



**XXXI CONGRESO NACIONAL DE LA SEMI
II CONGRESO IBERICO DE MEDICINA INTERNA
VII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ASTURIANA DE
MEDICINA INTERNA**

OVIEDO, 17 – 21 de Noviembre de 2011

CONTROVERSIAS EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR

**CERTEZAS E INCERTIDUMBRES DE
LA RELACIÓN ENTRE EL EXCESO DE
TRIGLICÉRIDOS Y EL DÉFICIT DE
C-HDL CON EL RIESGO VASCULAR**

Xavier Pintó

Unidad Funcional de Lípidos y Riesgo Vascular

Servicio de Medicina Interna

Hospital Universitario de Bellvitge

TRATAMIENTO DEL DÉFICIT DE C-HDL EN 648 PACIENTES CON SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS (Foro HDL)

	HDL cholesterol \geq 1.04 mmol/L 281 (43.4%)	Low HDL cholesterol 367 (56.6%)	P
Female	70 (24.9%)	62 (16.9%)	0.012
Age (years)	64 \pm 12	62 \pm 12	0.056
Diabetes mellitus	77 (27.9%)	130 (36.8 %)	0.018
LDL cholesterol (mmol/L)	3.14 \pm 1.1	3.12 \pm 1.1	0.820
1.813-2.59 mmol/L	64 (22.9%)	82 (22.5%)	0.947
> 2.59 mmol/L	186 (66.4%)	240 (65.9%)	
Triglyceride (mmol/L)	1.49 \pm 1.0	1.85 \pm 0.88	<0.001
1.68-2.24 mmol/L	46 (16.4%)	91 (24.8%)	<0.001
>2.24 mmol/L	34 (12.1%)	92 (25.1%)	
Previous statin therapy	83 (29.5%)	132 (36.0%)	0.085
Previous fibrate therapy	3 (1.1%)	10 (2.7%)	0.136
Statin therapy at discharge	246 (87.5%)	329 (89.6%)	0.402
Fibrate therapy at discharge	6 (2.1%)	11 (3.0%)	0.496

Hypertriglyceridemia and Its Pharmacologic Treatment Among US Adults

Earl S. Ford, MD, MPH; Chaoyang Li, MD, PhD; Guixiang Zhao, MD, PhD;
William S. Pearson, PhD; Ali H. Mokdad, PhD

Background: Increasing evidence supports triglyceride (TG) concentration as a risk factor for cardiovascular disease. The prevalence of hypertriglyceridemia during a period of rising prevalence of obesity and its pharmacological treatment among US adults are poorly understood.

Methods: We examined data for 5610 participants 20 years or older from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1999 to 2004.

Results: The unadjusted prevalence (percentage [SE]) of a TG concentration of 150 mg/dL or higher (to convert triglycerides to millimoles per liter, multiply by 0.0113) was 33.1% (0.8%); a TG concentration of 200 mg/dL or higher, 17.9% (0.7%), a TG concentration of 500 mg/dL or higher, 1.7% (0.2%), and a TG concentra-

tion of 1000 mg/dL or higher, 0.4% (0.1%). Overall, 1.3% (0.2%) of participants used 1 of 3 prescription medications indicated to treat hypertriglyceridemia (ie, fenofibrate, gemfibrozil, or niacin); this percentage was 2.6% (0.4%) among participants with a TG concentration of 150 mg/dL or higher and 3.6% (0.7%) among participants with a TG concentration of 200 mg/dL or higher.

Conclusions: Among US adults, hypertriglyceridemia is common. Until the benefits of treating hypertriglyceridemia that is not characterized by extreme elevations of TG concentration with medications are incontrovertible, therapeutic lifestyle change remains the preferred treatment.

