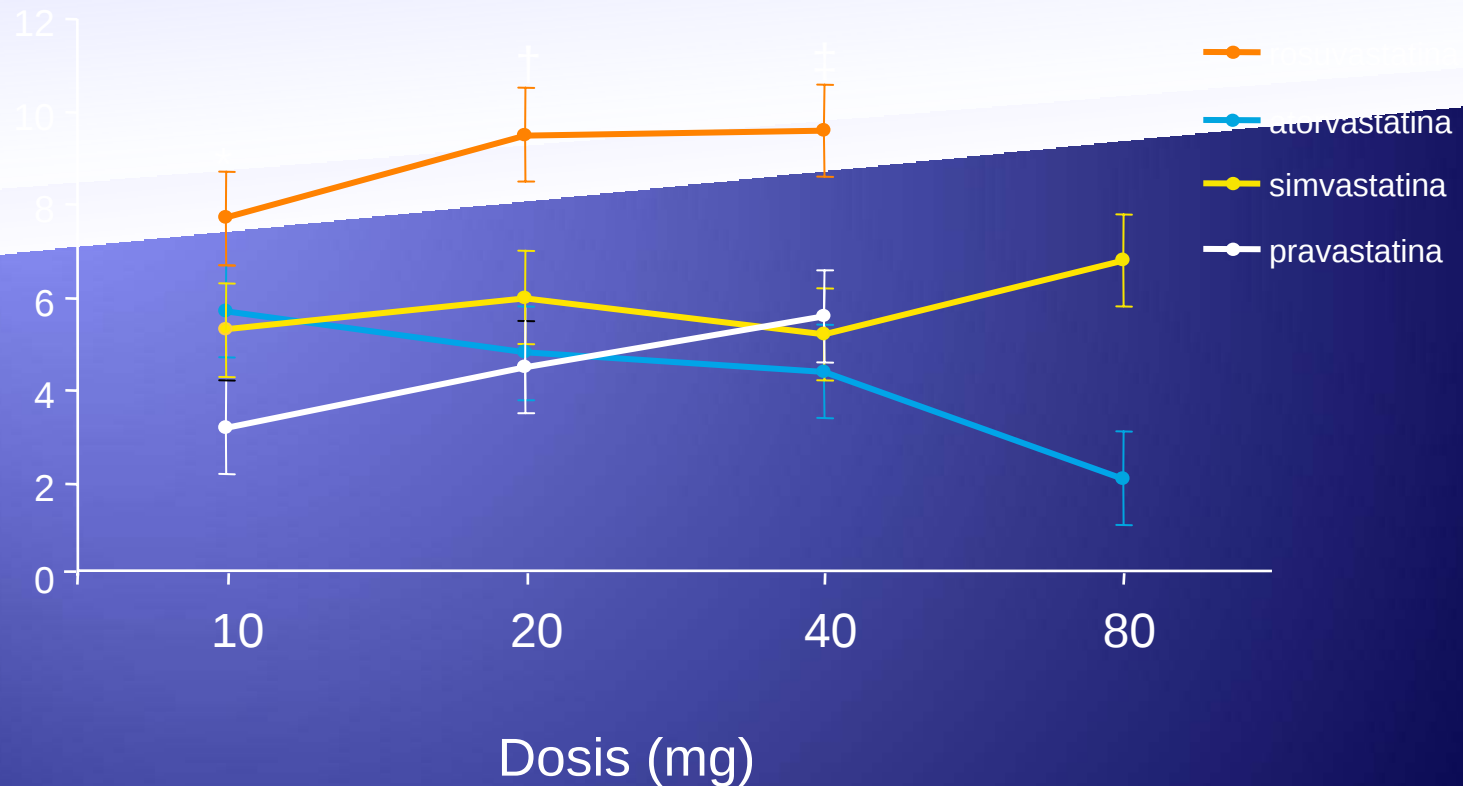


* $p < 0,001$ frente al placebo

Cambio en C-HDL a lo largo de su rango de dosis vs resto de estatinas



Cambio en
C-HDL
(%)

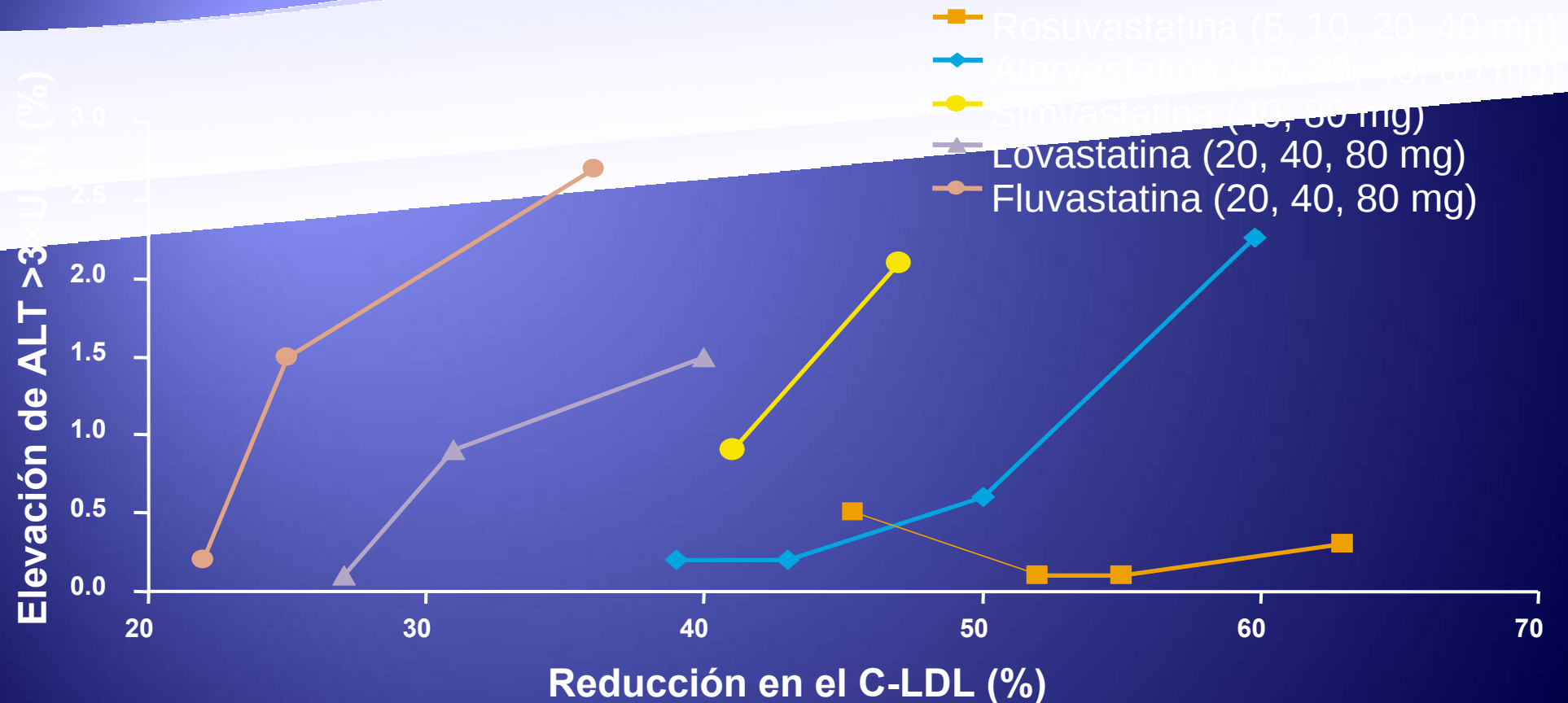


* $p < 0,002$ vs pravastatina 10 mg

† $p < 0,002$ vs atorvastatina 20, 40 y 80 mg, simvastatina 40 mg, pravastatina 20 y 40 mg

‡ $p < 0,002$ vs atorvastatina 40 y 80 mg, simvastatina 40 mg, pravastatina 40 mg

Frecuencia de hipertransaminasemia con estatinas. Estudio STELLAR



Elevación persistente significa >3 x ULN en 2 ocasiones sucesivas

1. Brewer H *Am J Cardiol* 2003;92(Suppl):23K-29K

2. Davidson M *Exp Opin Drug Saf* 2004;3 (6):547-557

AURORA – Diseño del estudio



Criterios de inclusión:

ESRD, hemodiálisis desde ≥ 3 meses
50–80 años

Criterios de exclusión:

6 meses sin estatinas
Trasplante renal al menos hace 1 año

Creatina kinasa $> 3 \times \text{ULN}$

ALT $> 3 \times \text{ULN}$. TSH $> 1.5 \times \text{ULN}$

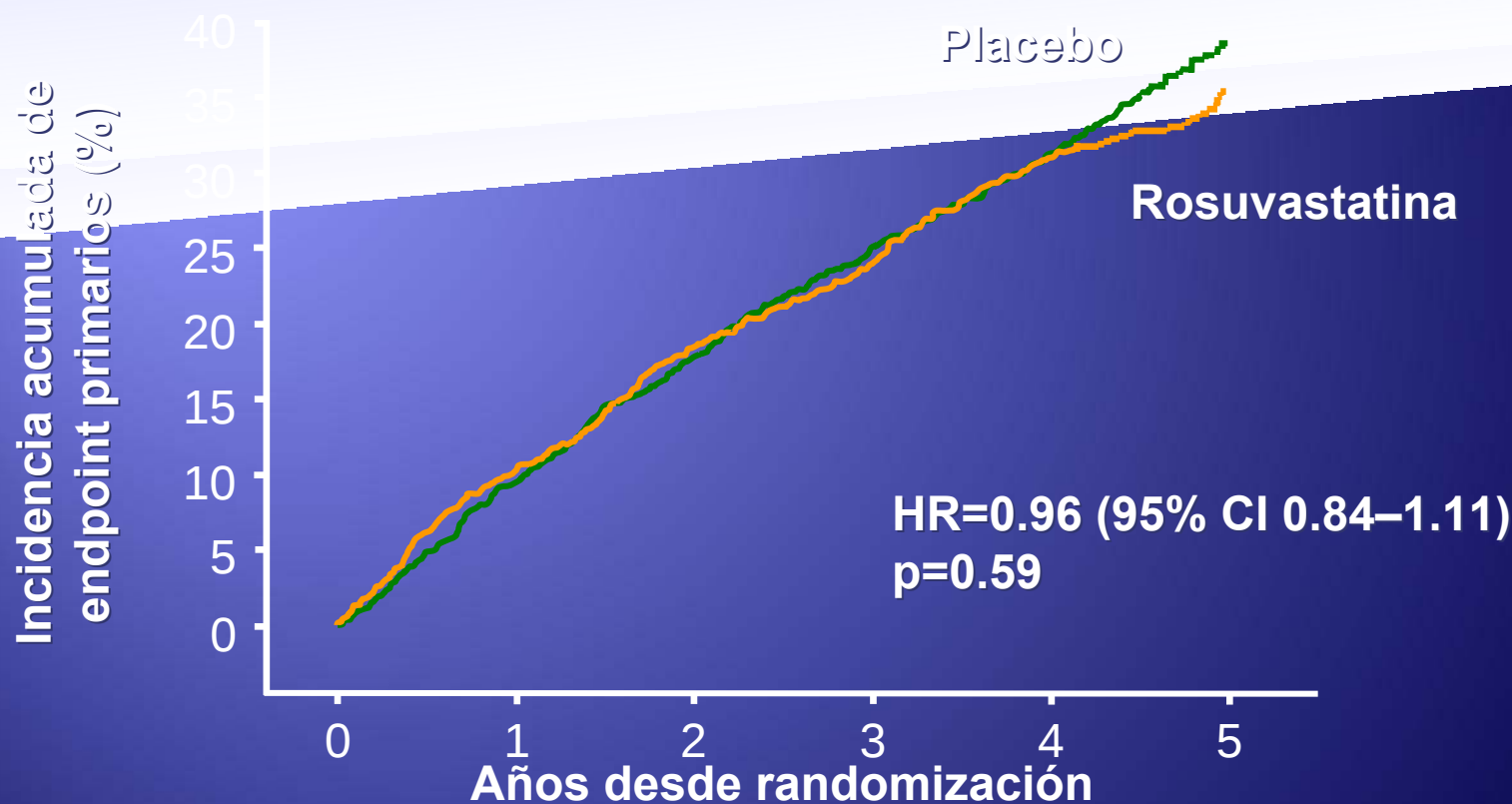
Rosuvastatina 10 mg (n = 1350)

Placebo (n = 1350)

ALT $> 3 \times \text{ULN}$. TSH $> 1.5 \times \text{ULN}$
Creatina kinasa $> 3 \times \text{ULN}$

