



X Reunión de Riego Vascular

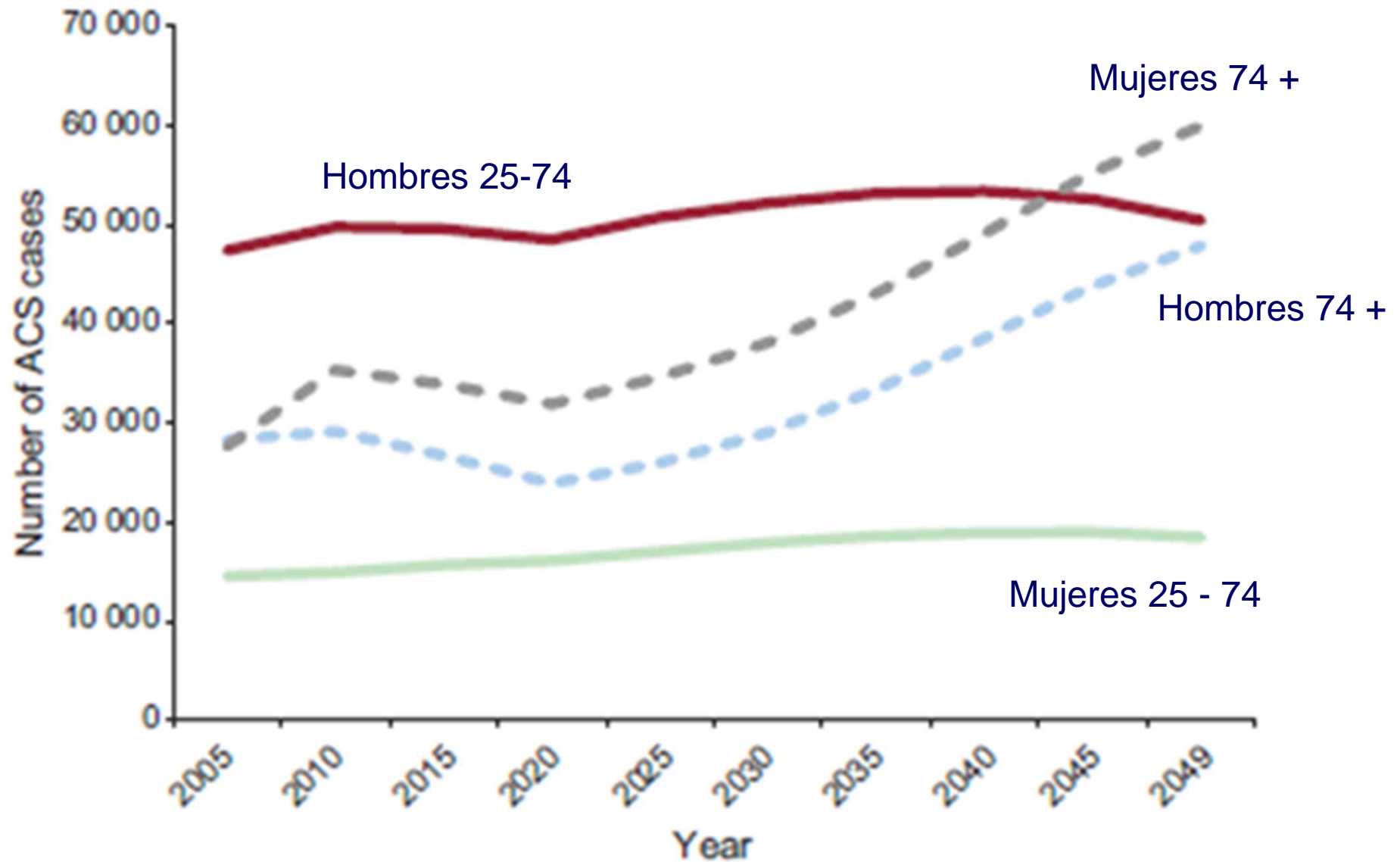
Alicante, 8-9 de mayo de 2014

¿Son necesarios nuevos fármacos
para reducir el colesterol?

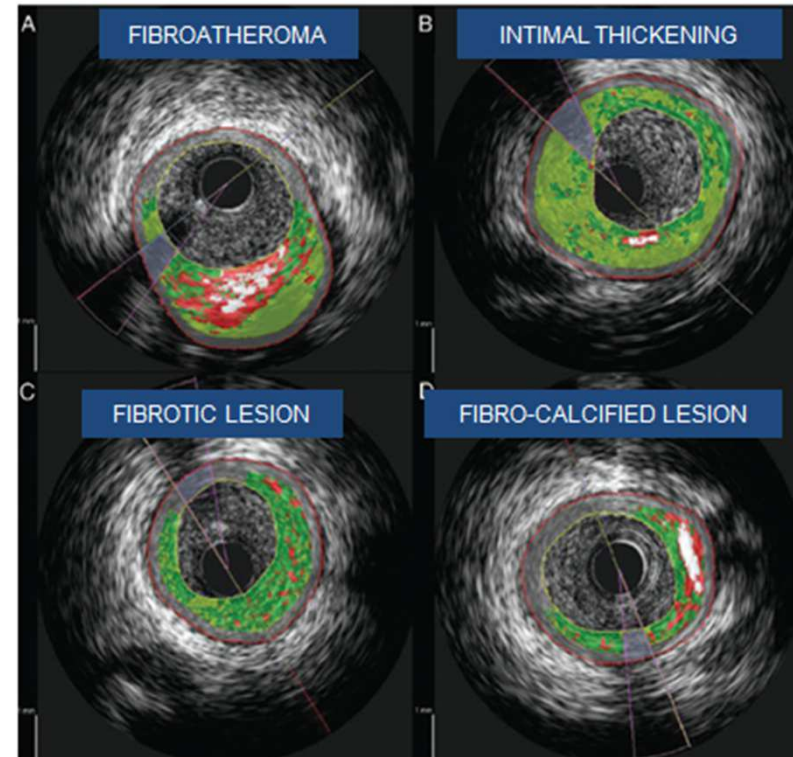
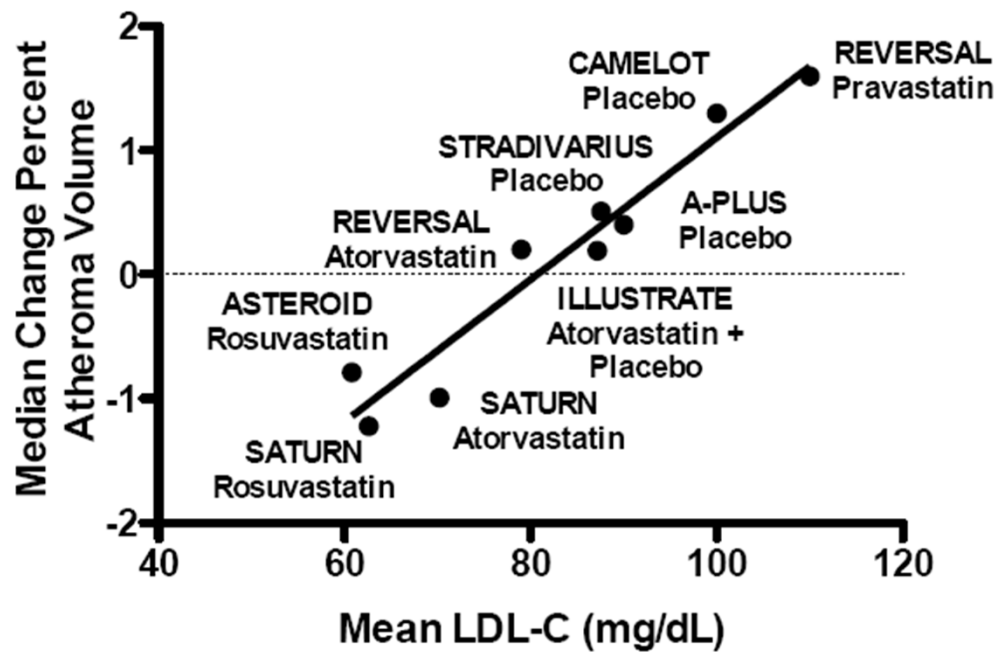
Xavier Pintó

Unidad de Lípidos y Riesgo Vascular
Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario de Bellvitge

SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS EN ESPAÑA



DISMINUCIÓN DEL C-LDL Y CAMBIOS EN EL VOLUMEN Y COMPOSICIÓN DE LAS PLACAS DE ATEROMA



Median changes in total atheroma volume (TAV) and per cent atheroma volume (PAV) vs. average on-treatment low-density lipoprotein cholesterol levels in imaging trials, using serial intravascular ultrasound to evaluate various anti-atherosclerotic strategies. SATURN: The Study of Coronary Atheroma by Intravascular Ultrasound: Effect of Rosuvastatin vs. Atorvastatin; ASTEROID: A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden; ILLUSTRATE: Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound To Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation; REVERSAL: Reversal of Atherosclerosis with Aggres* Plus—minus sive Lipid Lowering; STRADIVARIUS: Strategy To Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant—the Intravascular Ultrasound Study; CAMELOT: Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis

Nicholls SJ et al. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87
 Puri R et al. *European Heart Journal* 2013; 34:1818–1825