Arch Intern Med. 2009;169(6):572-578

CAUSAS DE CONTROVERSIAS SOBRE EL C-HDL Y LOS TRIGLICÉRIDOS

- ALTA VARIABILIDAD INDIVIDUAL**
- MENOR PRECISIÓN DE LOS MÉTODOS DE LABORATORIO**
- ESTRECHA RELACIÓN CON OTROS FACTORES DE RIESGO VASCULAR**
- DIVERSIDAD PATOGENICA**
- RECURSOS TERAPÉUTICOS**

DATOS BIOLÓGICOS RELACIONADOS CON LA DISLIPEMIA ATEROGÉNICA EN PACIENTES CORONARIOS

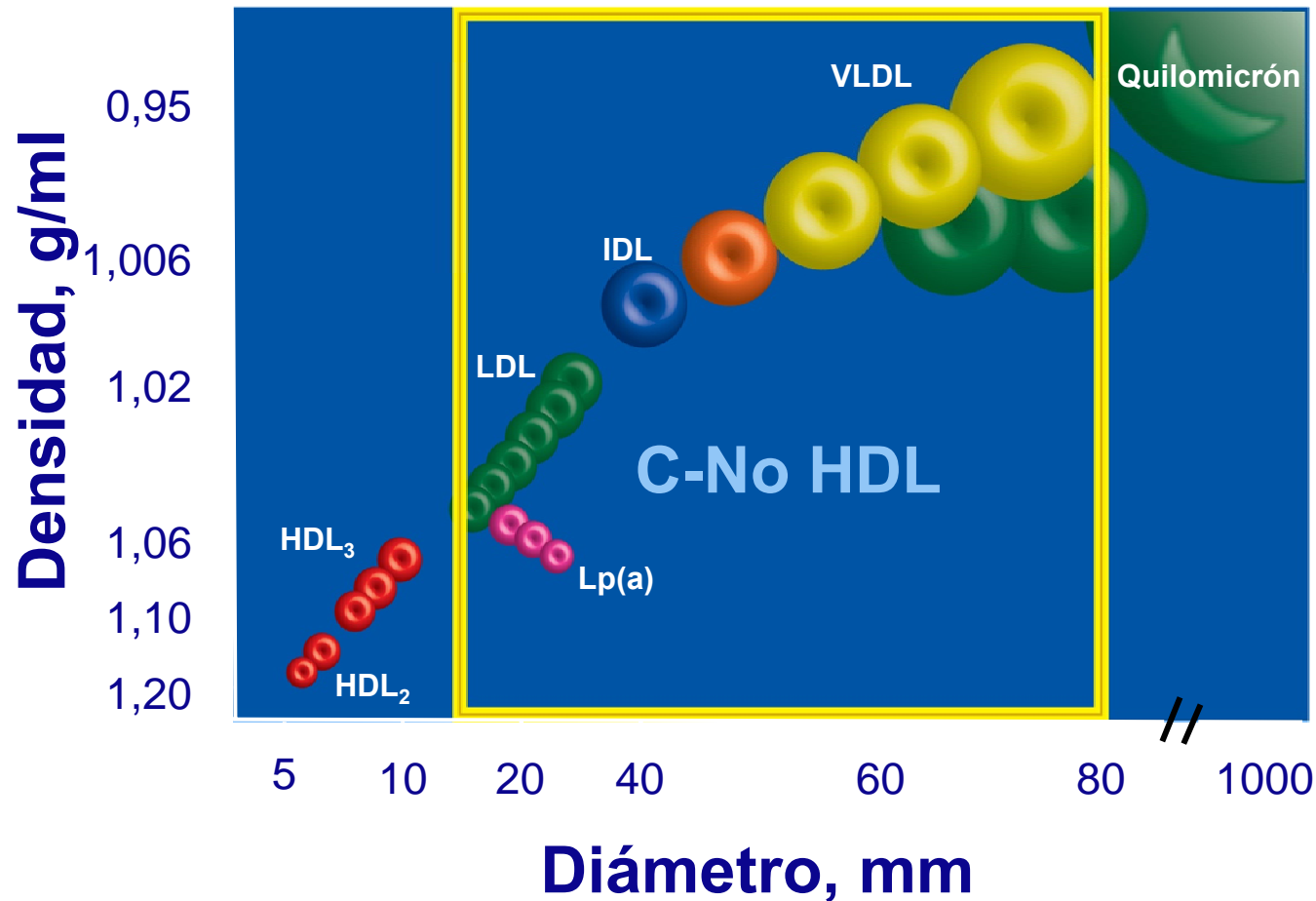
	SIN DISLIPEMIA ATEROGÉNICA	CON DISLIPEMIA ATEROGÉNICA	
	No AD <i>n</i> = 6804	AD <i>N</i> = 1019	<i>p</i> ^a
–BMI (kg/m ²)	27.6 (3.8)	28.6 (4.4)	<0.001
–Systolic BP (mm Hg)	134 (14)	137 (15)	<0.001
–Diastolic BP (mm Hg)	79 (10)	80 (810)	<0.001
–Total cholesterol (mmol/L)	5.19 (0.98)	5.43 (1.08)	<0.001
–LDL-cholesterol (mmol/L)	3.15 (0.90)	3.33 (1.00)	<0.001
–HDL-cholesterol (mmol/L)	1.37 (0.46)	0.95 (0.15)	<0.001
–Triglycerides (mmol/L)	1.51 (0.67)	2.48 (0.91)	<0.001
–Blood glucose levels (mmol/L)	6.27 (1.94)	6.93 (2.33)	<0.001
–Glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m ²)	79 (51)	72 (44)	<0.001