Resultados - Endpoint primario

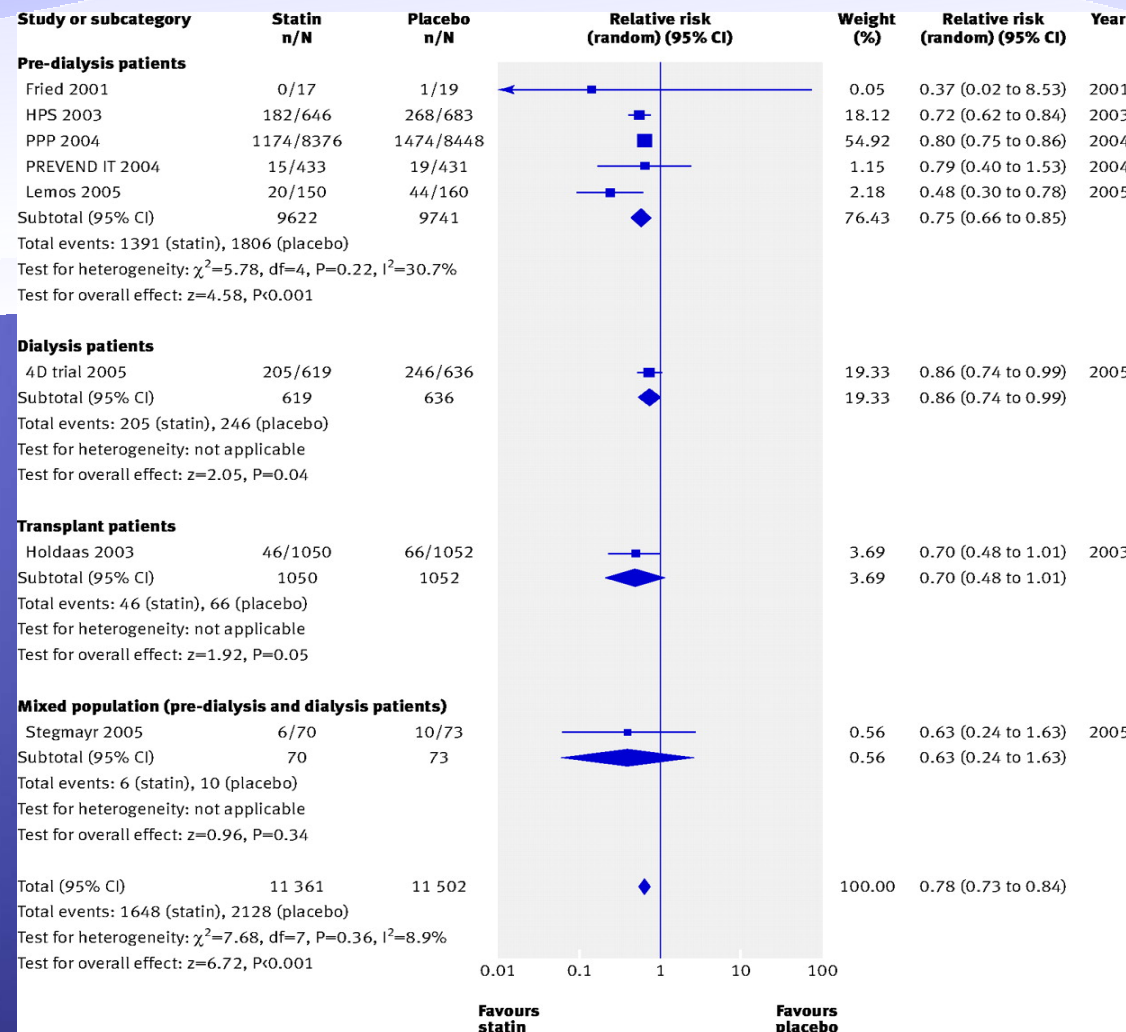
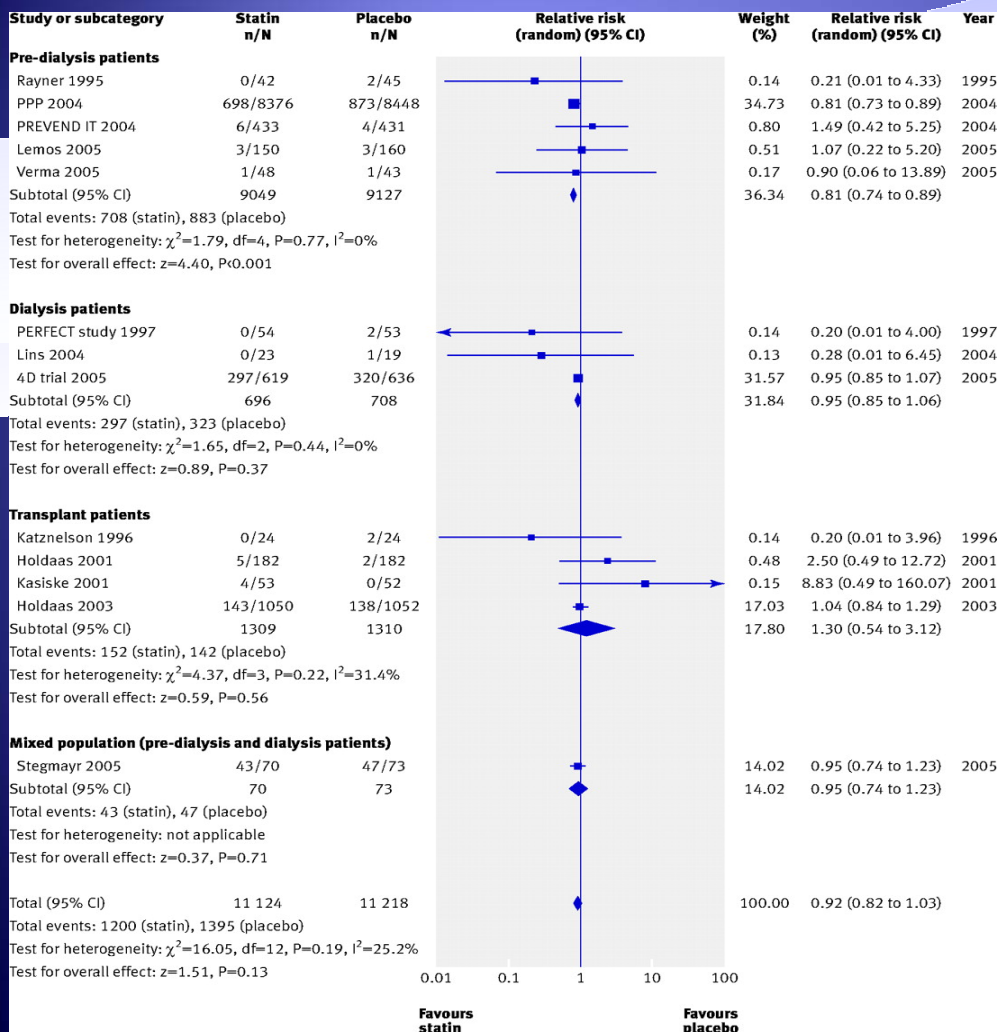
Tiempo estimado hasta evento CV mayor



Estatinas en pacientes con enfermedad renal

Mortalidad total

Eventos cardiovasculares

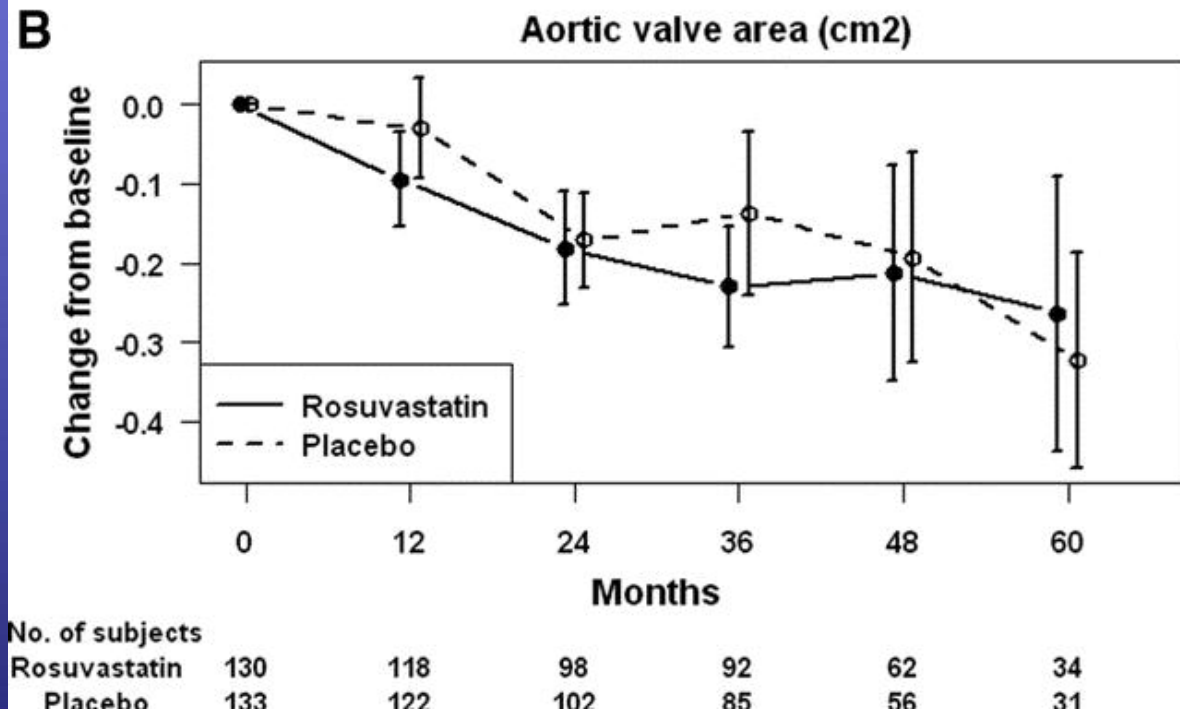
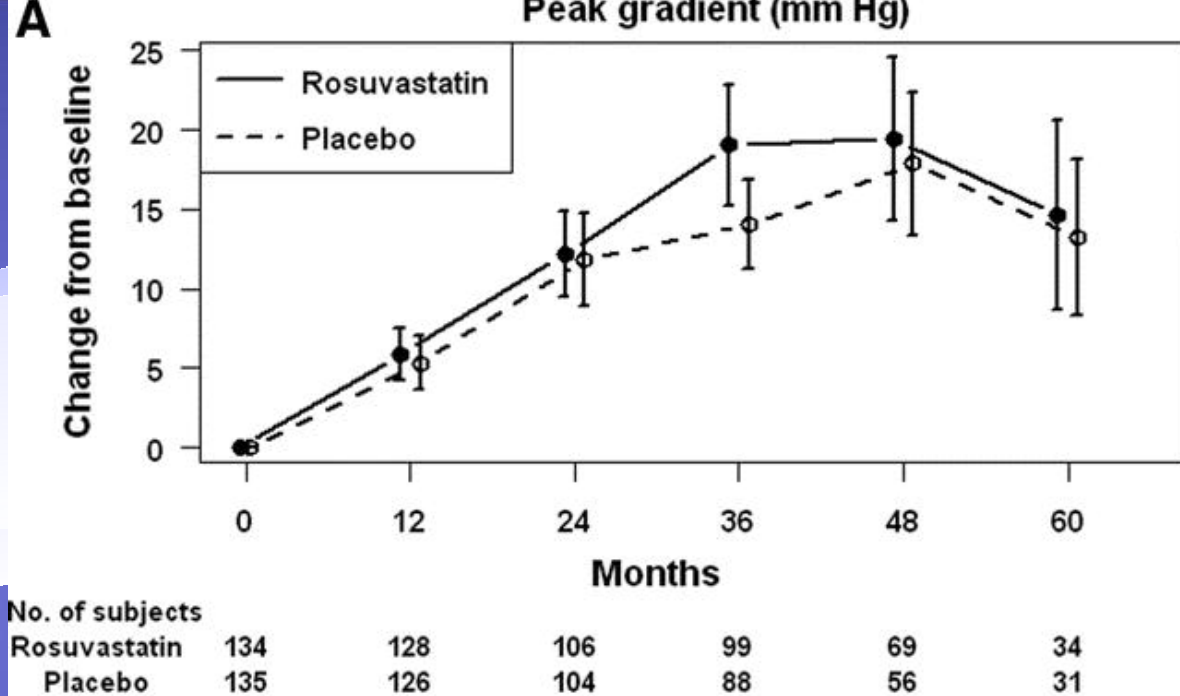