TRATAMIENTO HIPOCOLESTEROLEMIANTE SEGÚN LOS OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

LDL INICIAL mg/dl (mmol/l)	% RED LDL <130 (3.37)	% RED LDL <100 (2.59)	% RED LDL <70 (1.81)	F80	P40	S20	S40	S80	A10	A20	A40	A80	R5	R10	R20	R40	F80+EZ	P40+EZ	S10 + EZ	S20 +EZ	S40 +EZ	S80 + EZ	A10 + EZ	A20 + EZ	A40 + EZ	A80 + EZ	R5+EZ	R10+EZ	R20+EZ	R40+EZ	
300(7.77)	57	67	77																												
295(7.64)	56	66	76																												
290(7.51)	55	65	76																												
285(7.38)	54	65	75																												
280(7.25)	53	64	75																												
275(7.12)	53	64	74																												
270(6.99)	52	63	74																												
265(6.86)	51	62	73																												
260(6.73)	50	61	73																												
255(6.60)	49	61	72																												
250(6.47)	48	60	72																												
245(6.34)	47	59	71																												
240(6.22)	46	58	71																												
235(6.09)	45	57	70																												
230(5.96)	43	56	69																												
225(5.83)	42	55	69																												
220(5.70)	41	54	68																												
215(5.57)	39	53	67																												
210(5.44)	38	52	67																												
205(5.31)	37	51	66																												
200(5.18)	35	50	65																												
195(5.05)	33	49	64																												
190(4.92)	31	47	63																												
185(4.79)	30	46	62																												
180(4.66)	28	44	61																												
175(4.53)	26	43	60																												
170(4.40)	24	41	59																												
165(4.27)	21	39	57																												
160(4.14)	19	37	56																												
155(4.01)	16	35	55																												
150(3.88)	13	33	53																												
145(3.75)	10	31	52																												
140(3.62)	7	29	50																												
135(3.50)	4	26	48																												
130(3.37)		23	46																												
125(3.24)		20	44																												
120(3.11)		17	42																												
115(2.98)		13	39																												
110(2.85)		9	36																												
105(2.72)		5	33																												

CLASIFICACIÓN DE LAS ESTATINAS SEGÚN SU POTENCIA

INTENSIDAD ALTA

↓ DEL C-LDL \geq 50%

Atorvastatina (40)-80 mg/d

Rosuvastatina 20 –(40) mg/d

INTENSIDAD MODERADA

↓ DEL C-LDL 30 - 50%

Atorvastatina 10)-(20) mg/d

Rosuvastatina (5) –10 mg/d

Simvastatina 20 -40 mg/d

Pravastatina 40-(80) mg/d

Lovastatina 40 mg/d

FluvastatinaXL 80 mg/d

Fluvastatina 40 mg/12 h

Pitavastatina 2-4 mg/d

INTENSIDAD BAJA

↓ DEL C-LDL < 30%

Simvastatina 10 mg/d

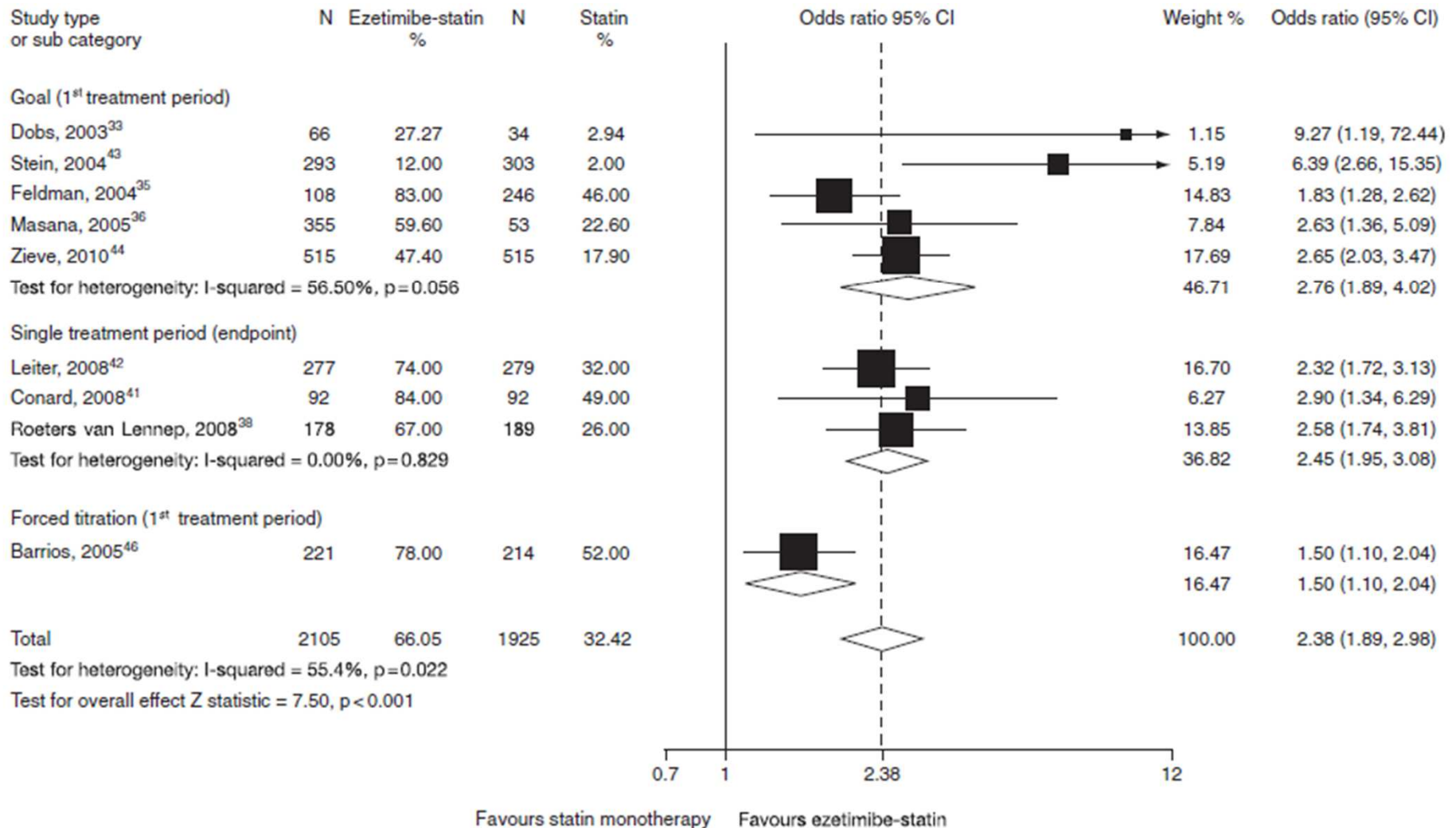
Pravastatina 10-20 mg/d

Lovastatina 20 mg/d

Fluvastatina 20-40 mg/d

Pitavastatina 1 mg/d

EZETIMIBA-ESTATINA vs ESTATINA EN MONOTERAPIA: CONSECUCCIÓN DE OBJETIVOS DEL C-LDL



CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO (%) Y TRATAMIENTO UTILIZADO (%) EN LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO REACH-ESPAÑA*

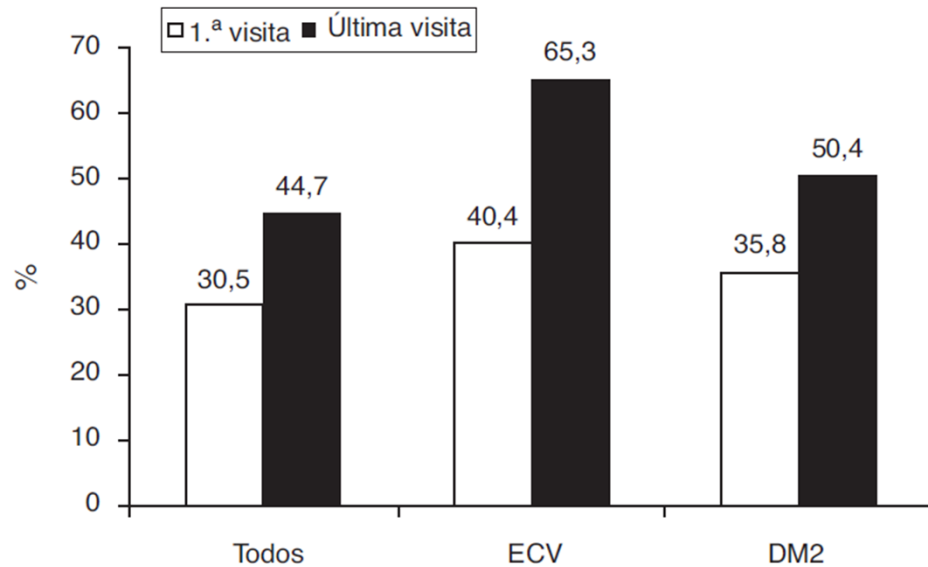
	Población total	Subgrupos EV		
		sEC	sECV	sEAP
Presión arterial (> 140/90 mmHg)	59,4	49,8	57,1	67,1 ^c
Glucemia (> 126 mg/dl)	35,0	31,7	30,1	38,9
Colesterol total (> 200 mg/dl)	43,3	41,3	48,2	50,2
Triglicéridos (> 150 mg/dl)	36,6	35,5	31,5	42,7
Tratamiento con estatinas	65,8	78,2	51,9	57,8 ^c
Tratamiento hipolipemiante	67,6	79,9	53,1	54,6 ^c

* 2515 pacientes ambulatorios de ≥ 45 años, con enf.CV y ≥ 3 FRCV

^c $P < 0,005$

Alvárez-Fernández LJ et al. Med Clin (Barc) 2009;132(Supl 2):25-29

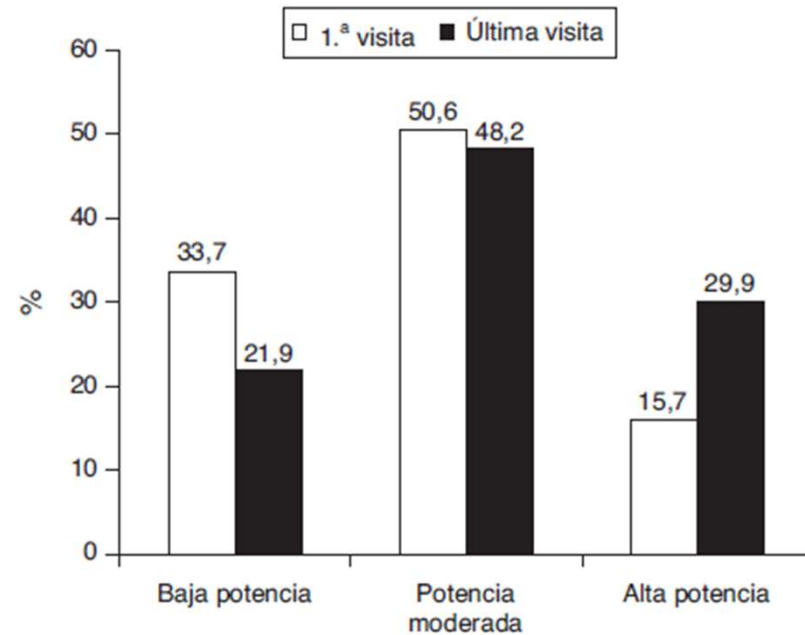
CONSECUCCIÓN DEL OBJETIVO TERAPÉUTICO DE C-LDL EN EL ESTUDIO EDICONDIS-ULISEA



Guía europea de prevención CV -2007: c-LDL < 100 mg/dl en ECV y < 115 mg/dl en alto riesgo CV