Mean (standard deviation).

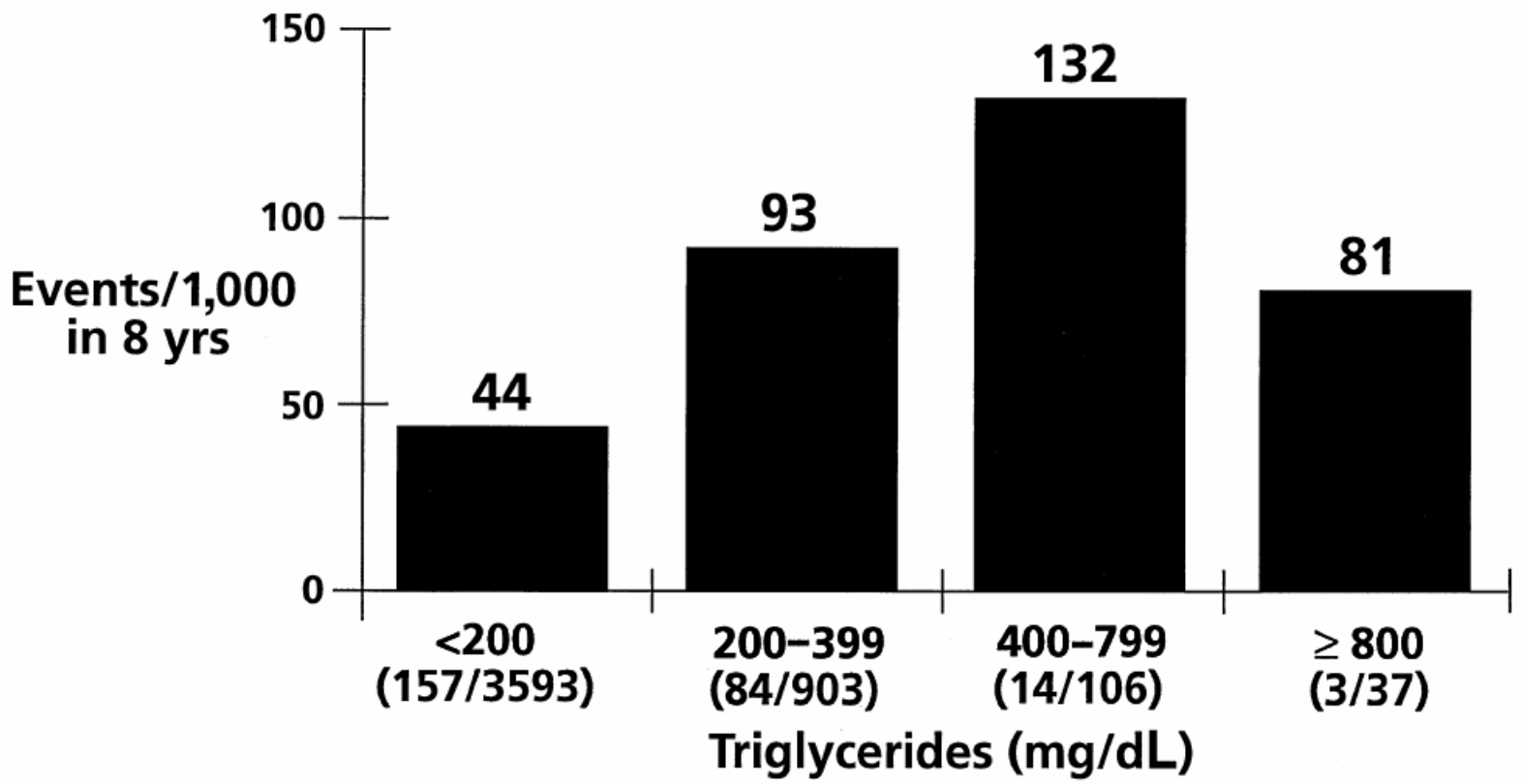
BMI, body mass index; BP, blood pressure.