ASTRONOMER

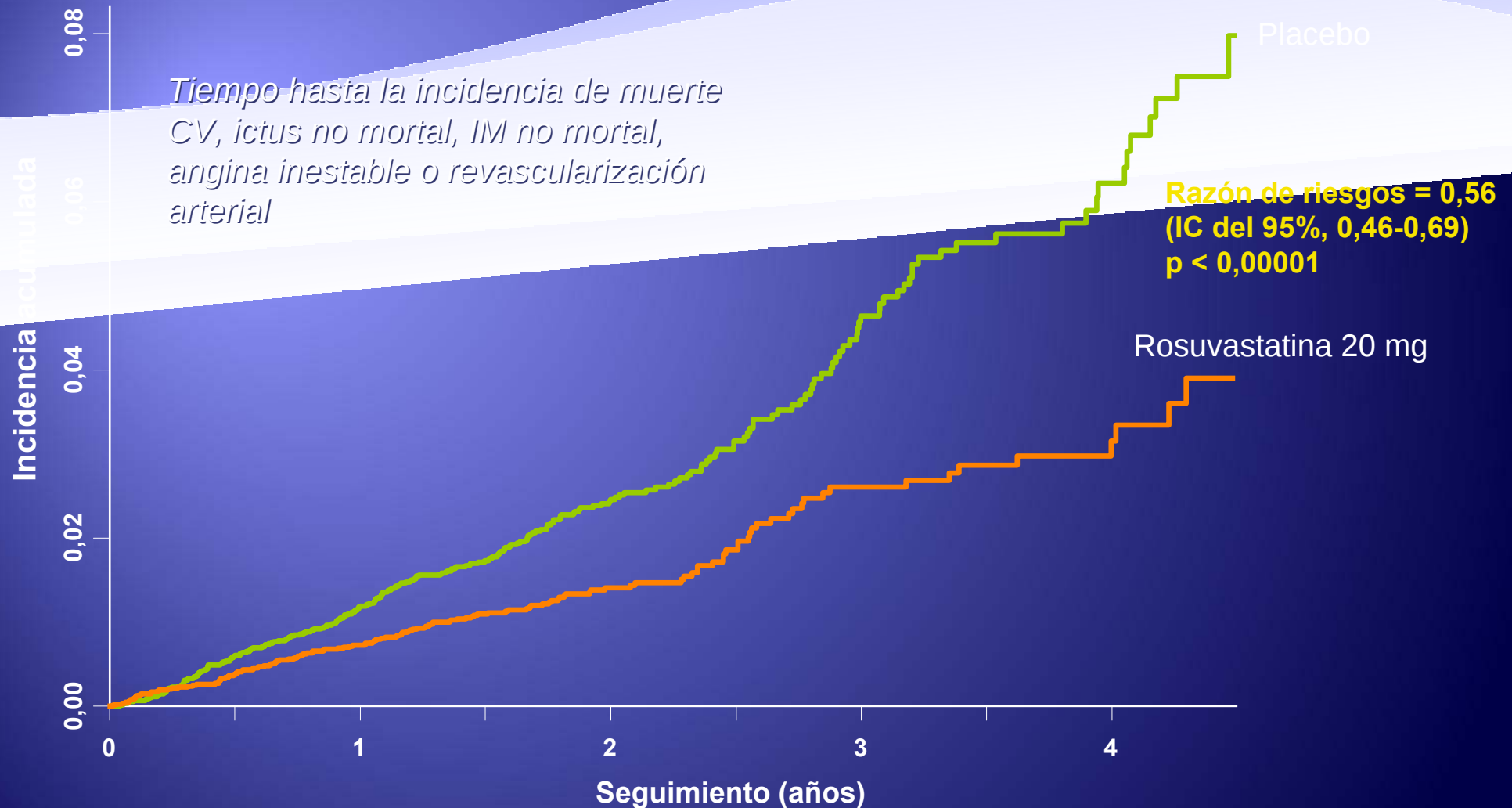
Eficacia
de rosuvastatina en la
evolución de la estenosis
aórtica

269 pacientes con estenosis aórtica
randomizados a 40 mg diarios de
rosuvastatina o placebo durante 3,5
años

Chan KL et al. *Circulation* 2010;121: 306-14.



JUPITER: Variable principal

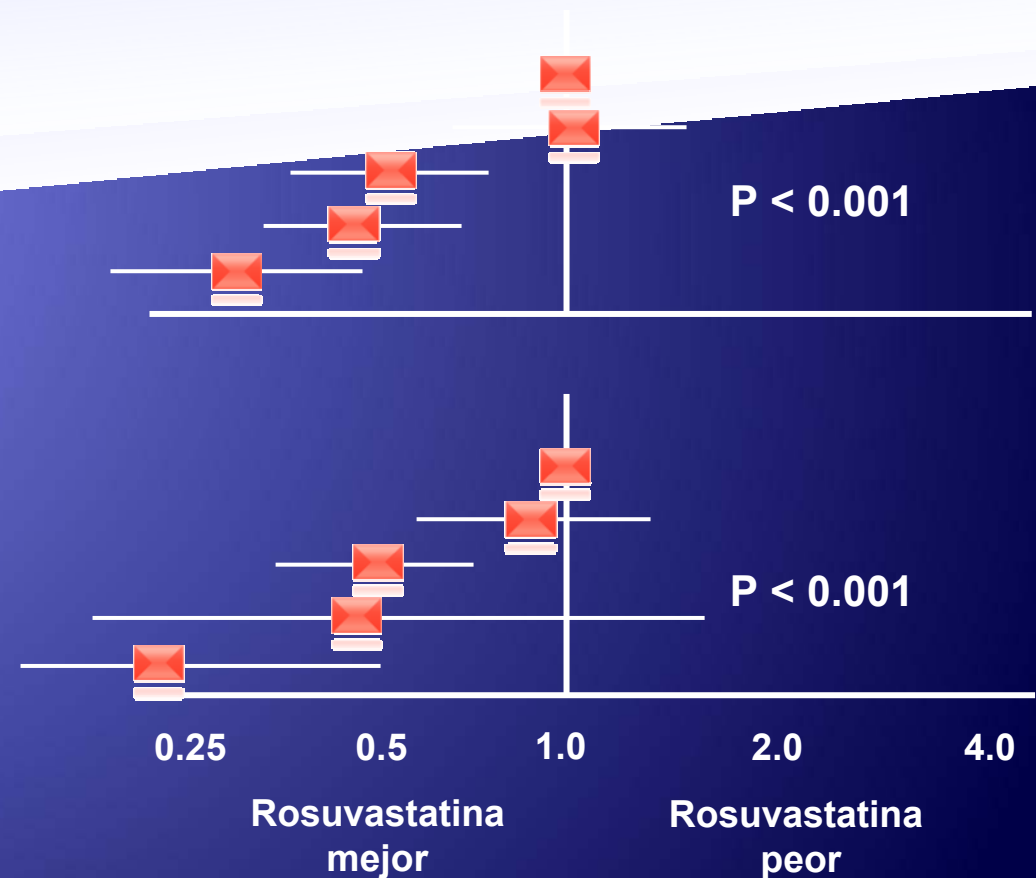


JUPITER

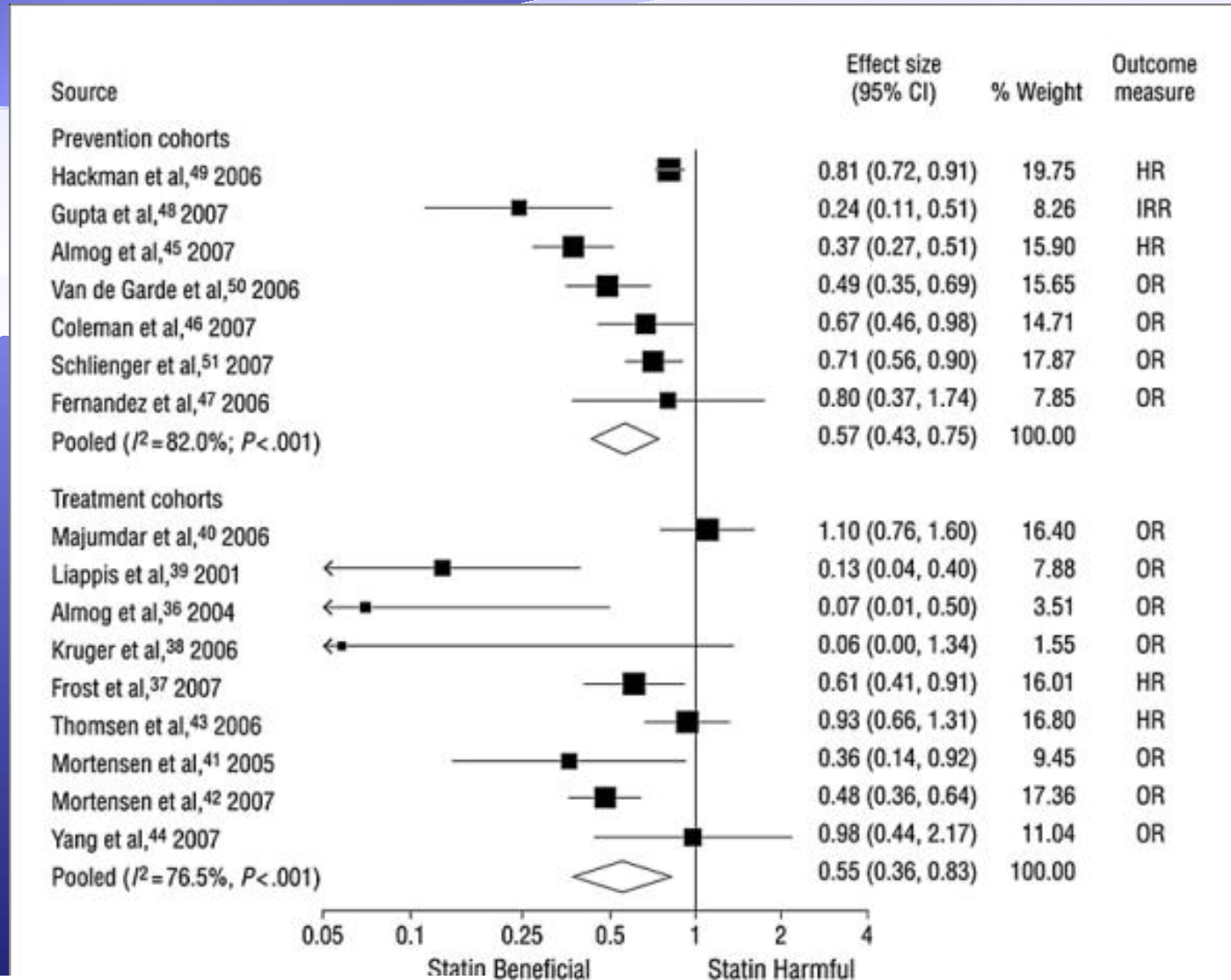
Reducción LDL y/o PCR

	N	Tasa
Placebo	7832	1.11
LDL $\geq$ 70mg/dL,hsCRP $\geq$ 2 mg/L	1384	1.11
LDL<70mg/dL,hsCRP $\geq$ 2 mg/L	2921	0.62
LDL $\geq$ 70mg/dL,hsCRP<2 mg/L	726	0.54
LDL<70mg/dL,hsCRP<2 mg/L	2685	0.38

Placebo	7832	1.11
LDL $\geq$ 70mg/dL,hsCRP $\geq$ 1 mg/L	1874	0.95
LDL<70mg/dL,hsCRP $\geq$ 1 mg/L	4662	0.56
LDL $\geq$ 70mg/dL,hsCRP<1 mg/L	236	0.64
LDL<70mg/dL,hsCRP<1 mg/L	944	0.24