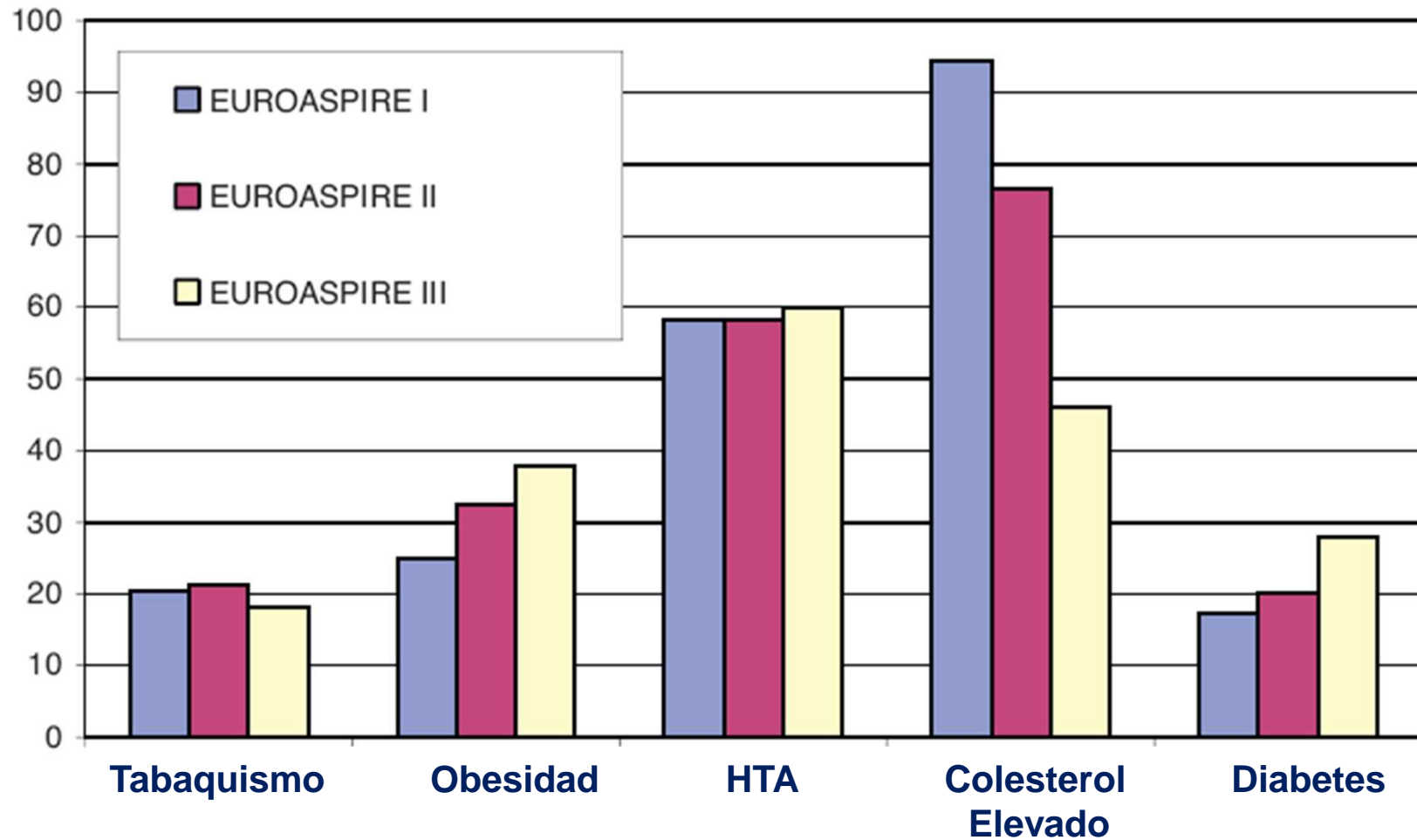
1.828 pacientes. 43 unidades de lípidos

TRATAMIENTO HIPOLIPEMIANTE EN LA PRIMERA Y ÚLTIMA VISITAS



Tipo	Primera visita	Última visita	p
Estatinas (%)	830 (45,4)	1.232 (67,4)	< 0,001
Atorvastatina	395 (21,6)	474 (25,9)	< 0,001
Fluvastatina	35 (1,9)	32 (1,8)	0,771
Pravastatina	48 (2,6)	34 (1,9)	0,070
Lovastatina	3 (0,2)	0	0,214
Simvastatina	248 (13,6)	271 (14,8)	< 0,001
Rosuvastatina	86 (4,7)	368 (20,1)	< 0,001
Sin especificar	15 (0,8)	53 (2,9)	
Ezetimiba (%)	126 (6,9)	332 (18,2)	< 0,001

Prevalencia de factores de riesgo CV en pacientes coronarios en prevención secundaria según las encuestas EUROASPIRE



PREVALENCIA DE COLESTEROL LDL INADECUADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA Y/O DIABETES MELLITUS TIPO 2

Variable	Todos n = 6988	Enfermos coronarios n = 2586	Enfermos DM2 n = 2654	Coronarios + DM2 n = 1748	p
c-Total (mg/dl)	194,8 ± 47,6	193,9 ± 46,0	199,8 ± 47,1	188,3 ± 49,5	<0,0001 ^{b,c}
c-LDL (mg/dl)	113,0 ± 37,8	112,7 ± 36,0	116,8 ± 38,6	107,2 ± 38,0	<0,0001 ^{a,b,c}
c-HDL (mg/dl)	49,0 ± 20,7	48,1 ± 21,90	51,5 ± 21,2	46,5 ± 17,5	<0,0001 ^{a,c}
TG (mg/dl)	156,3 ± 84,6	147,1 ± 73,76	158,8 ± 91,6	65,4 ± 86,7	<0,0001 ^{a,b,c}
c-LDL > 100 mg/dl (%)	57,0	57,1	61,4	50,1	<0,0001 ^{a,b}
c-LDL > 70 mg/dl (%)	86,1	88,4	87,0	81,1	<0,0001^{a,b}
c-HDL (%) (< 40mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres)	59,3	57,5	55,7	67,5	<0,0001 ^{a,b}
TG > 150 mg/dl (%)	49,8	43,5	50,5	58,0	<0,0001 ^{a,b,c}
Tto. con estatinas (%)	82,2	91,3	68,0	90,0	<0,0001
Tto. con estatinas y ezetimibe (%)	20,8	24,1	14,3	25,5	<0,0001 ^b

c-HDL: colesterol asociado a proteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol asociado a proteínas de baja densidad; c-Total: colesterol total; DM2: diabetes mellitus tipo 2; p: significación para la comparación entre los grupos del estudio; TG: triglicéridos.

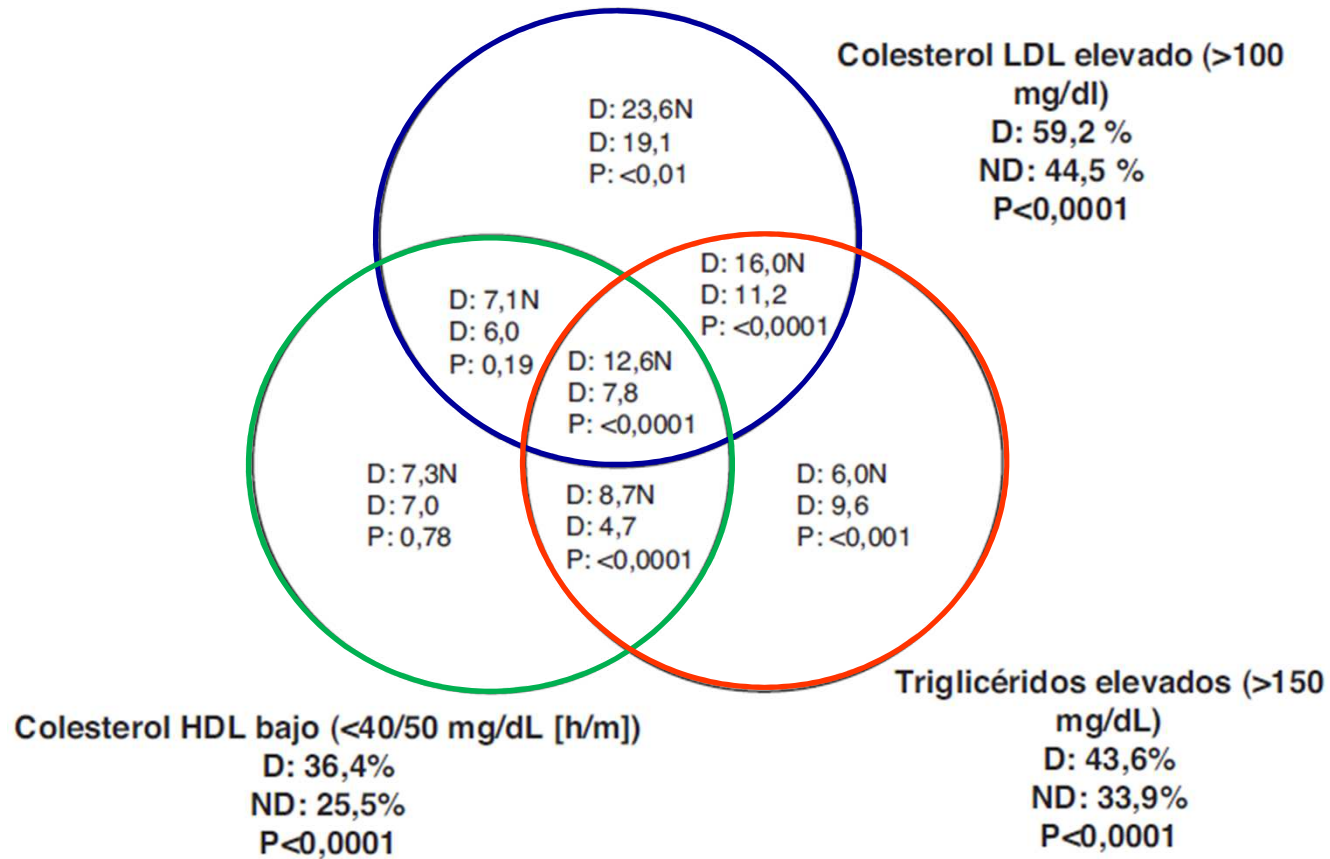
^a p < 0,05 para la comparación grupo coronario-grupo diabético;

^b p < 0,05 para la comparación grupo coronario-grupo mixto;

^c p < 0,05 para la comparación grupo diabético-grupo mixto.