^a For differences between subjects with and without atherogenic dyslipidemia.

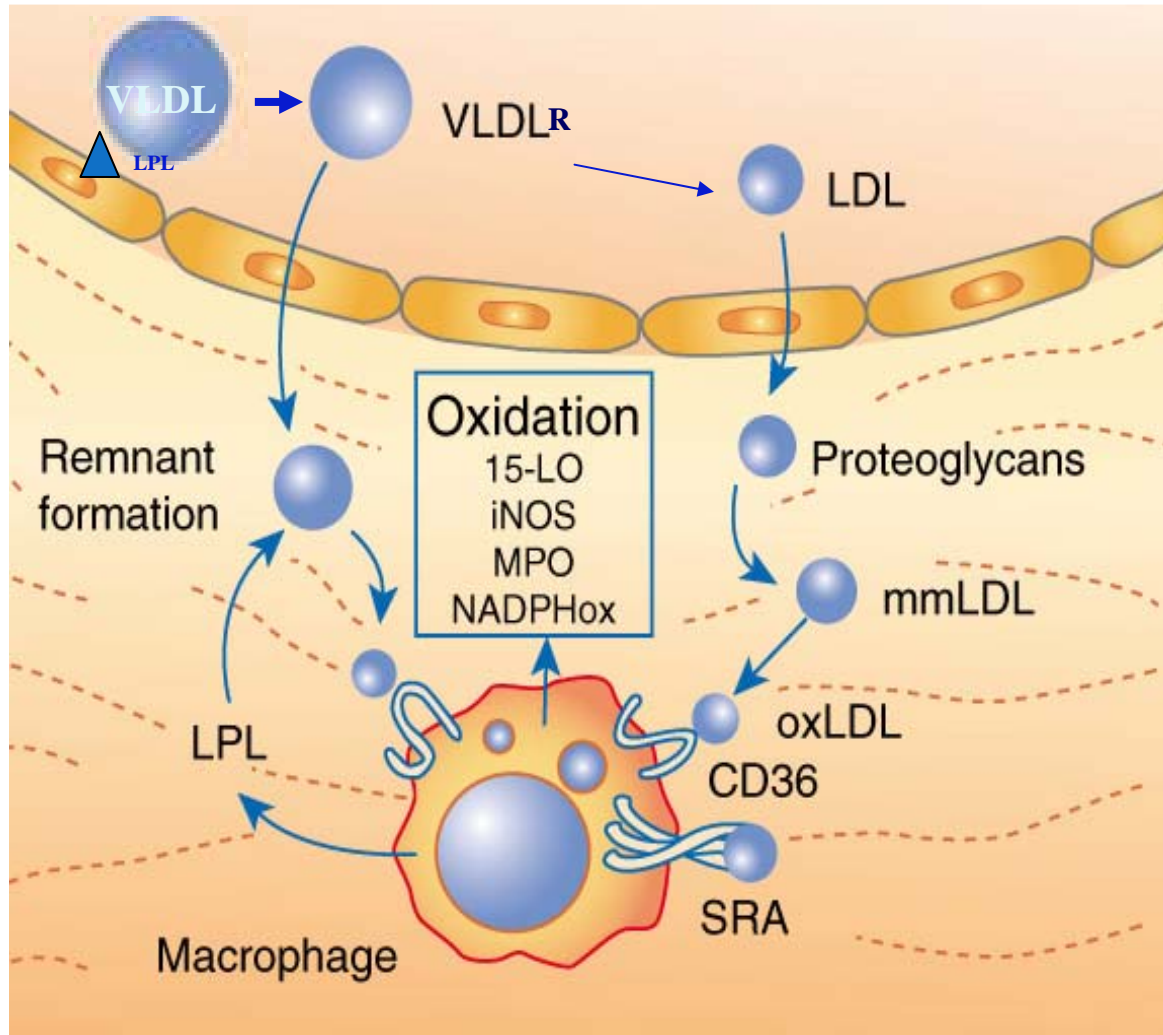
Partículas lipoproteicas con distinto potencial aterogénico