Estatinas en la prevención y tratamiento de infecciones



Esclerosis múltiple

Traumatismo craneal

Hemorragia cerebral

**Neumonías y otras
Infecciones graves**

Fibrilación auricular

Insuficiencia cardiaca

Diabetes

**Progresión de
enfisema**

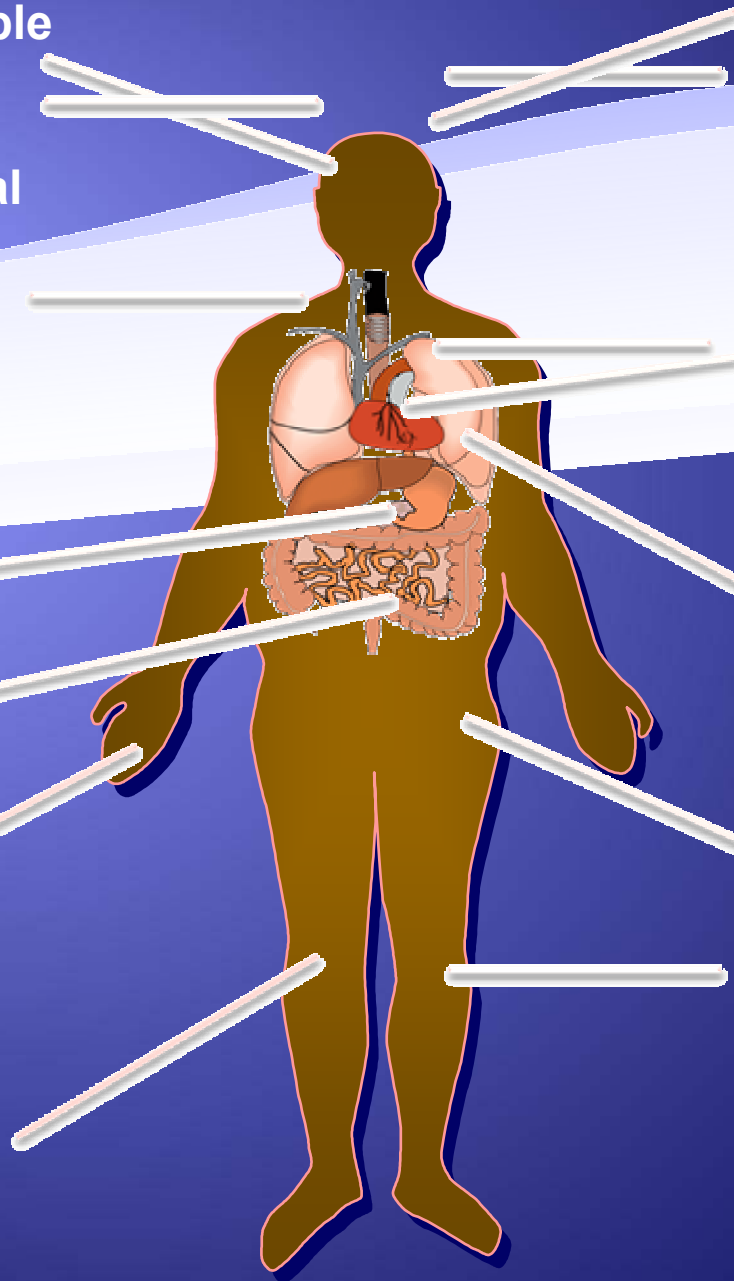
**Enfermedad
de Crohn**

**Densidad ósea
y fracturas**

**Enfermedad
de Raynaud**

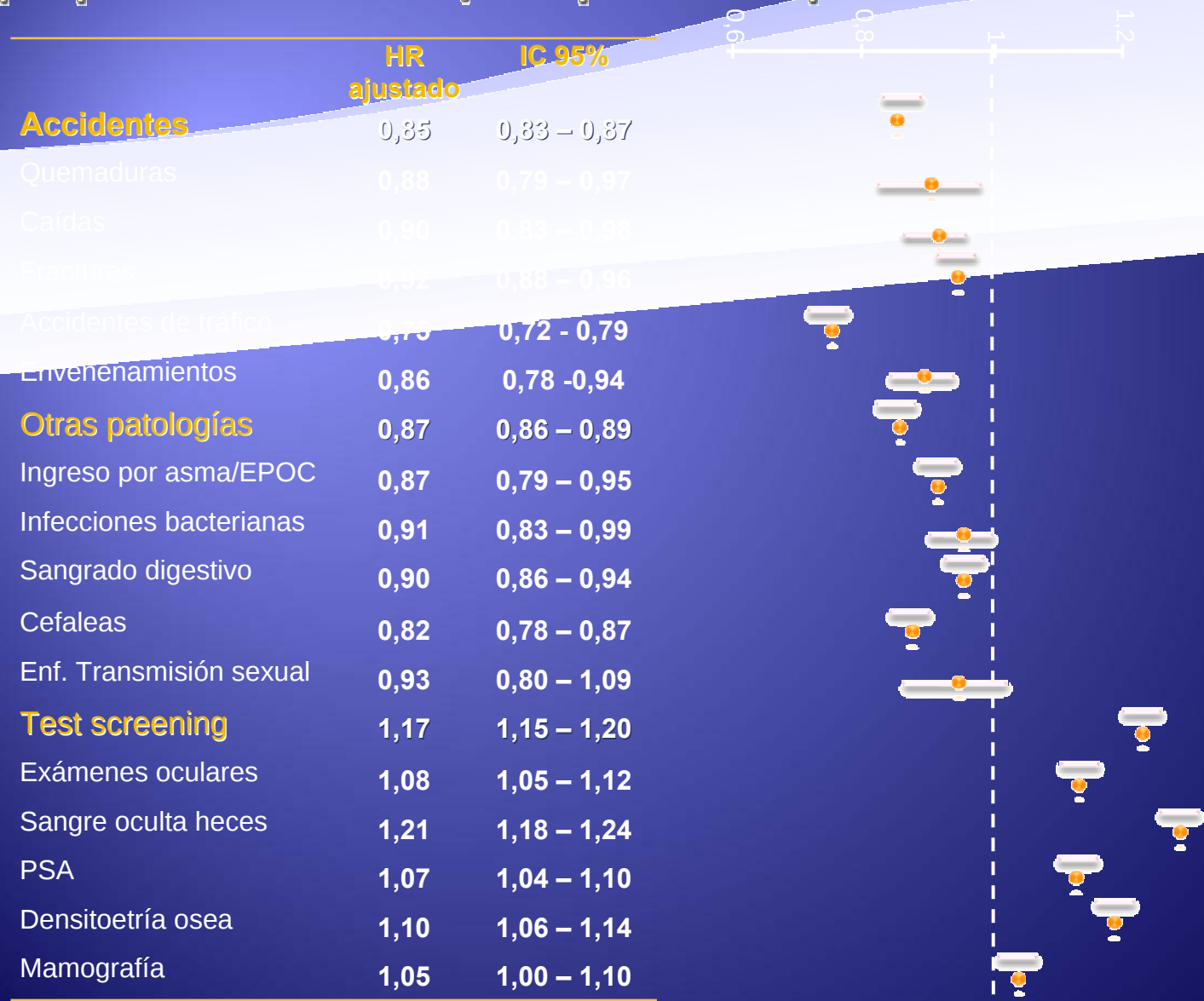
**Trombosis venosa
profunda**

Conectivopatías



Asociaciones entre adherencia a estatinas y riesgo de complicaciones de salud

Estudio prospectivo de cohortes 141.086 pacientes en prevención 1ª



ARMYDA-ACS Trial: Study Design

171 pacientes con SCA sin elevación del ST remitidos a coronariografía en menos de 48 horas.

Estudio doble-ciego, randomizado controlado con placebo con seguimiento medio de 30 días.

Atorvastatina (40mg) indefinida; Clopidogrel (75mg/day) 6 meses. post-PCI; Aspirina (100mg/day) indefinida

Edad media 66 años. 21% mujeres

EQS9Q W6q18 00 9U02: 3T40 Wn16L62

R

Clopidogrel (600mg) dosis de carga al menos 3h antes pre-PCI

Atorvastatina
(80mg 12h pre-PCI; 40mg
inmediatamente antes pre-PCI)
n=86

U=80

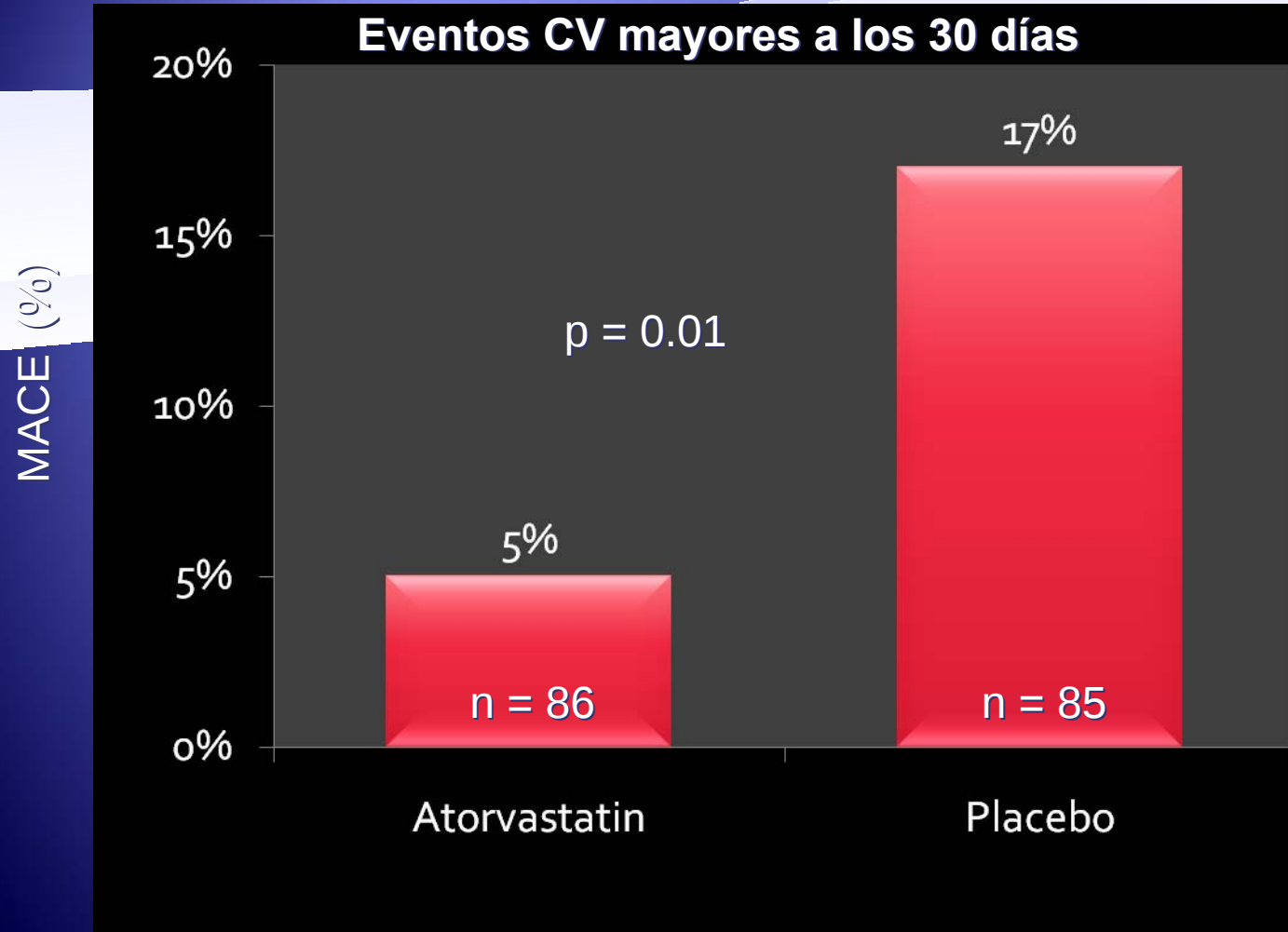
Placebo
(80mg 12h pre-PCI; 40mg
inmediatamente antes pre-PCI)
n=85

U=82

Seguimiento 30 días

- Objetivo 1º: Eventos cardíacos mayores a los 30 días: Muerte, IAM o revascularización no programada
- Objetivos 2º: Incremento de marcadores de daño miocardio tras el procedimiento (CK-MB, troponina-I, mioglobina); Variaciones de la PCRus tras el procedimiento con respecto al valor basal.

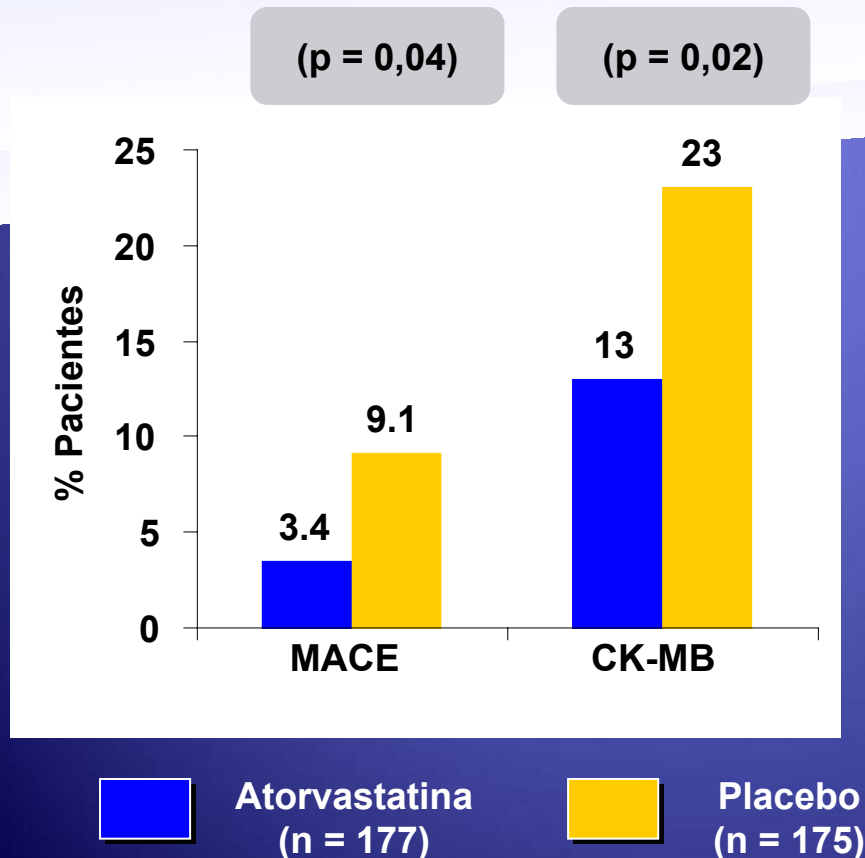
ARMYDA-ACS Trial: Objetivo primario



- La tasa de muerte, IAM o revascularización no programada fue menor en el grupo de atorvastatina (5%) vs. placebo (17%) (p=0,01).
- Fundamentalmente se debió a una menor tasa de IAM periprocedimiento en el grupo de atorvastatina (5% vs. 15%, p=0,04).