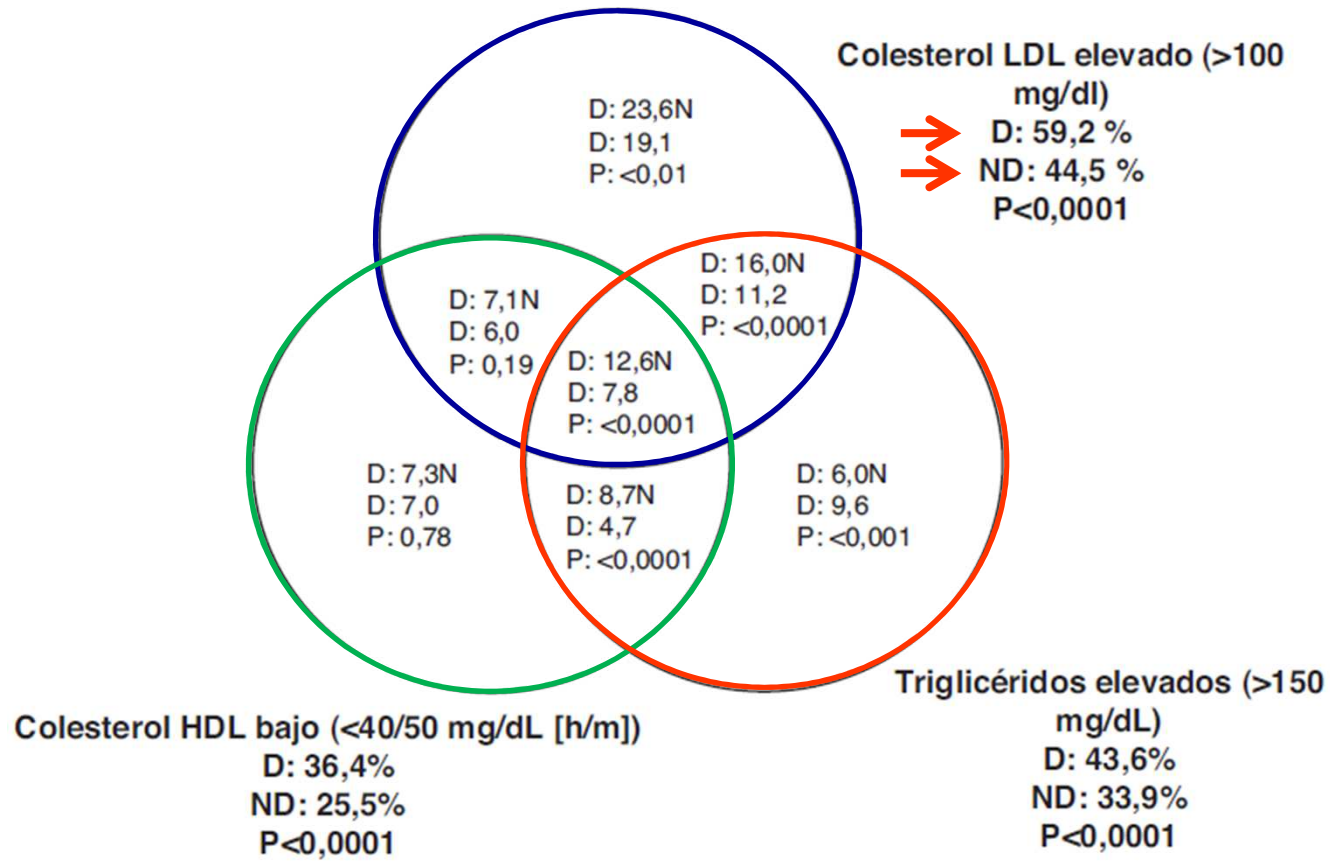
Pacientes ambulatorios (n= 6988) seleccionados a partir de las consultas de médicos especialistas en cardiología, endocrinología, medicina interna y una pequeña proporción de médicos de familia.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA Y NO DIABÉTICA TRATADA CON ESTATINAS (DYSIS-ESPAÑA)



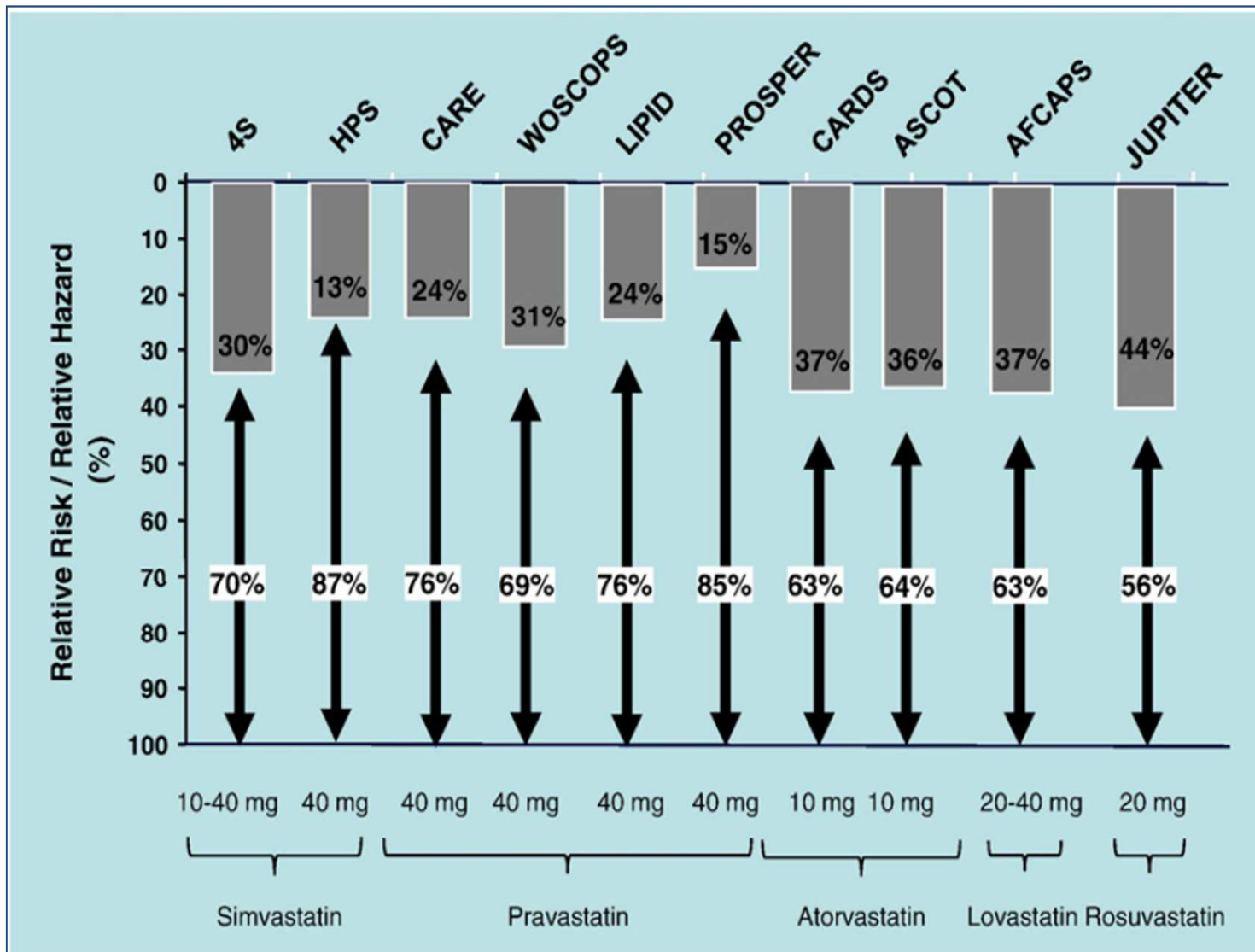
N= 3.703 pacientes (39% diabéticos)

ALTERACIONES DEL METABOLISMO EN LA POBLACIÓN DIABÉTICA Y NO DIABÉTICA TRATADA CON ESTATINAS (DYSIS-ESPAÑA)