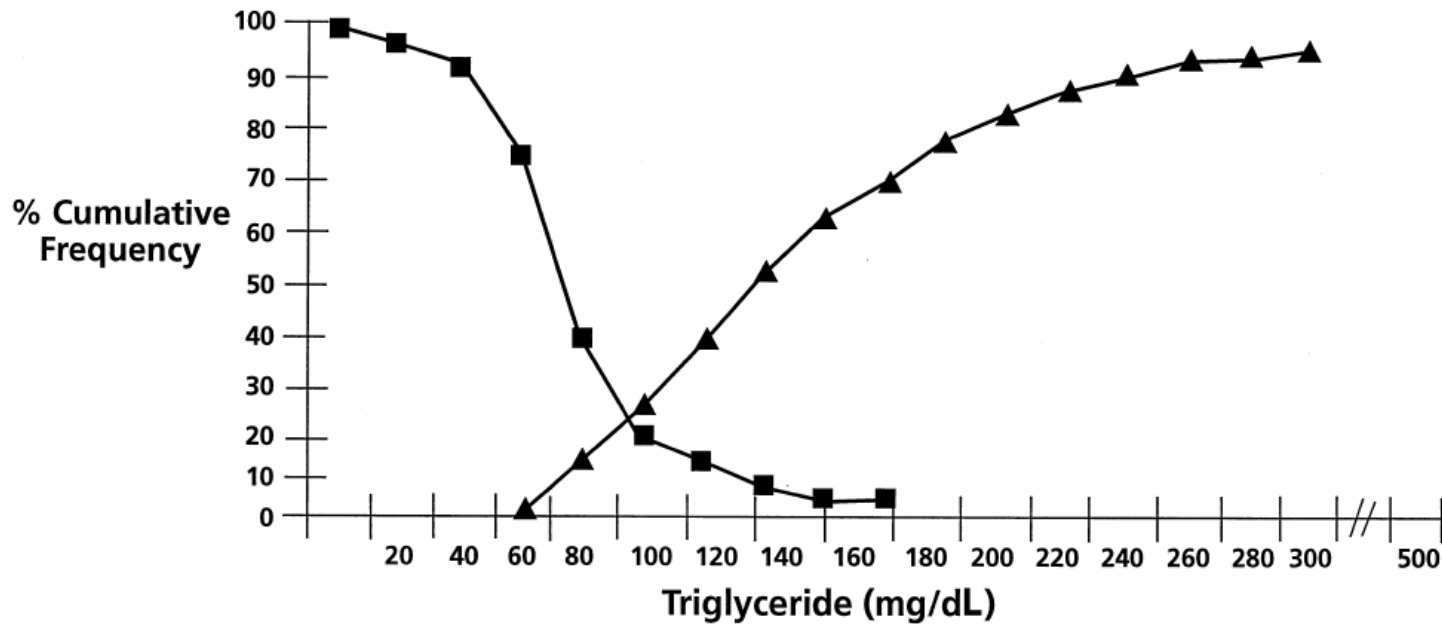
CONCENTRACIONES DE TRIGLICÉRIDOS Y RIESGO CORONARIO EN EL ESTUDIO PROCAM



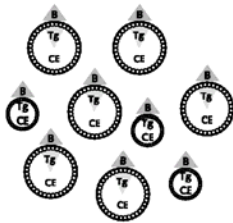
EFFECTO ATEROGÉNICO DE LAS LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICÉRIDOS



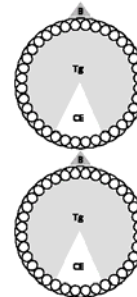
C-LDL Y TRIGLICÉRIDOS



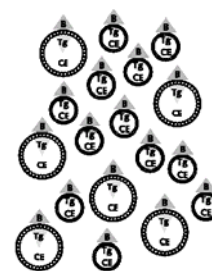
VLDL



LDL



VLDL



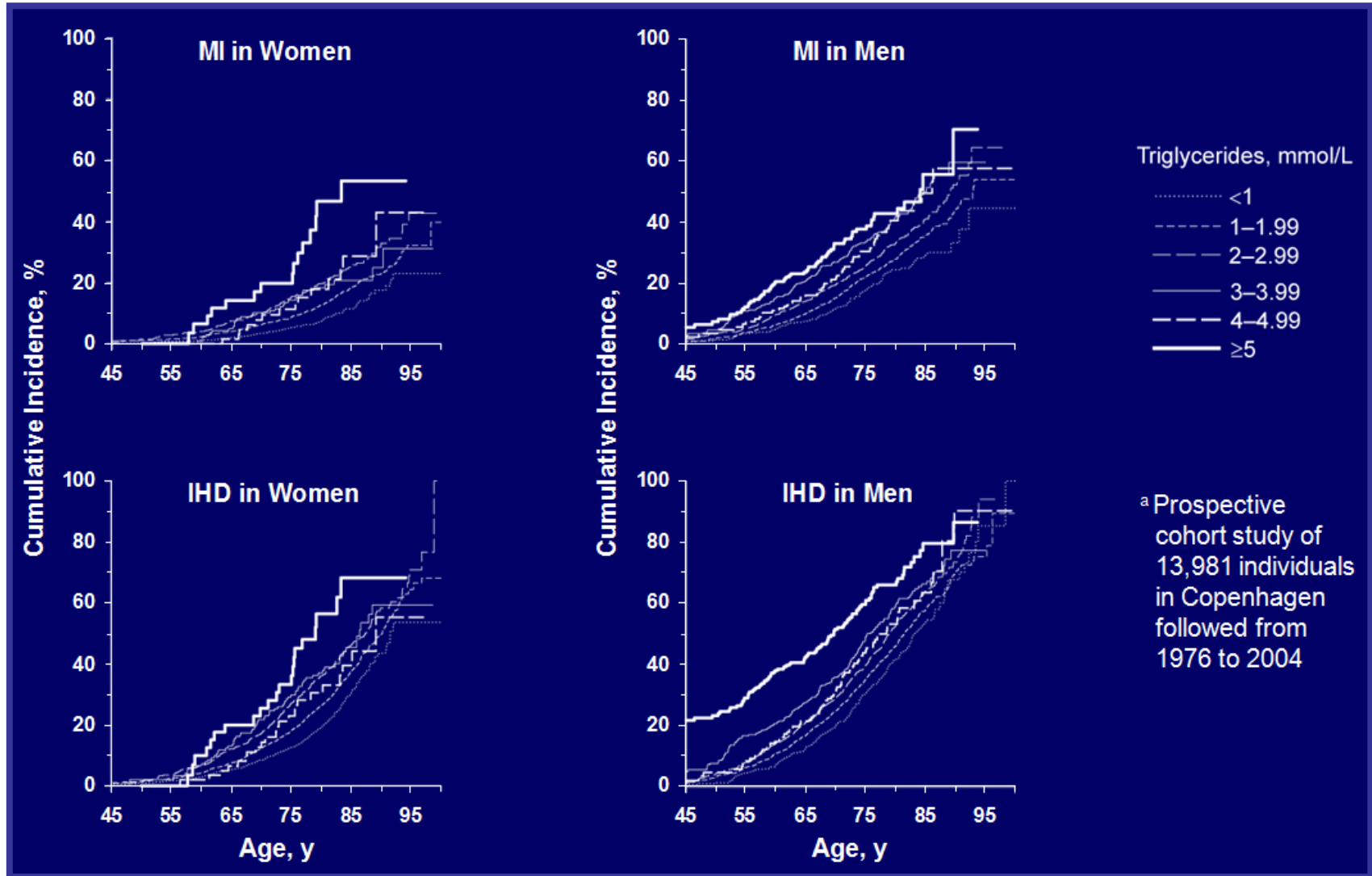
LDL

TG < 200 mg/dL (patrón A)