ARMYDA-RECAPTURE

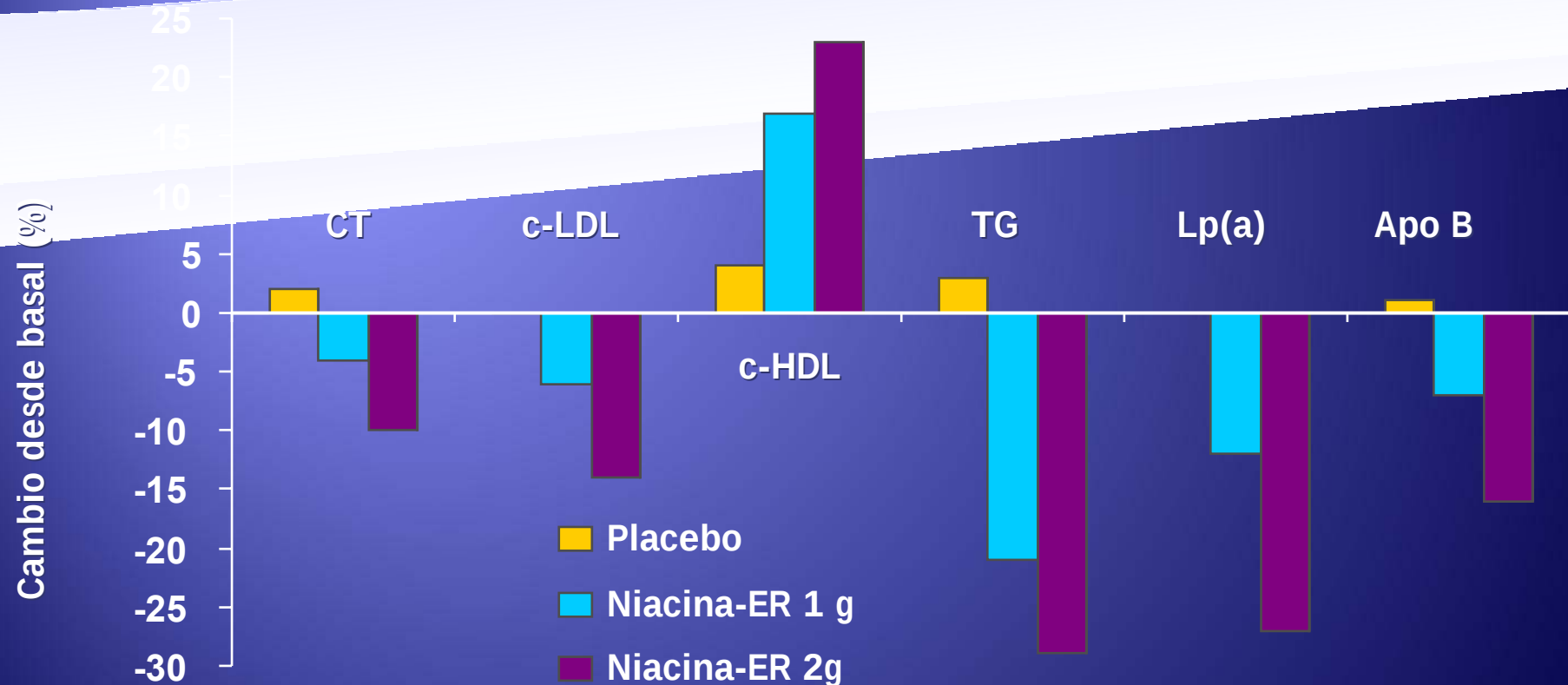
Diseño: Eficacia de la recarga de atorvastatina previa a la realización de una angioplastia por angina estable o por SCA sin elevación del ST, en pacientes ya tratados cronicamente con estatinas.



- Una dosis de 80 mg de atorvastatina seguida de una dosis periprocedimiento de 40 mg, reduce la incidencia de complicaciones coronarias post-procedimiento en pacientes ya tratados con estatinas.
- Los datos recomiendan una estrategia de recarga rutinaria de atorvastatina previa la angioplastia en pacientes ya tratados con estatinas.

Cambios en los lípidos en sujetos tratados con Niacina LP (1g o 2 g) o placebo (estudio a 12 semanas)

Parámetros lipídicos, $p < 0,001$ todas las comparaciones

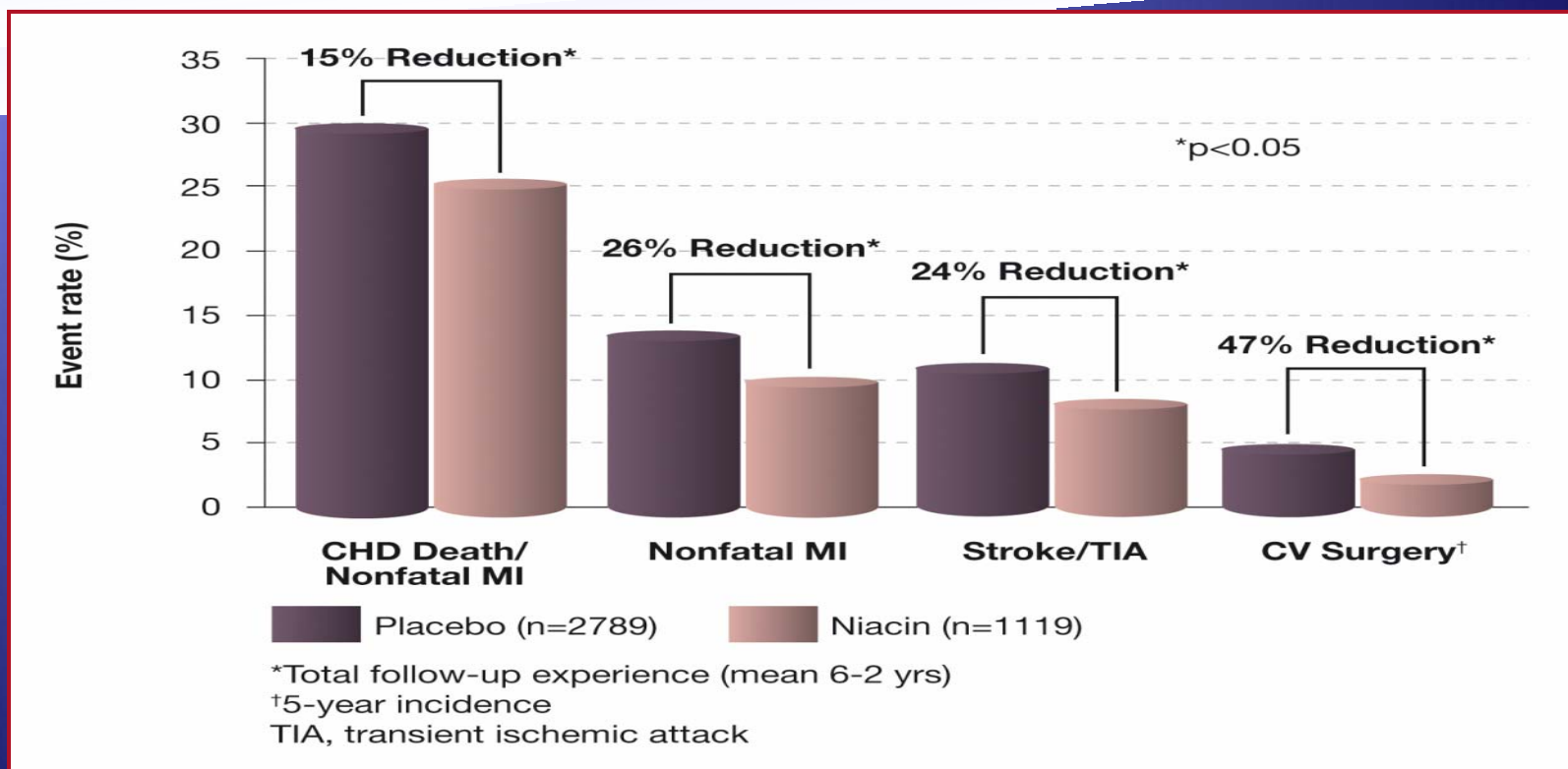


Niacina-ER: Niacina de liberación extendida; CT: Colesterol total; c-LDL: Colesterol de proteínas de baja densidad; c-HDL: Colesterol de proteínas de alta densidad; TG: Triglicéridos; Lp (a): Lipoproteína (a); Apo B: Apoproteína B

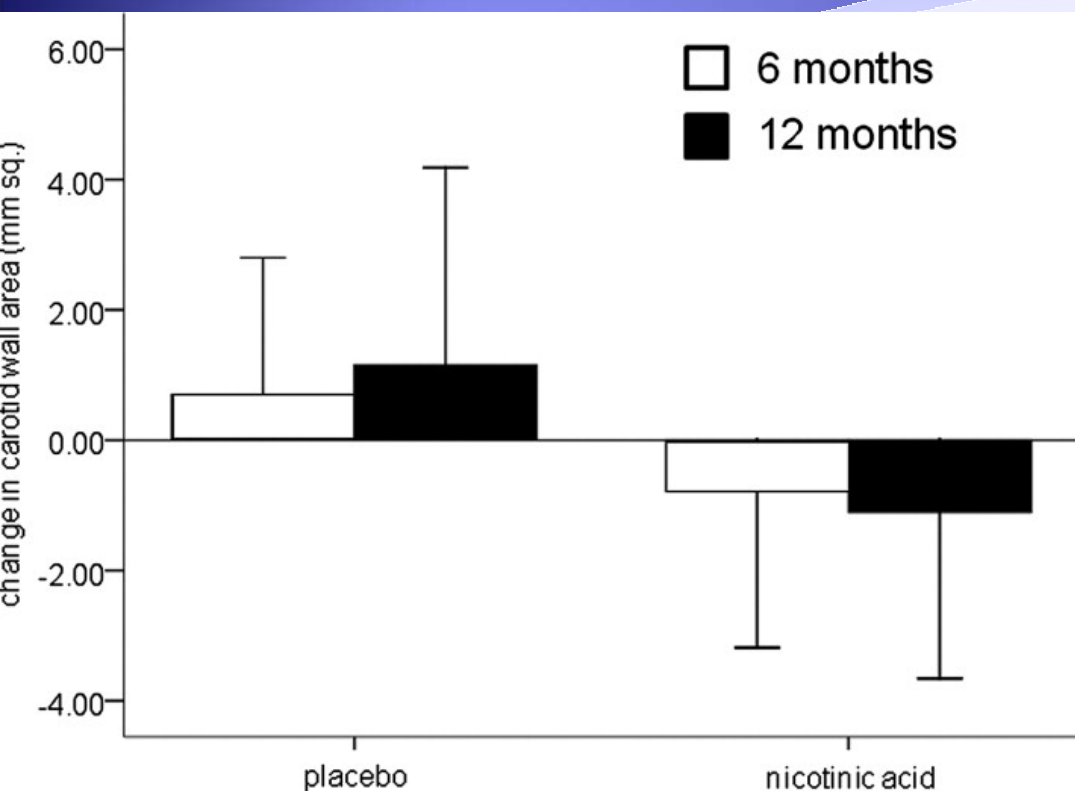
Morgan JM, et al. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996;1:195-202

Coronary Drug Project

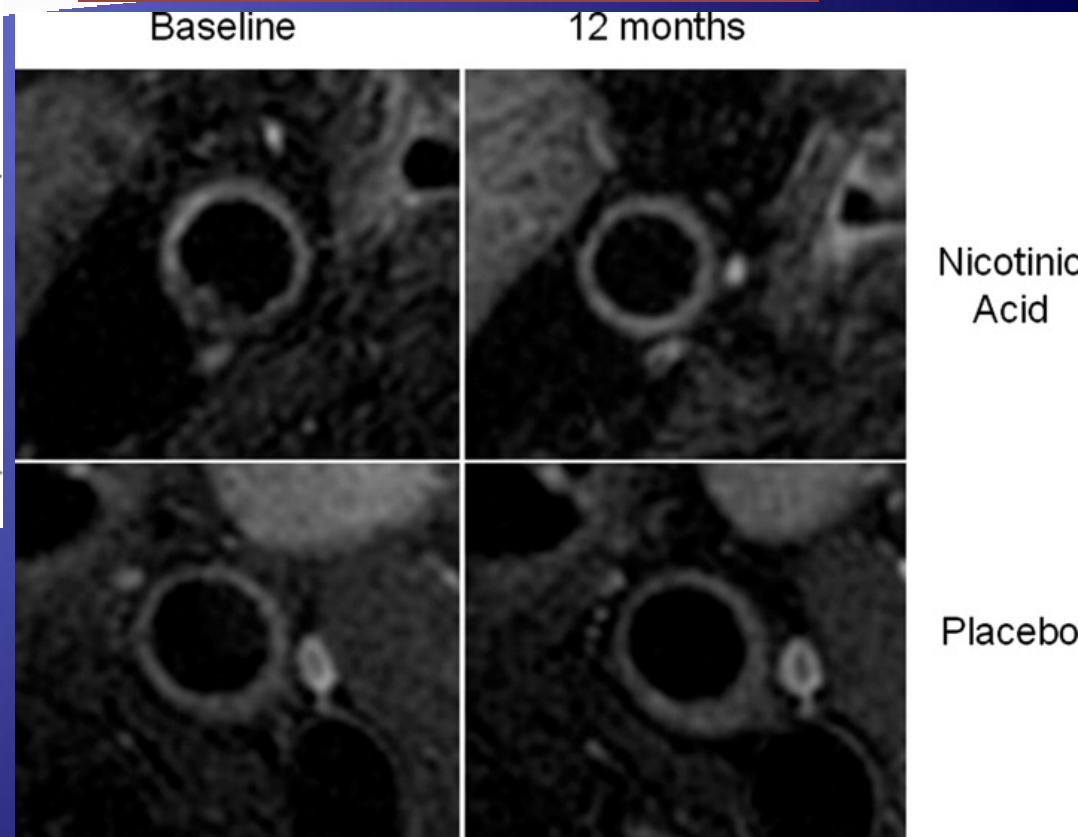
Estudio	Fármacos	Pacientes n/Total (%)	Aumento C-HDL %	Duración años	Resultados principales
CDP	Niacina	1119/8341 (13.4)	NR	6	
CDP follow-up	Niacina	1119/8341 (13.4)	NR	15	Disminución (11%) de la mortalidad