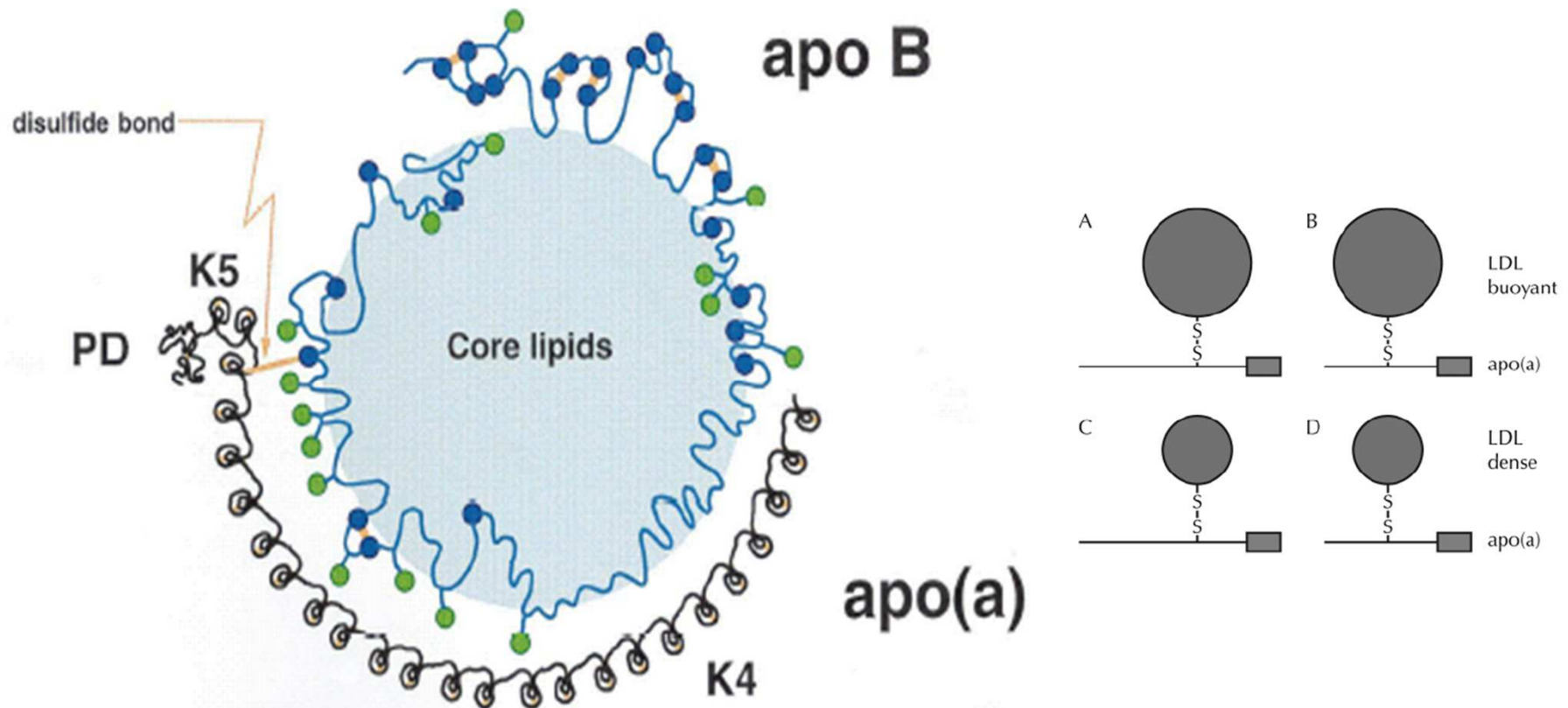


N= 3.703 pacientes (39% diabéticos)

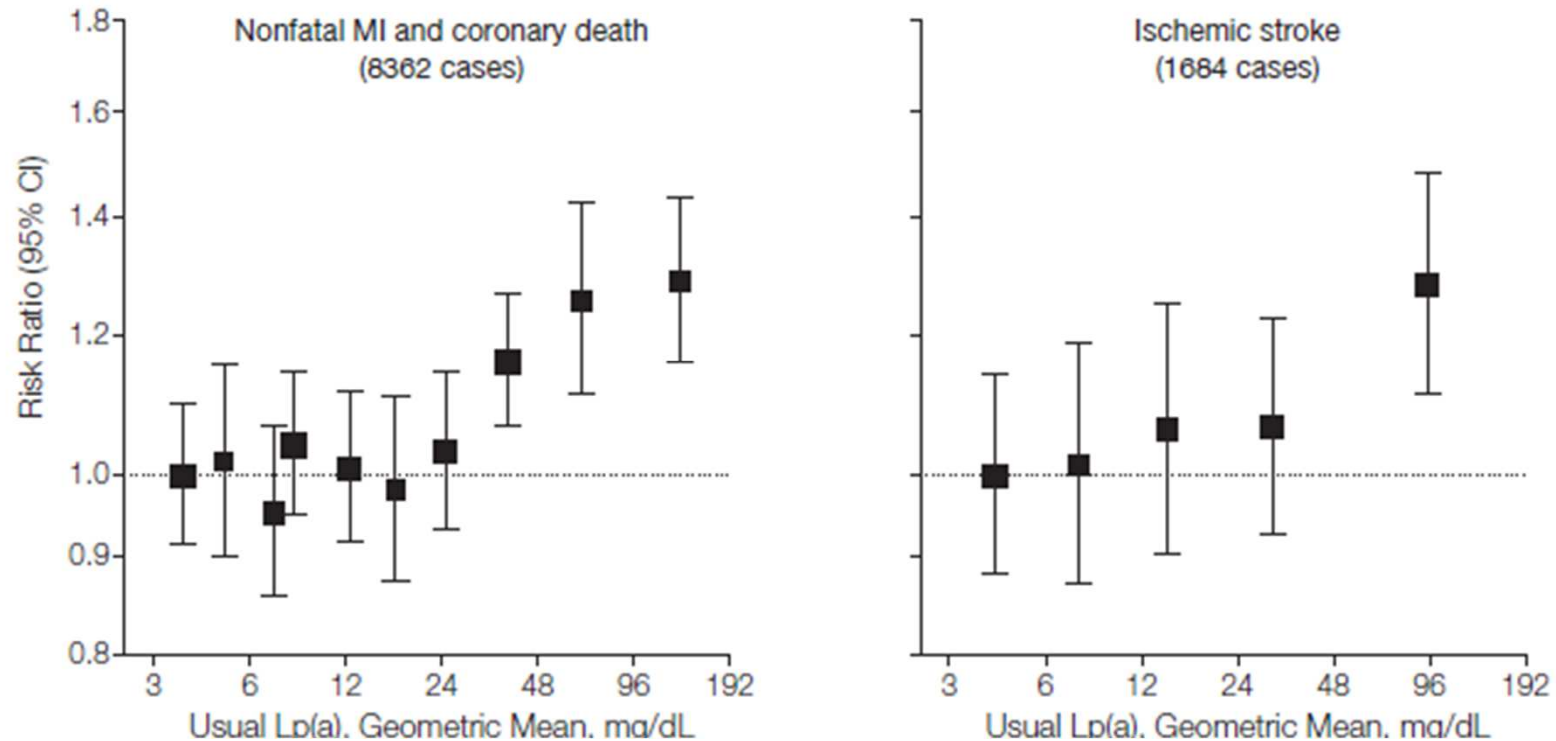
RIESGO RESIDUAL DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN LOS PACIENTES TRATADOS CON ESTATINAS



Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status

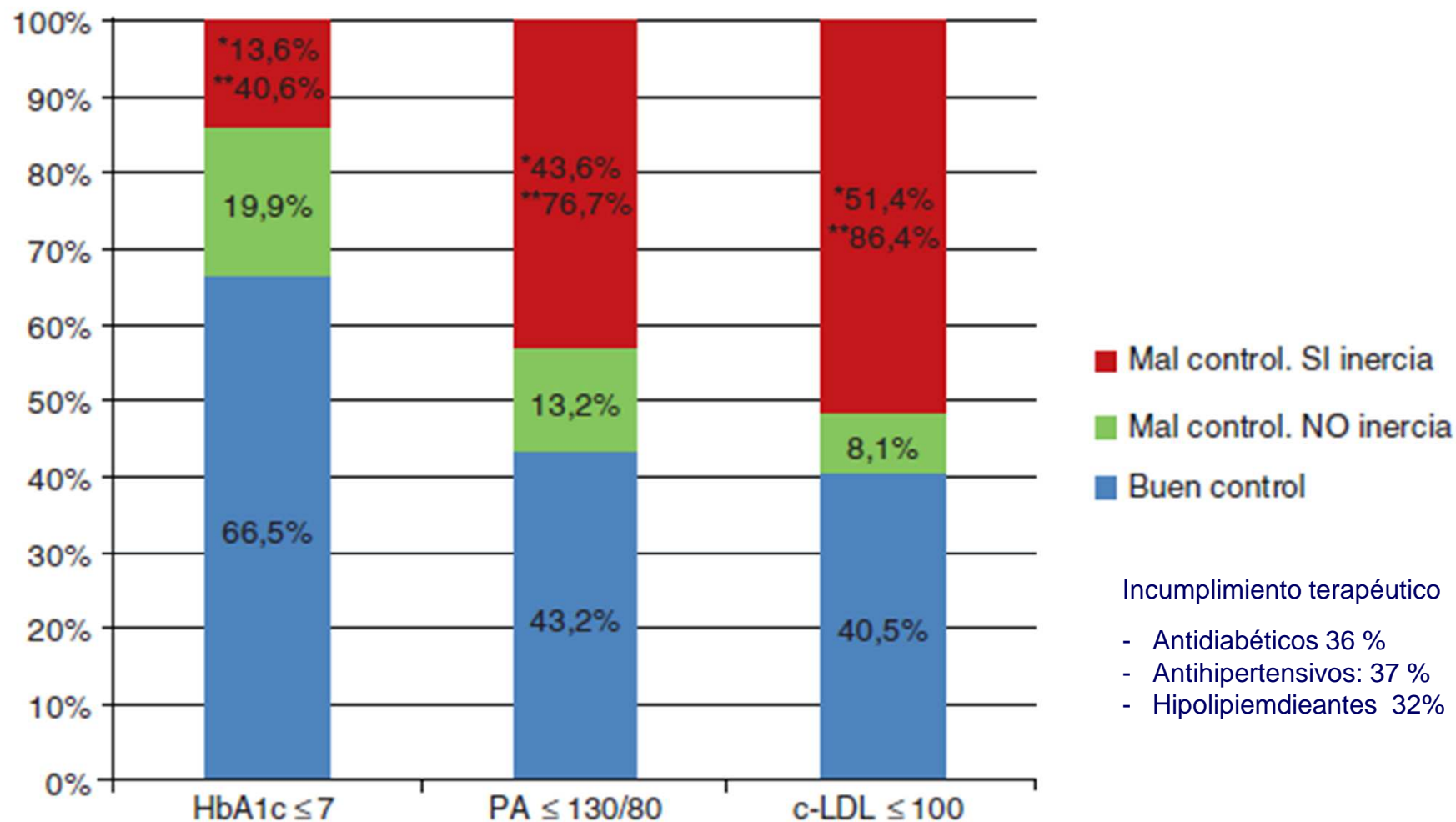


RISK RATIOS FOR CORONARY HEART DISEASE, ISCHEMIC STROKE, OR NONVASCULAR DEATH BY QUANTILE OF USUAL LP(a) LEVEL



Lp(a) indicates lipoprotein(a);MI, myocardial infarction. Sizes of data markers are proportional to the inverse of the variance of the risk ratios. Confidence intervals (CIs) were calculated using a floating absolute risk technique. Adjustment for usual levels of systolic blood pressure, smoking status, history of diabetes, body mass index, and total cholesterol. The x- and y-axes are shown on a log scale. Lowest quantiles are referents.