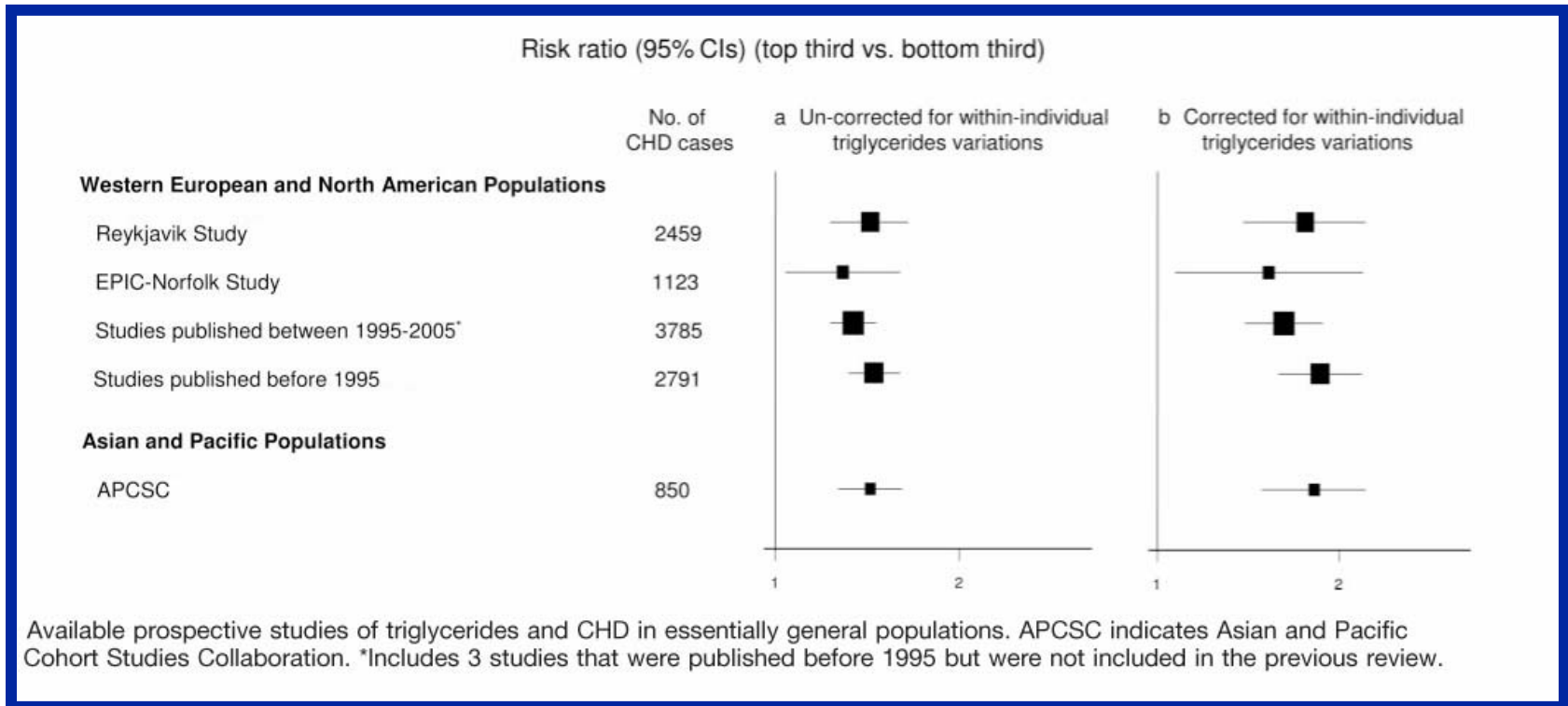
TG > 200 mg/dL (patrón B)