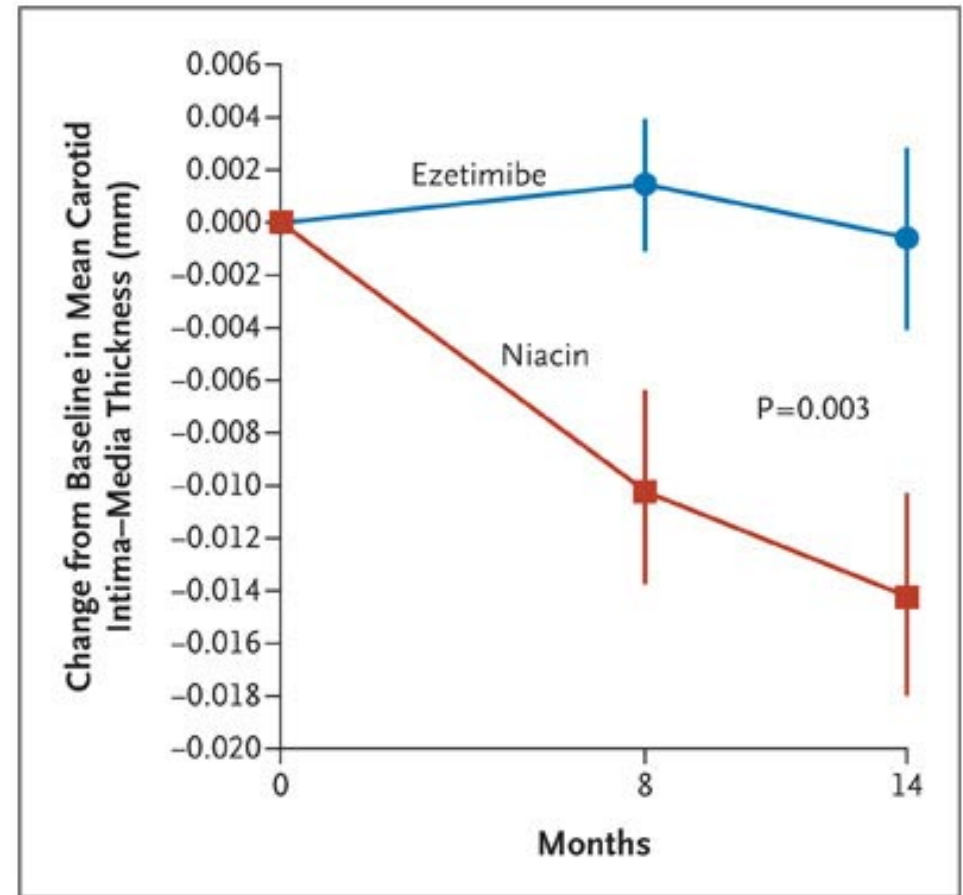
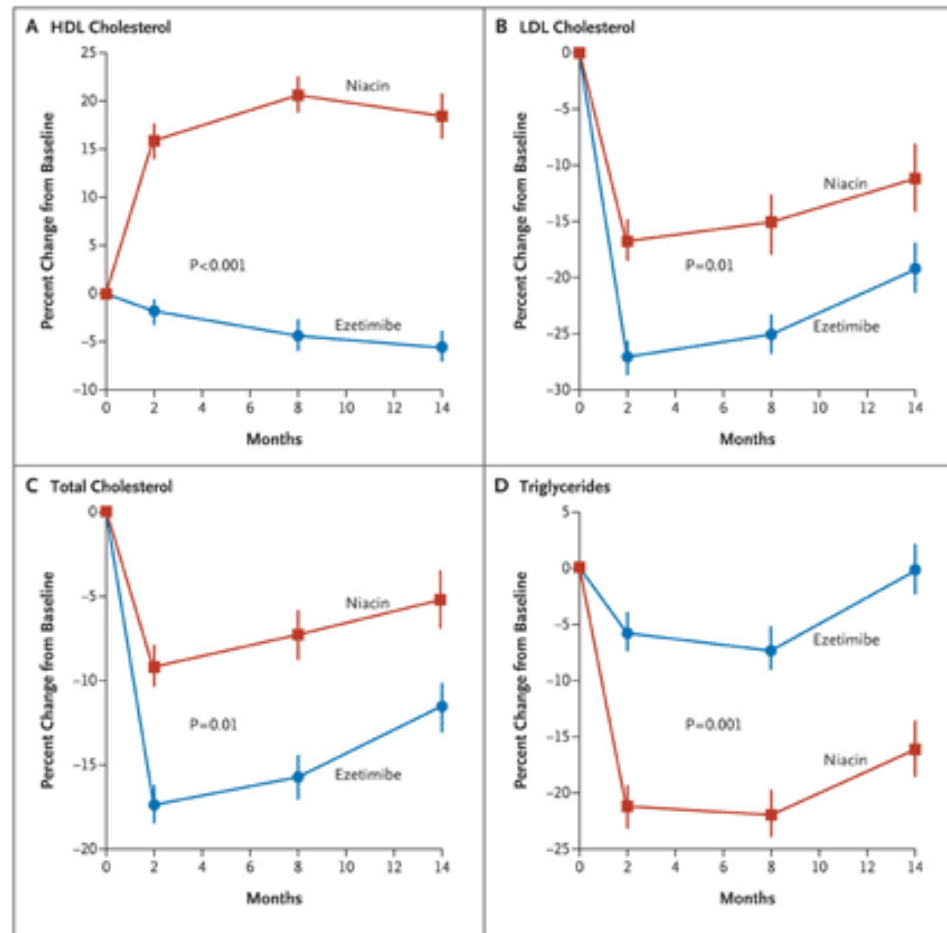
Efectos del ácido nicotínico sobre la progresión de la arteriosclerosis carotídea evaluada por RMN



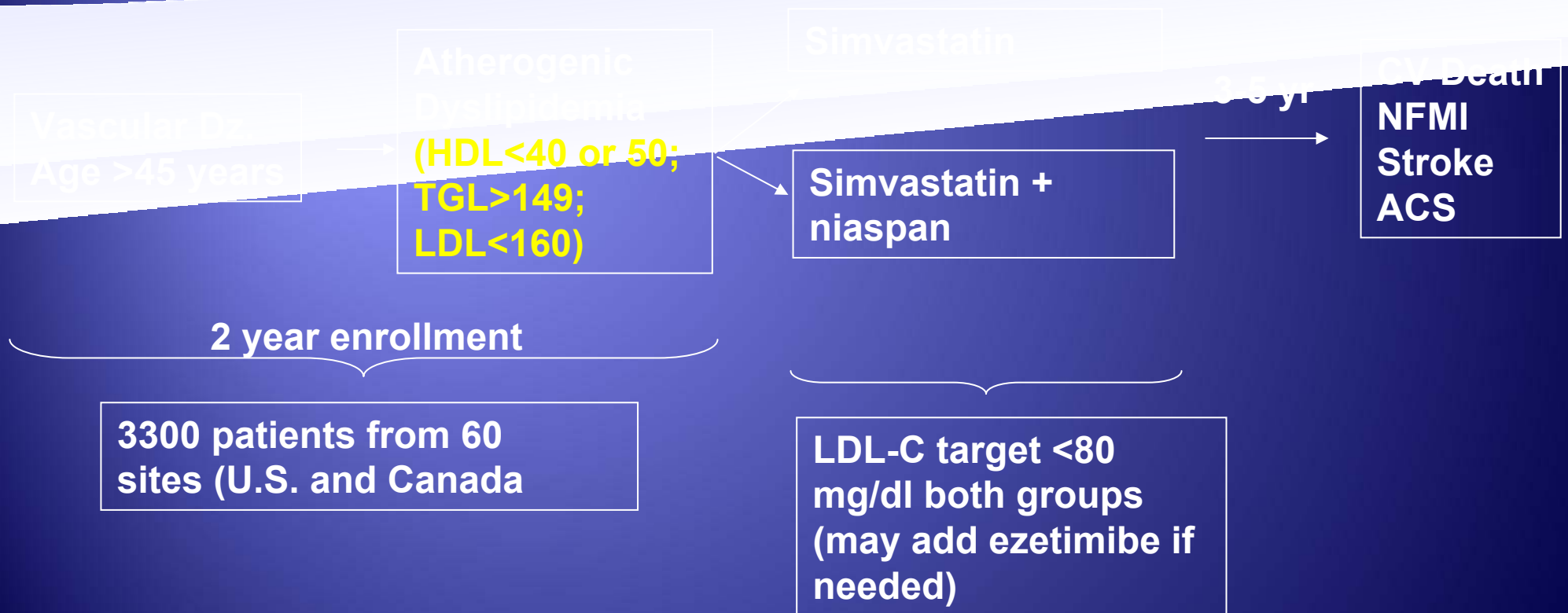
71 pacientes de alto riesgo y c-HDL < 40 mg/dl tratados 1 año con ácido nicotínico 2g o placebo.



ARBITER 6: Niacina vs ezetimibe en la progresión de la arteriosclerosis carotídea



AIM-HIGH Study Overview



Study Start Date: September 2005

Study Completion Date: approximately December 2010

HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 – Treating HDL to Reduce Vascular Events)

Does ER niacin/laropiprant 2 g/40mg daily prevent vascular events in high-risk patients who are receiving intensive LDL-C lowering treatment?

All patients receive either simvastatin 40mg or ezetimibe/simvastatin 10/40 mg

ER niacin/laropiprant 2 g/40mg

Planned at least 4 years of treatment

Placebo

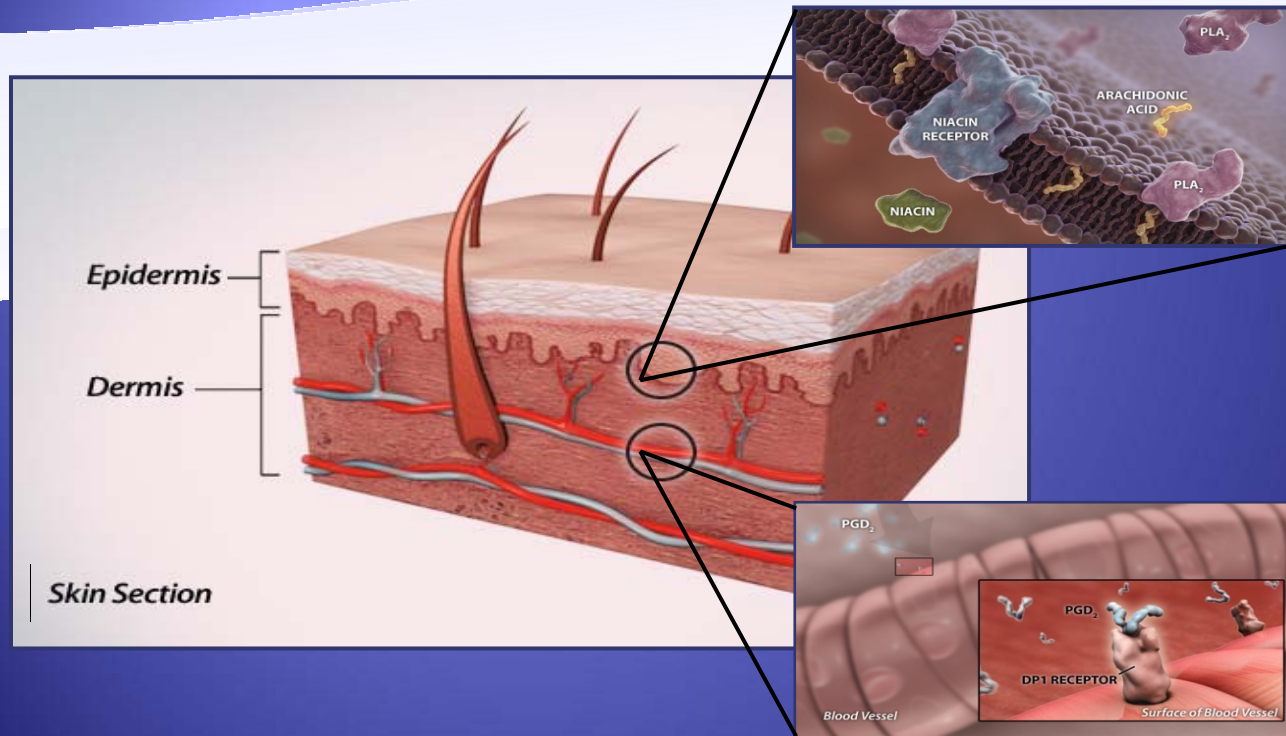
Patient Population	Subjects	Primary End Point
♦ Age 50-80 History of MI or cerebrovascular atherosclerotic disease or PAD or Diabetes mellitus with any of the above or with other evidence of symptomatic CHD	♦ 20,000 ♦ UK (n=7500), Scandinavia (n=5000) and China (n=7500)	♦ Major vascular events during the scheduled treatment period (non-fatal MI or coronary death, non-fatal or fatal stroke, or revascularisation)