GRADO DE CONTROL E INERCIA TERAPÉUTICA PARA LA HbA1c, PRESIÓN ARTERIAL (PA) Y C-LDL



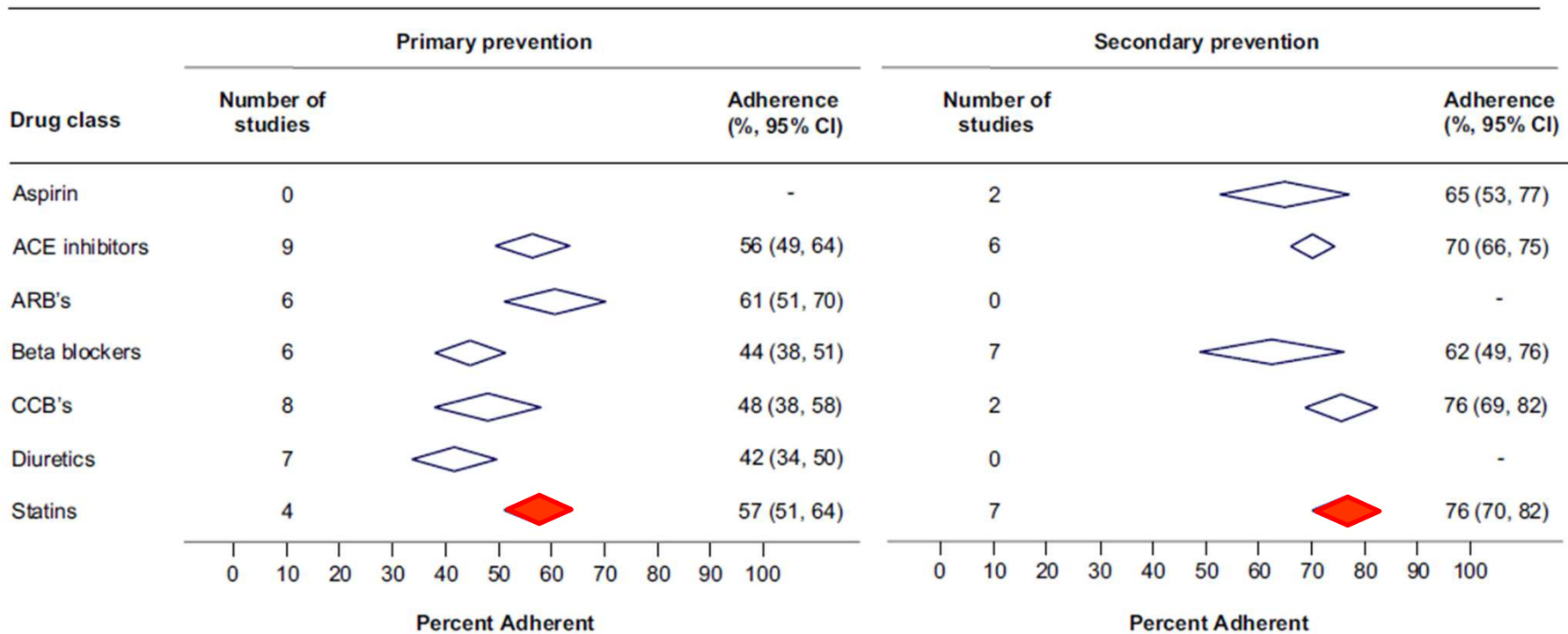
*Porcentaje de inercia terapéutica entre el total de pacientes con el factor de riesgo cardiovascular.

**Porcentaje de inercia terapéutica entre el total de pacientes con mal control para el factor de riesgo cardiovascular.

320 pacientes diabéticos de Atención Primaria

López-Simarro F et al. Med Clin (Barc) 2012;138:377–384

PERCENT ADHERENCE ACCORDING TO DRUG CLASS AND USE IN PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION



A meta-analysis of data on 376,162 patients from 20 studies assessing adherence using prescription refill frequency

Review

Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Working Group Consensus Update

G.B. John Mancini, MD,^a A. Yashar Tashakkor, MD,^a Steven Baker, MD,^b Jean Bergeron, MD,^c David Fitchett, MD,^d Jiri Frohlich, MD,^e Jacques Genest, MD,^f Milan Gupta, MD,^g Robert A. Hegele, MD,^h Dominic S. Ng, MD,ⁱ Glen J. Pearson, PharmD,^j and Janet Pope, MD^k

^a Division of Cardiology, Department of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

^b Division of Neurology and Rehabilitation, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

^c Division of Lipidology, Department of Medicine, Laval University, Quebec City, Quebec, Canada

^d Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

^e Division of Laboratory Medicine, Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

^f Division of Cardiology, Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canada

^g Division of Cardiology, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

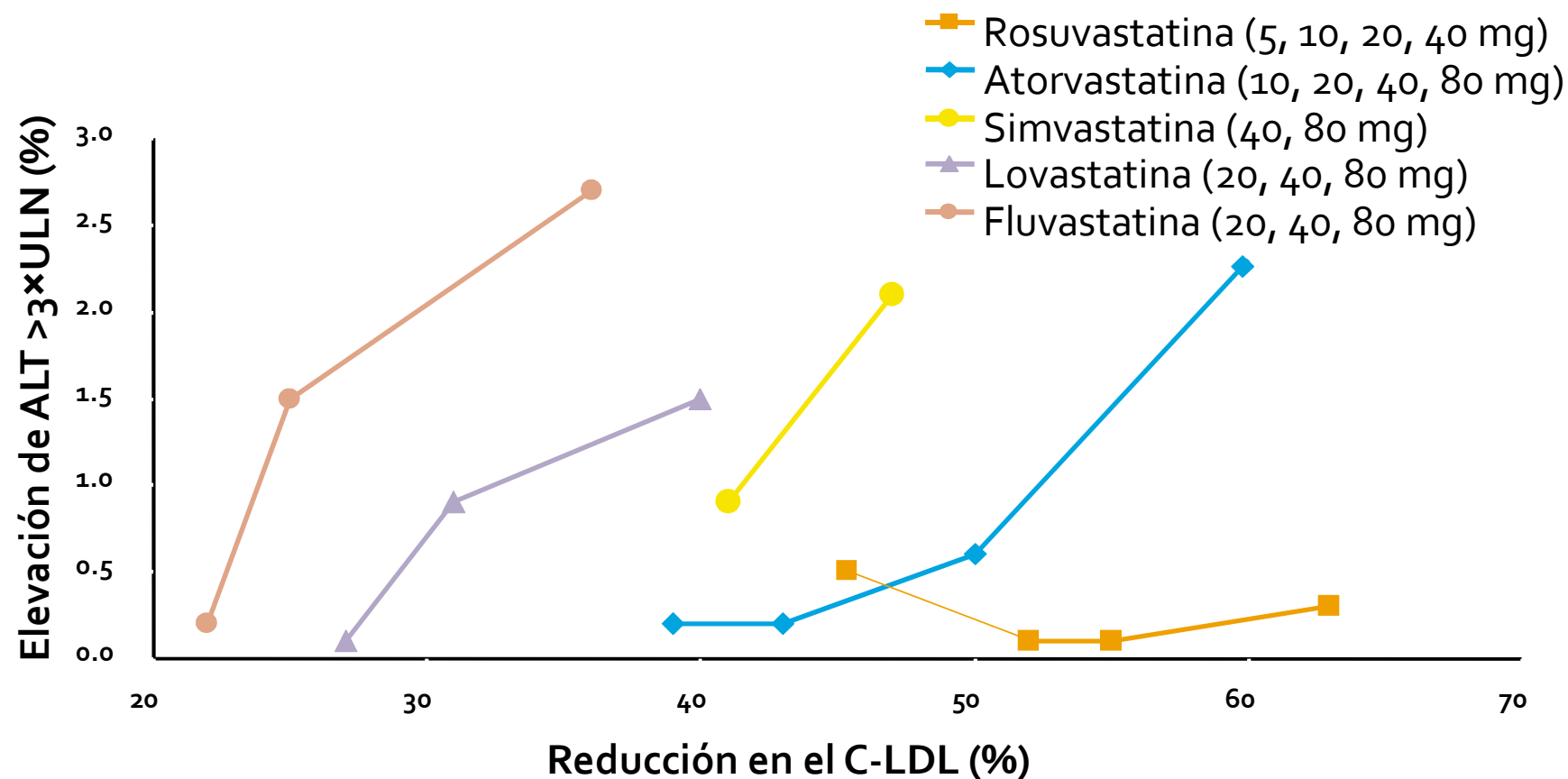
^h Department of Medicine and Robarts Research Institute, Schulich School of Medicine, London, Ontario, Canada

ⁱ Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

^j Division of Cardiology, Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

^k Division of Rheumatology, Department of Medicine, Schulich School of Medicine, London, Ontario, Canada

FRECUENCIA DE AUMENTO DE TRANSAMINASAS CON ESTATINAS. Estudio STELLAR



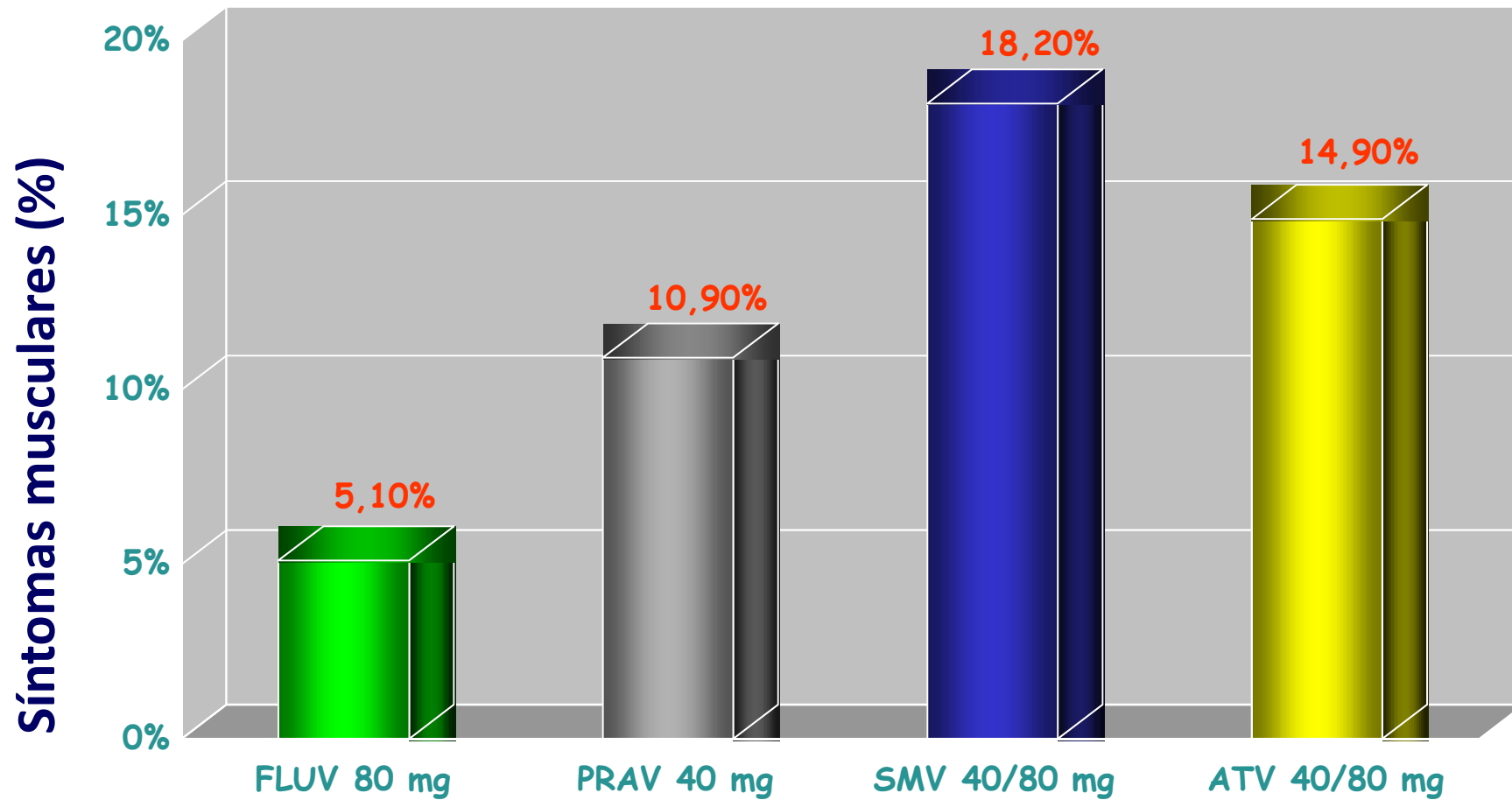
Elevación persistente significa >3 x ULN en 2 ocasiones sucesivas

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

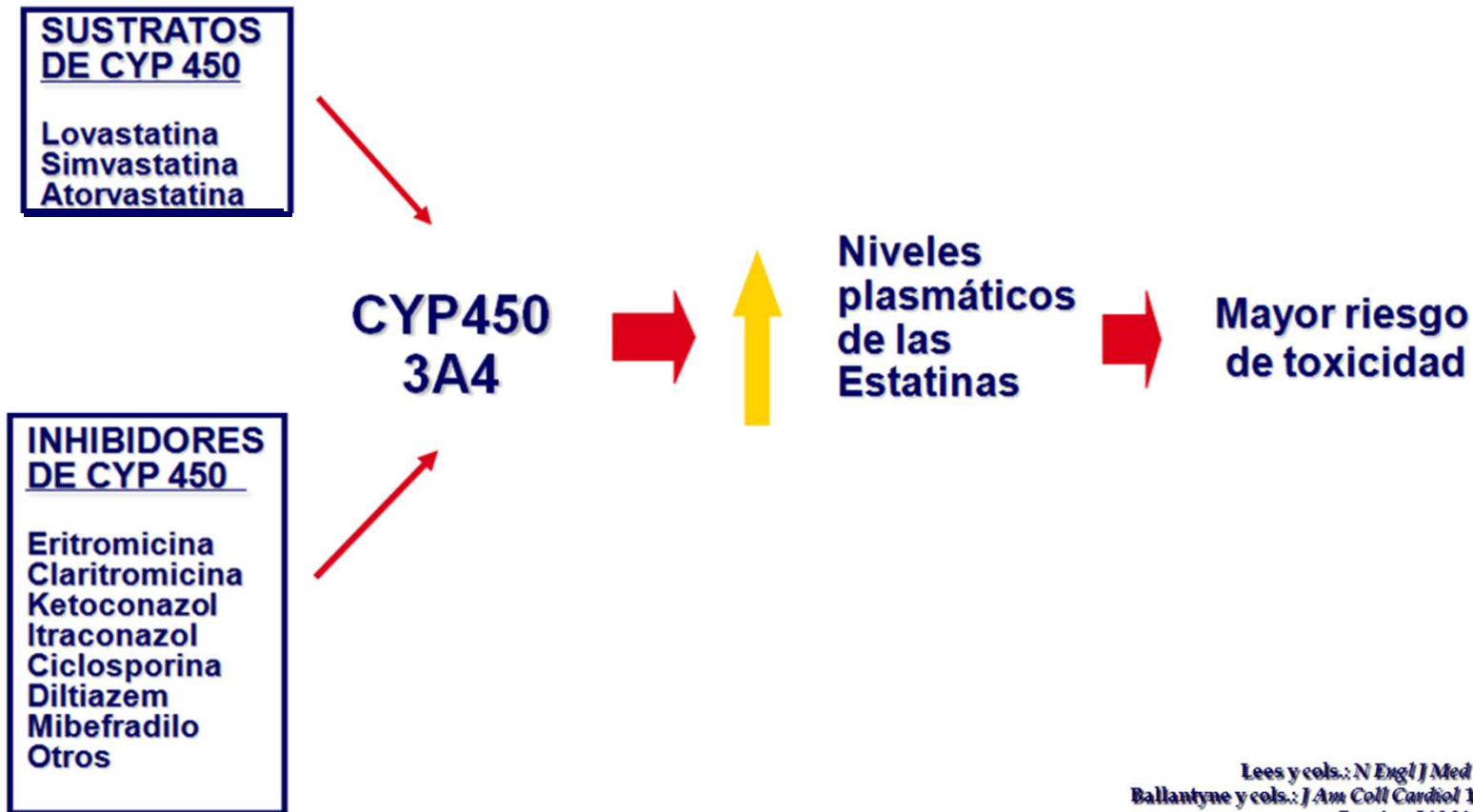
2. Davidson M *Exp Opin Drug Saf* 2004;3 (6):547-557