- Study start: January 2007
- Expected completion: January 2013

Tasas de suspensión entre clases de fármacos para el tratamiento de lípidos

Clase de LMD	Tasa de suspensión, % (intervalo de confianza del 95%)		
	12 meses	18 meses	24 meses
Secuestradores de ácidos biliares	68,3 (67,5; 69,1)	79,5 (78,7; 80,3)	86,0 (85,2; 86,8)
Niacina LP	55,4 (54,4; 56,3)	68,1 (67,0; 69,1)	74,6 (73,5; 75,6)
Fibratos	39,9 (39,3; 40,5)	53,1 (52,4; 53,9)	61,0 (60,2; 61,8)
Ezetimiba	33,0 (31,3; 34,6)	— ^a	— ^a
Estatinas	28,9 (28,7; 29,2)	39,6 (39,3; 40,0)	46,5 (46,1; 46,9)

Vía de rubefacción de la niacina: 2 mecanismos involucrados



- 1. Células epidérmicas de Langerhans¹

La niacina se une
Se produce y libera
PGD₂

- 2. Vasos sanguíneos de la dermis ^{2,3}

- PGD₂ se une a DP1
- Se produce vasodilatación

Las ilustraciones son interpretaciones artísticas.

PGD₂=prostaglandina D₂; PLA₂=fosfolipasa A₂; DP1= receptor 1 de prostaglandina D₂.

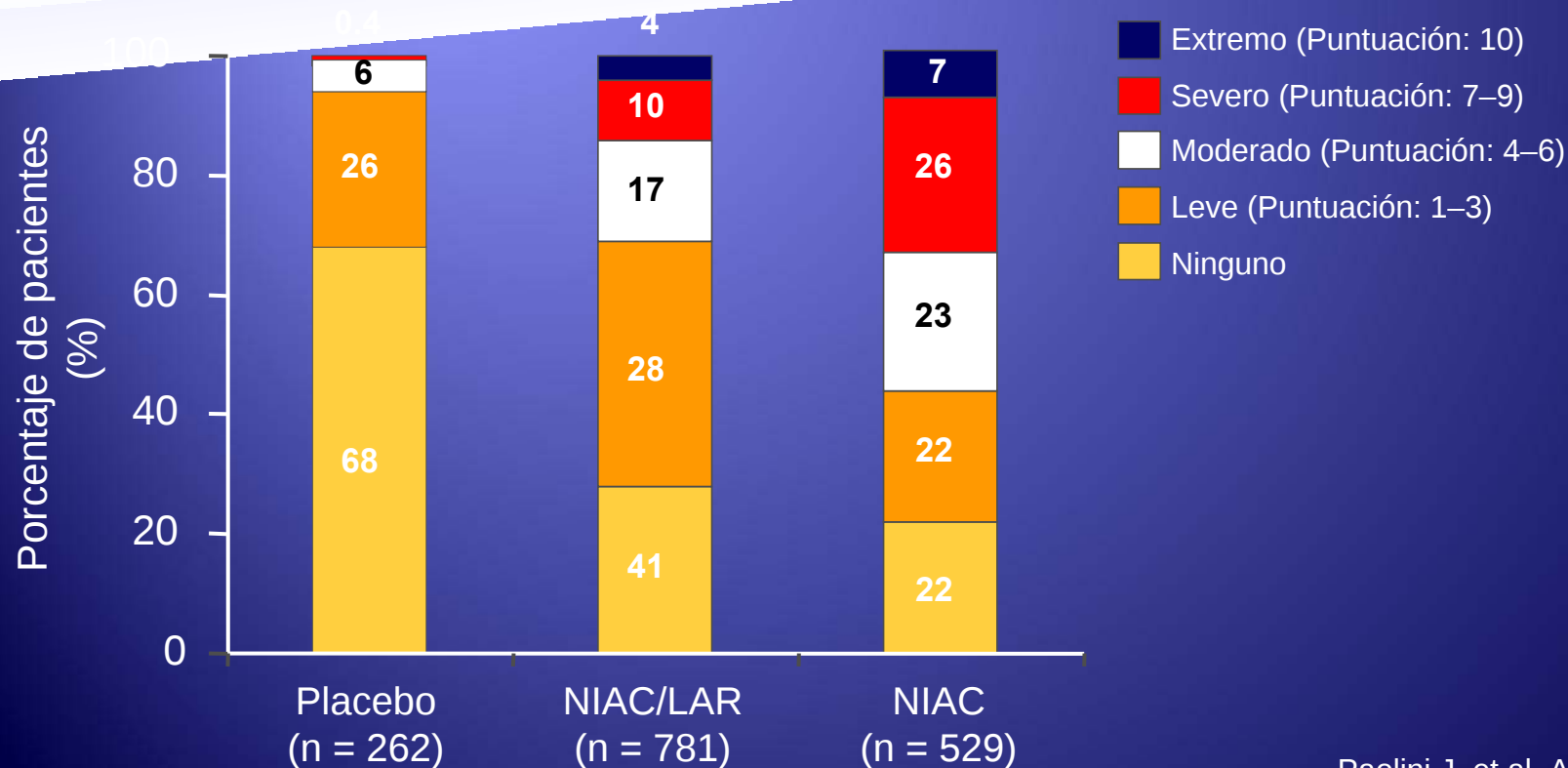
1. Benyó Z y cols. *Mol Pharmacol.* 2006;70:1844–1849.

2. Morrow JD y cols. *J Invest Dermatol.* 1992;98:812–815.

3. Cheng K y cols. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103:6682–6687.

TREDAPTIVE

- Rubefacción severa o extrema: 14% contra 33%
- Rubefacción moderada a extrema: 31% contra 56%
- El 69% de los pacientes bajo NLP/LRPT tuvo rubefacción ninguna o leve durante la semana 1



Modificación farmacológica de las HDL y riesgo de eventos. Meta-regresión

BMJ

RESEARCH

Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis

Matthias Briel, senior researcher,^{1,2} Ignacio Ferreira-Gonzalez, senior researcher,³ John J You, assistant professor,^{1,4} Paul J Karanickolas, senior researcher,⁵ Elie A Akl, assistant professor,⁶ Ping Wu, research associate,⁷ Boris Blechacz, instructor in medicine,⁸ Dirk Bassler, senior researcher,⁹ Xinge Wei, physician,¹ Asheer Sharman, physician,⁴ Irene Whitt, physician,⁸ Suzana Alves da Silva, senior researcher,¹⁰ Zahira Khalid, physician,⁴ Alain J Nordmann, senior researcher,² Qi Zhou, statistician,¹ Stephen D Walter, professor,¹ Noah Vale, junior researcher,¹ Neera Bhatnagar, librarian,¹ Christopher O'Regan, research associate,¹¹ Edward J Mills, assistant professor,¹² Heiner C Bucher, professor,² Victor M Montori, associate professor,¹³ Gordon H Guyatt, professor^{1,4}

Modificación farmacológica de las HDL y riesgo de eventos en el estudio Framingham

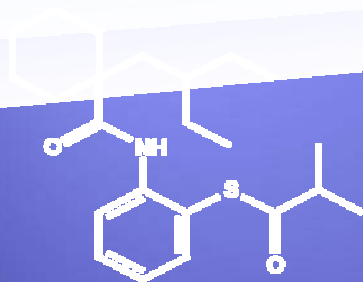
ORIGINAL INVESTIGATION

Evaluating the Incremental Benefits of Raising High-Density Lipoprotein Cholesterol Levels During Lipid Therapy After Adjustment for the Reductions in Other Blood Lipid Levels

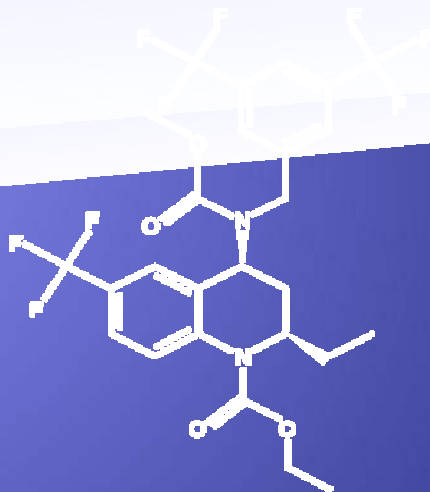
Steven A. Grover, MD, MPA; Mohammed Kaouache, MSc; Lawrence Joseph, PhD; Philip Barter, MD, PhD; Jean Davignon, MD, MSc

Inhibidores de la CETP

Dalcetrapib



Torcetrapib



Anacetrapib



Peso molecular	389.60	600.40	637.51
Lipofilicidad	cLogP ~7	cLogP ~9	cLogP ~9

Los cambios en el K^+ y HCO_3^- (Activación del SRAA) *predijeron los efectos adversos en el ILLUMINATE*

Muertes por cambios en el potasio y el bicarbonato desde la determinación basal a la obtenida después de 1 mes de tratamiento

Descenso en el potasio sérico

	Descenso $\geq$ Media ($\geq 0,1$ mmol/L)	Descenso $<$ Media ($< 0,1$ mmol/L)	N/C ^a
Población	3709	3629	195
Muertes (%)	54 (1,5)	35 (1,0)	4 (2,1)

Aumento del bicarbonato sérico

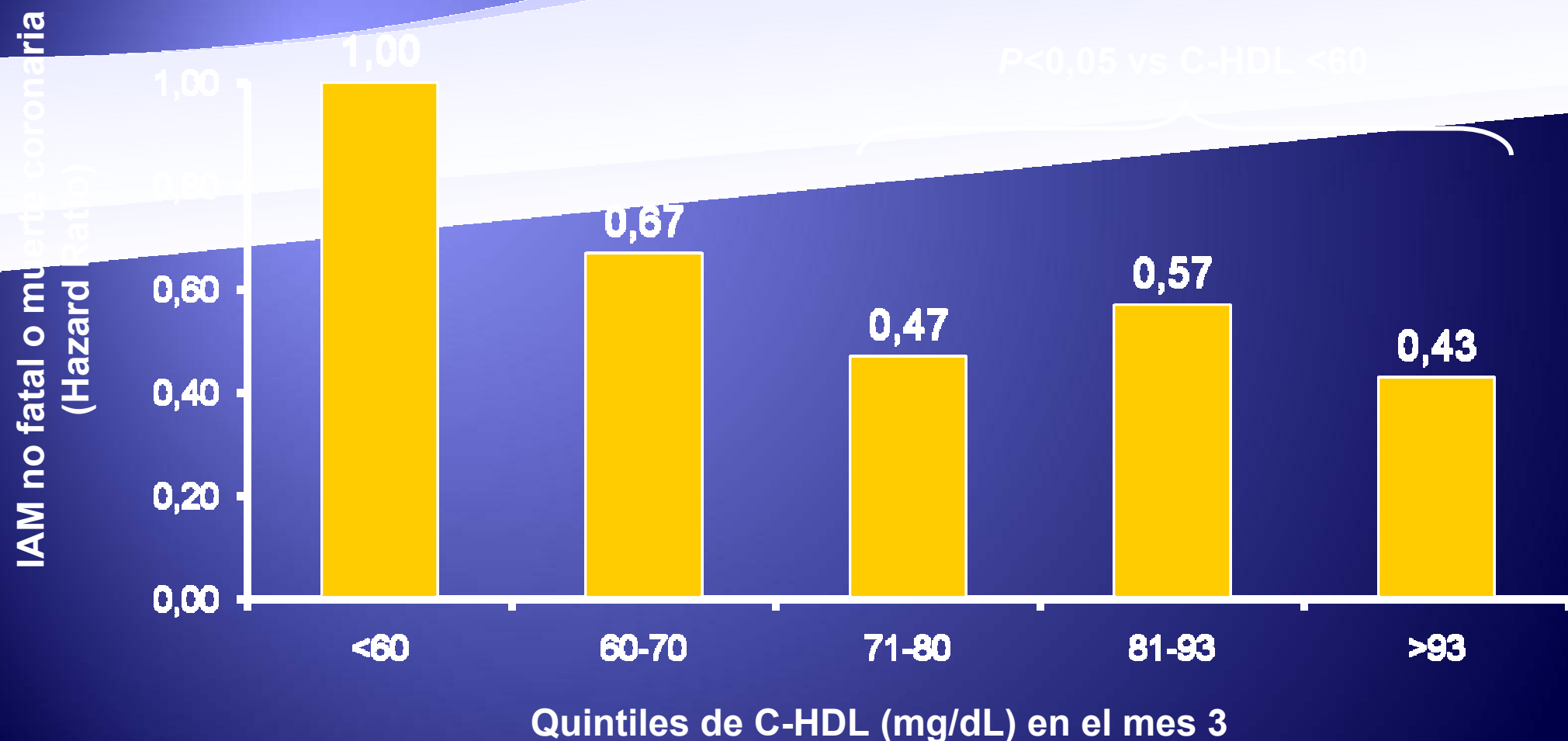
	Aumento $>$ Media ($> 0,7$ mmol/L)	Aumento $\leq$ Media ($\leq 0,7$ mmol/L)	N/C
Población	3669	3695	169
Muertes (%)	54 (1,5)	35 (0,9)	4 (2,4)

^aN/C=No clasificados por ausencia de valores analíticos

Barter et al. *N Engl J Med*. 2007;357:2109-2122.