SÍNTOMAS MUSCULARES EN PACIENTES TRATADOS CON ESTATINAS

Estudio PRIMO



INTERACCIONES DE LAS ESTATINAS POR INHIBICIÓN METABÓLICA

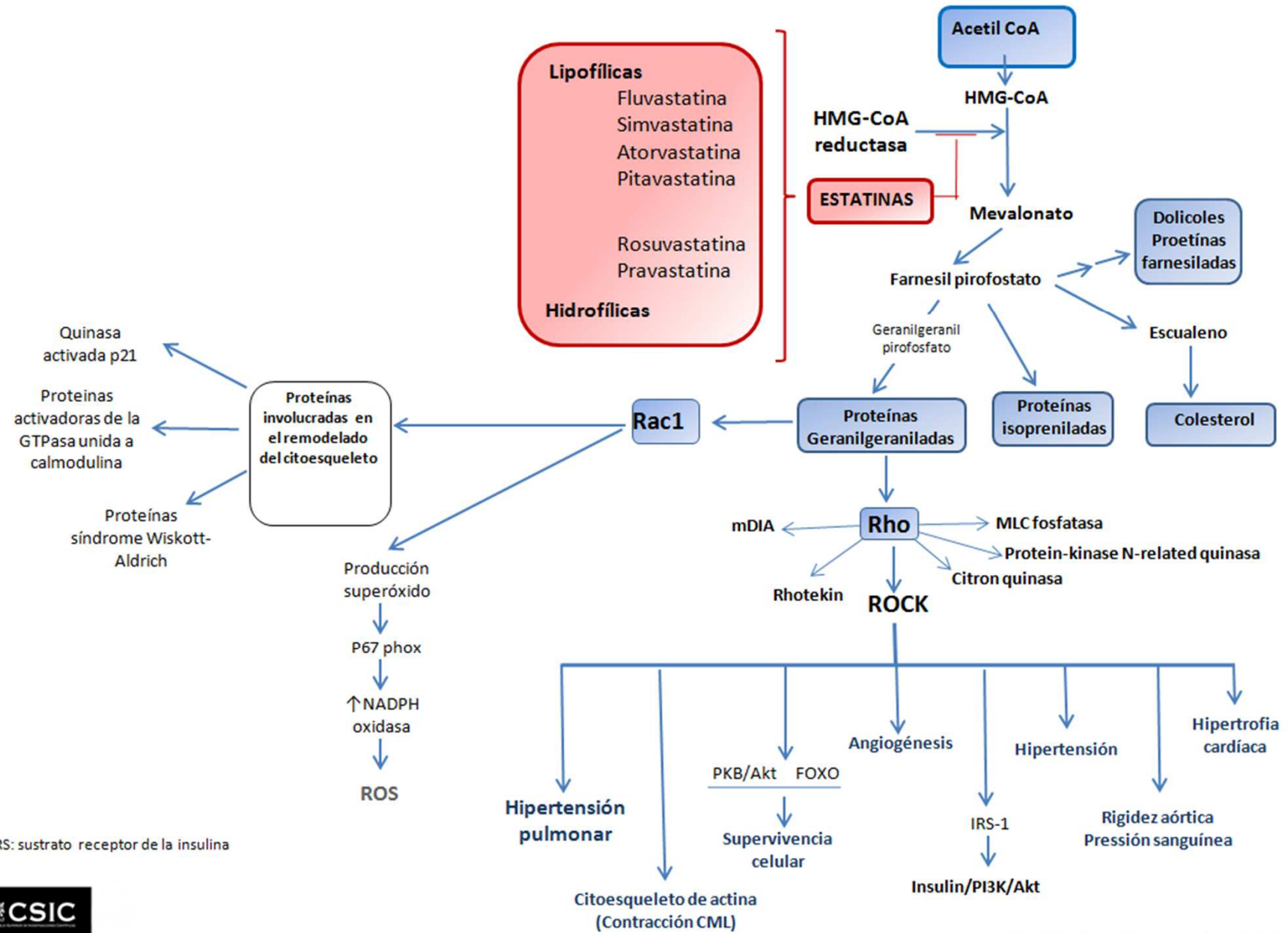


Lees y cols.: *N Engl J Med* 1995;333:664-665;
Ballantyne y cols.: *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1315-1321;
Corpier: *JAMA* 1988;260:239-241;
Ahmad: *Am Heart J* 1993;126:1494-1495;
Meier y cols.: *Schweiz Med Wochen* 1995;125:27-28;
Jacobson y cols.: *JAMA* 1997;277:296;
Segaert y cols.: *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:1846-1847; FDA report 1997

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA A LA MIOPATÍA POR ESTATINAS

- Alelo rs149056 del gen SCLO1B1 que codifica para el OATP1B1 (mayoría de casos de miopatía por simvastatina)
- Polimorfismos del gen ABCB1 (eflujo hepático e intestinal) y CYP
- Variantes genéticas (SNP1 y SNP2) en el gen COQ2 (síntesis de Ubiquinona)
- Polimorfismos HRT3B y HTR7 del gen del receptor de la 5HT
- Portadores de la enfermedad de McArdle (riesgo miopatía por estatinas x 20)
- Mutación A3243G MELAS (mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes): mayor sensibilidad a las estatinas y las estatinas pueden provocar el síndrome

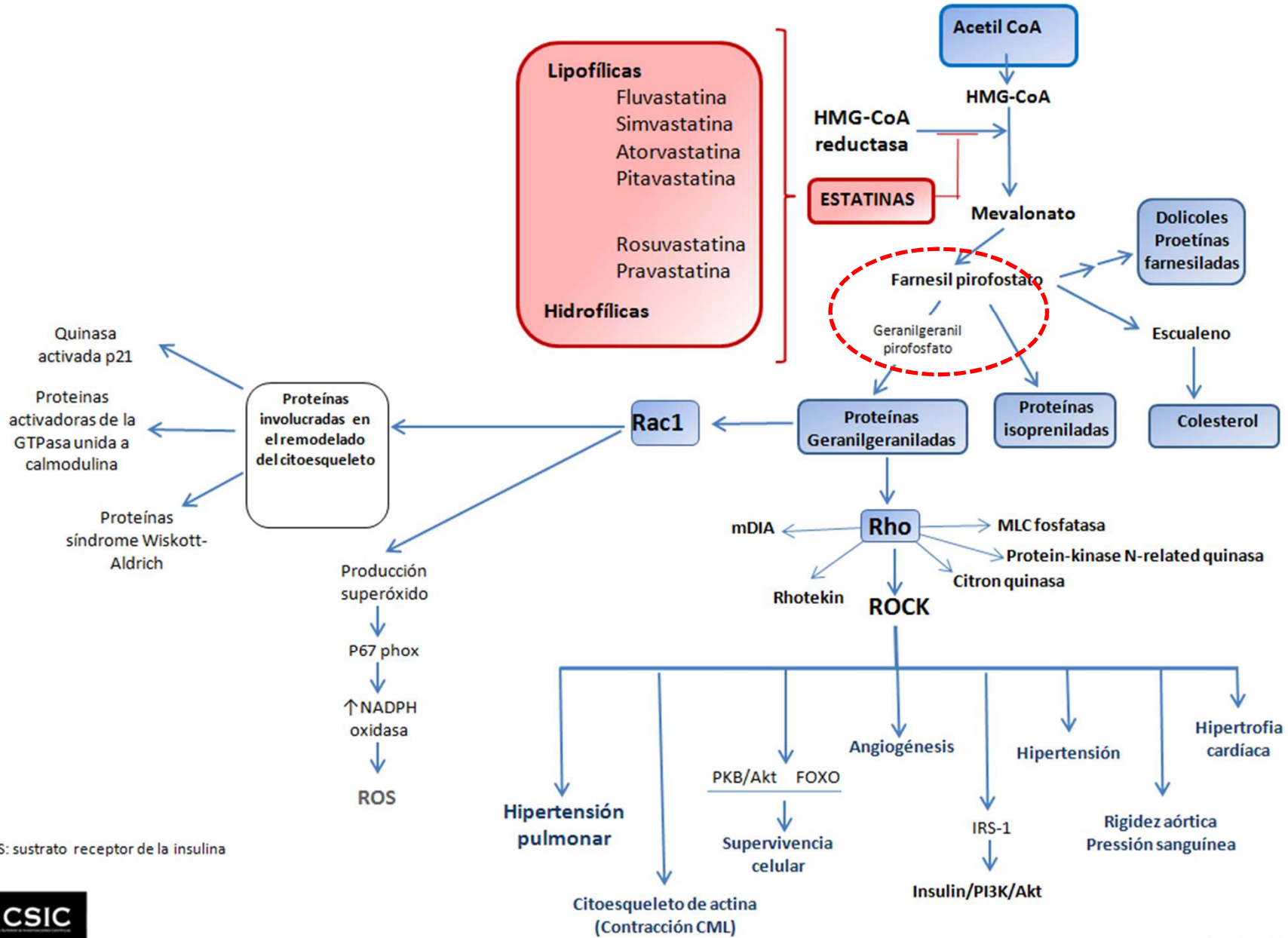
PATOGENIA DE LA MIOPATÍA POR ESTATINAS



IRS: sustrato receptor de la insulina



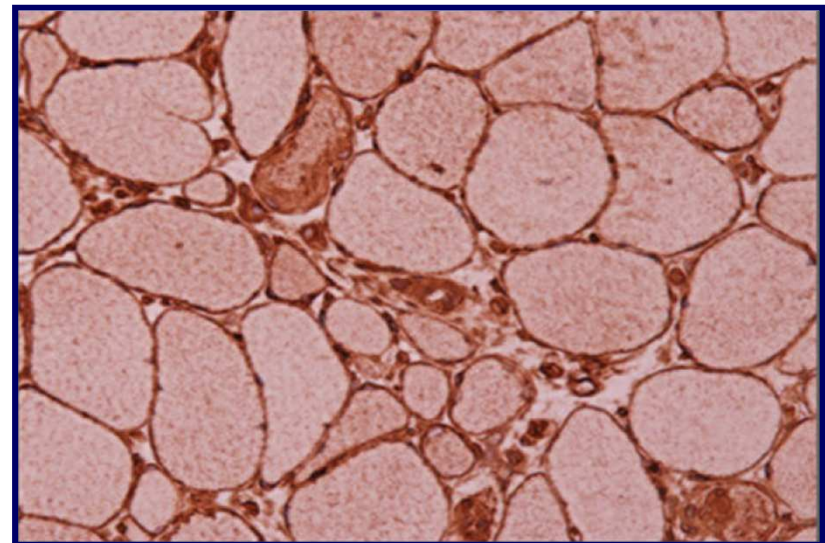
PATOGENIA DE LA MIOPATÍA POR ESTATINAS



IRS: sustrato receptor de la insulina

PATOGENIA DE LA MIOPATÍA POR ESTATINAS

- Déficit de vitamina D
- Polimiositis y dermatomiositis (+ INH. BOMBA PROTONES)
- Miositis autoinmune necrotizante: debilidad proximal, aumento de CK (> 10 VMN), necrosis con regeneración sin infiltrado inflamatorio en la biopsia
- Otras miositis autoinmunes
- Miastenia gravis



ALGORITHM FOR MANAGEMENT FOR ABNORMAL LIVER ENZYMES DURING STATIN THERAPY

If symptoms recur consider:

- combination therapy (ezetimibe) with lower statin dosage
- rosuvastatin at low dosage (2.5–5 mg)
- rosuvastatin (5–10 mg) or atorvastatin (10–20 mg) at alternate-day or weekly dosing

If symptoms recur with multiple statins at multiple doses start:

- Nonstatin drugs (BSA fibrates, nicotinic acids and ezetimibe alone or in combinations)

If unable to tolerate nonstatin drugs

- red yeast (at monacolin K content dose range from 5–10 mg)
- plant sterols or combination

NUEVOS FÁRMACOS

- INHIBIDORES DE LA CETP
- ANÁLOGOS DE LA APOLIPOPROTEÍNA A1
- MIPOMERSEN
- LOMITAPIDA
- INHIBIDORES DE LA PROTEÍNA PCSK9

CONCLUSIONES

- La prevención y tratamiento de la arteriosclerosis requiere que los objetivos terapéuticos del c-LDL se consigan en porcentajes de pacientes muy superiores a los actuales
- El insuficiente control de la hipercolesterolemia se debe a la utilización inadecuada de los fármacos, a la potencia insuficiente de éstos y a sus efectos secundarios
- Los recursos actuales para el control global del perfil lipídico, incluyendo el c-HDL, los triglicéridos y la lipoproteína(a) son limitados.
- La disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos de alta eficacia para tratar las dislipemias es esencial para frenar la epidemia de enfermedad cardiovascular que afecta a la población mundial