Ensayo ILLUMINATE :

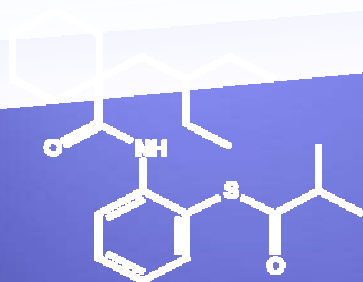
Menor tasa de eventos en los pacientes que alcanzaron valores mayores de HDL en el grupo de torcetrapib^a



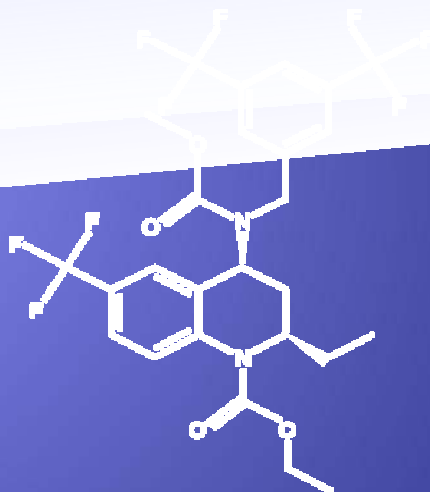
^aAjustado para edad, sexo y c-HDL basal.

Inhibidores de la CETP

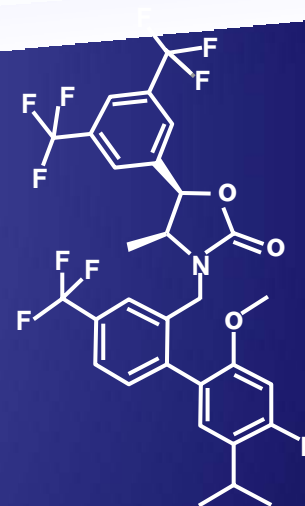
Dalcetrapib



Torcetrapib

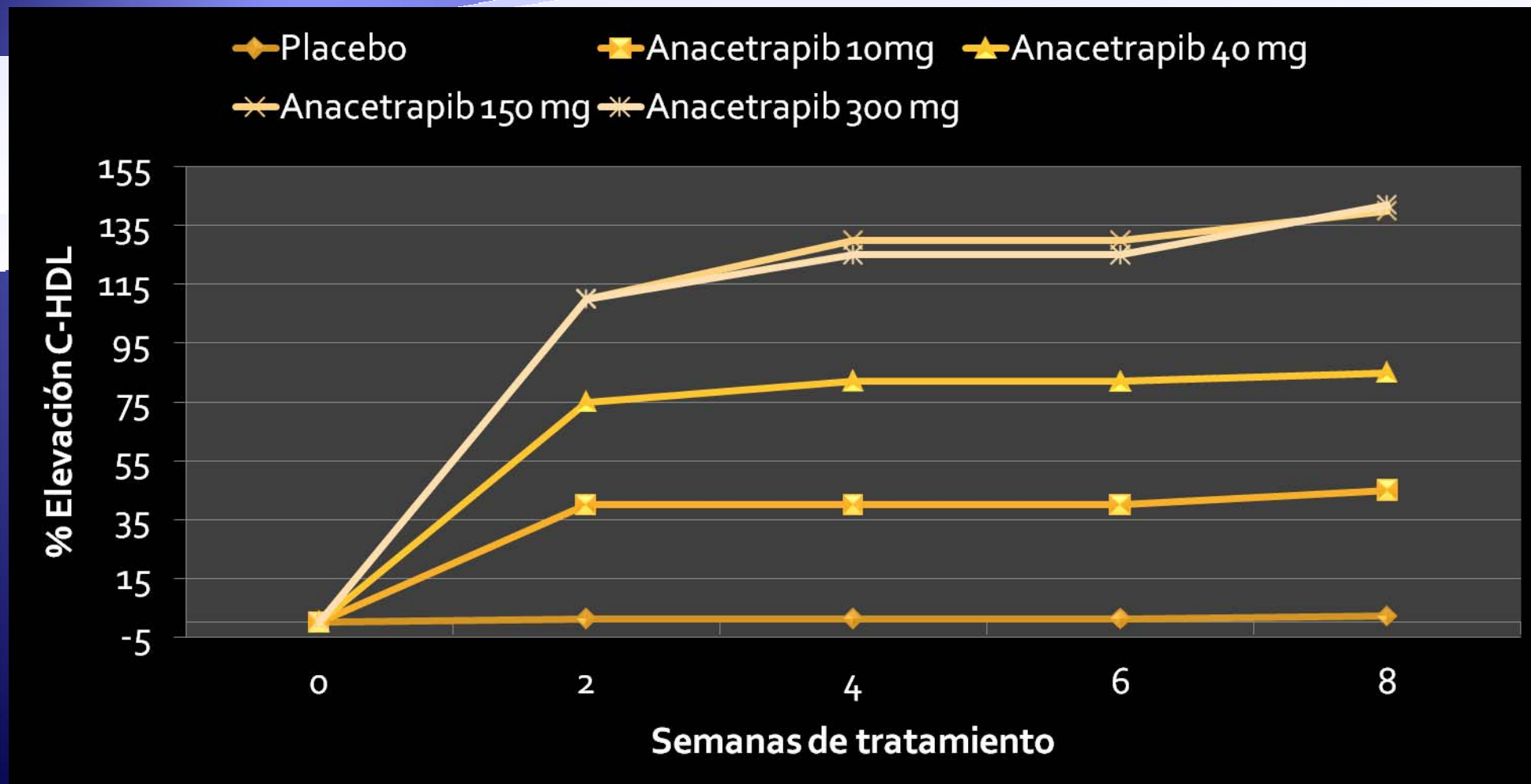


Anacetrapib



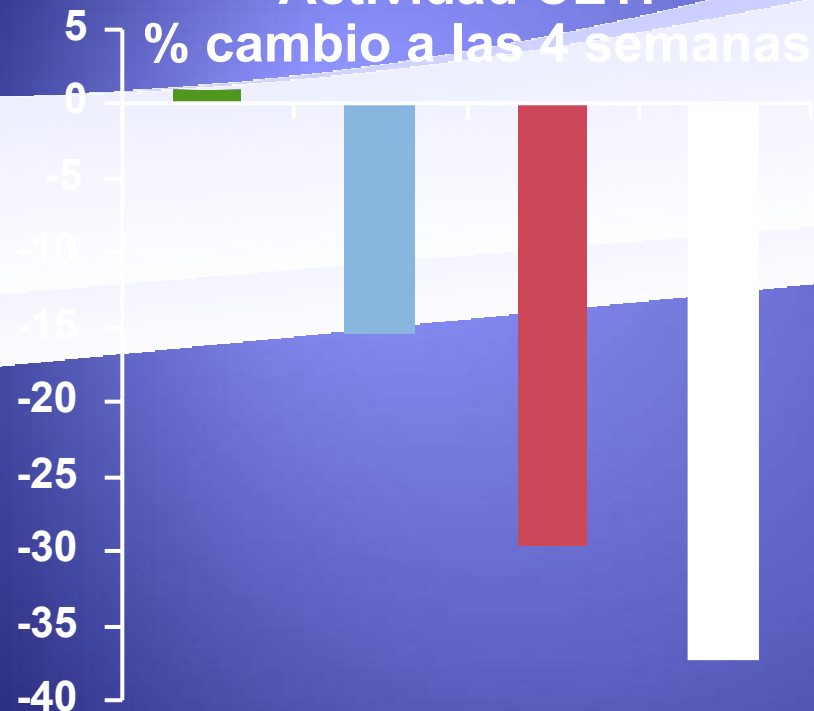
Peso molecular	389.60	600.40	637.51
Lipofilicidad	cLogP ~7	cLogP ~9	cLogP ~9

Anacetrapib



Dalcetrapib

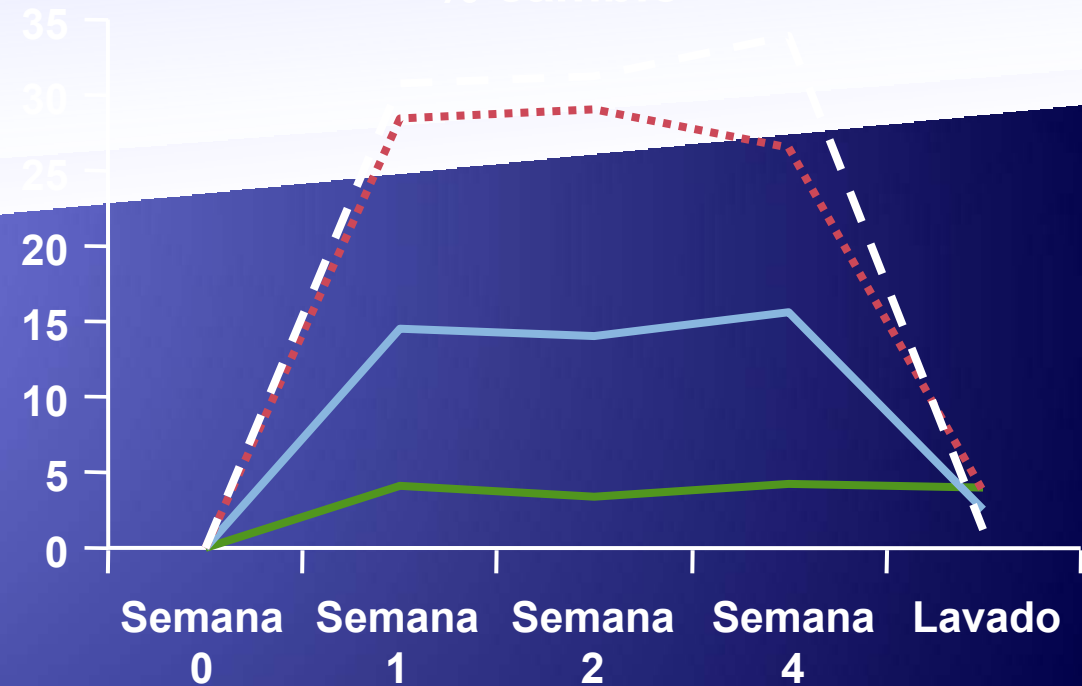
Actividad CETP
% cambio a las 4 semanas



placebo
N=50

dalcetrapib
300 mg
N=48

C-HDL
% cambio



dalcetrapib
600 mg
N=48

dalcetrapib
900 mg
N=52

Dalcetrapib 600 mg es la dosis utilizada en estudios en fase III

dal-HEART Program

dalcetrapib HDL Evaluation, Atherosclerosis & Reverse cholesterol Transport

dal-OUTCOMES

*A double-blind, randomized, placebo-controlled study in **15,600** patients recently hospitalized for ACS*

To evaluate the effect of dalcetrapib on CV outcomes

dal-VESSEL

*A double-blind, randomized, placebo-controlled study in **450** patients with CHD or CHD risk equivalent*

To evaluate the effect of dalcetrapib on endothelial function, measured by FMD

dal-PLAQUE

*A double-blind, randomized, placebo-controlled study in **100** patients with CHD*

To evaluate the effect of dalcetrapib on plaque size and burden, measured by PET/CT and MRI