INCIDENCIA ACUMULADA DE ENFERMEDAD CORONARIA SEGÚN LAS CONCENTRACIONES DE TRIGLICÉRIDOS EN AUSENCIA DE AYUNO

Copenhagen City Heart Study



RIESGO CORONARIO EN LA HIPERTRIGLICERIDEMIA

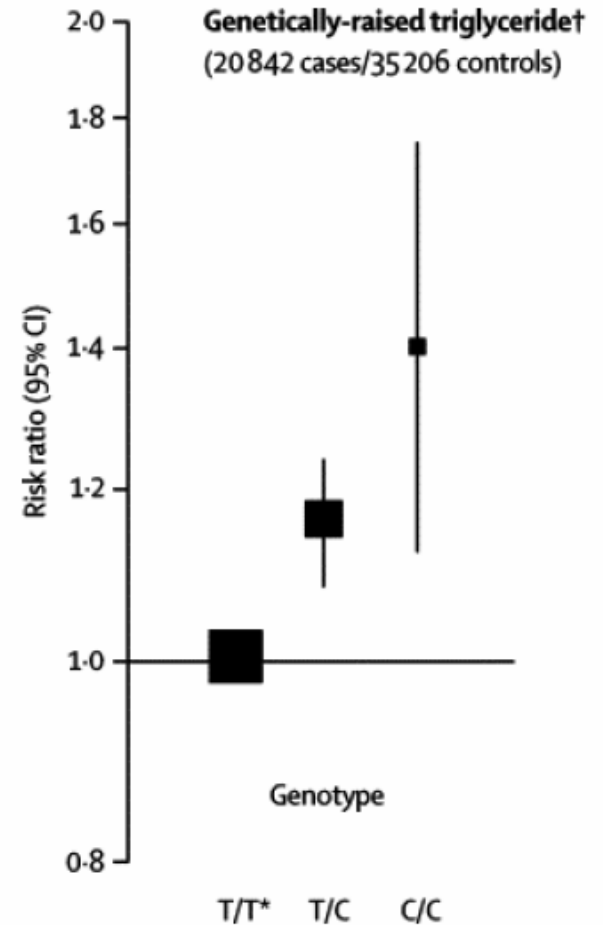
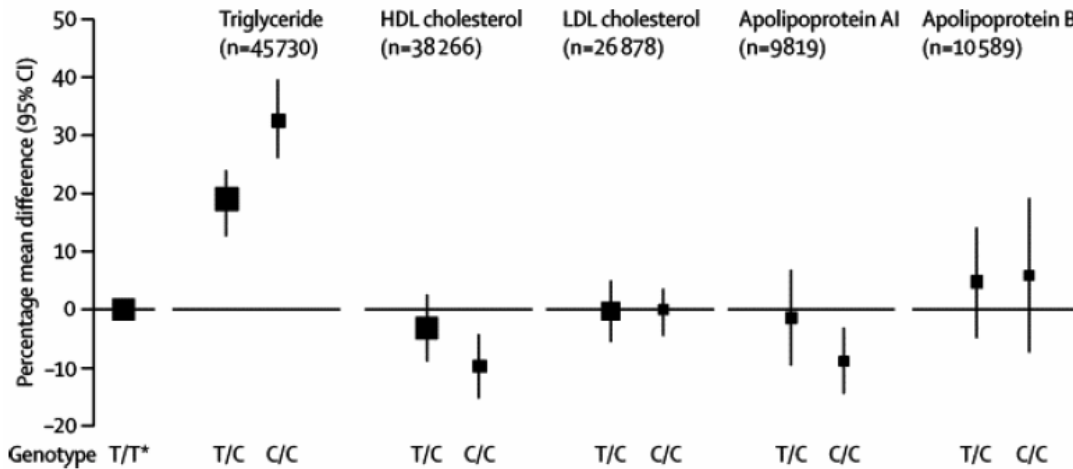


Metaanálisis con >260,000 participantes e incluye información de más de 10,000 casos de enfermedad coronaria

CHD=coronary heart disease; CI=confidence interval; EPIC=European Prospective Investigation of Cancer; APCSC=Asia Pacific Cohort Studies Collaboration

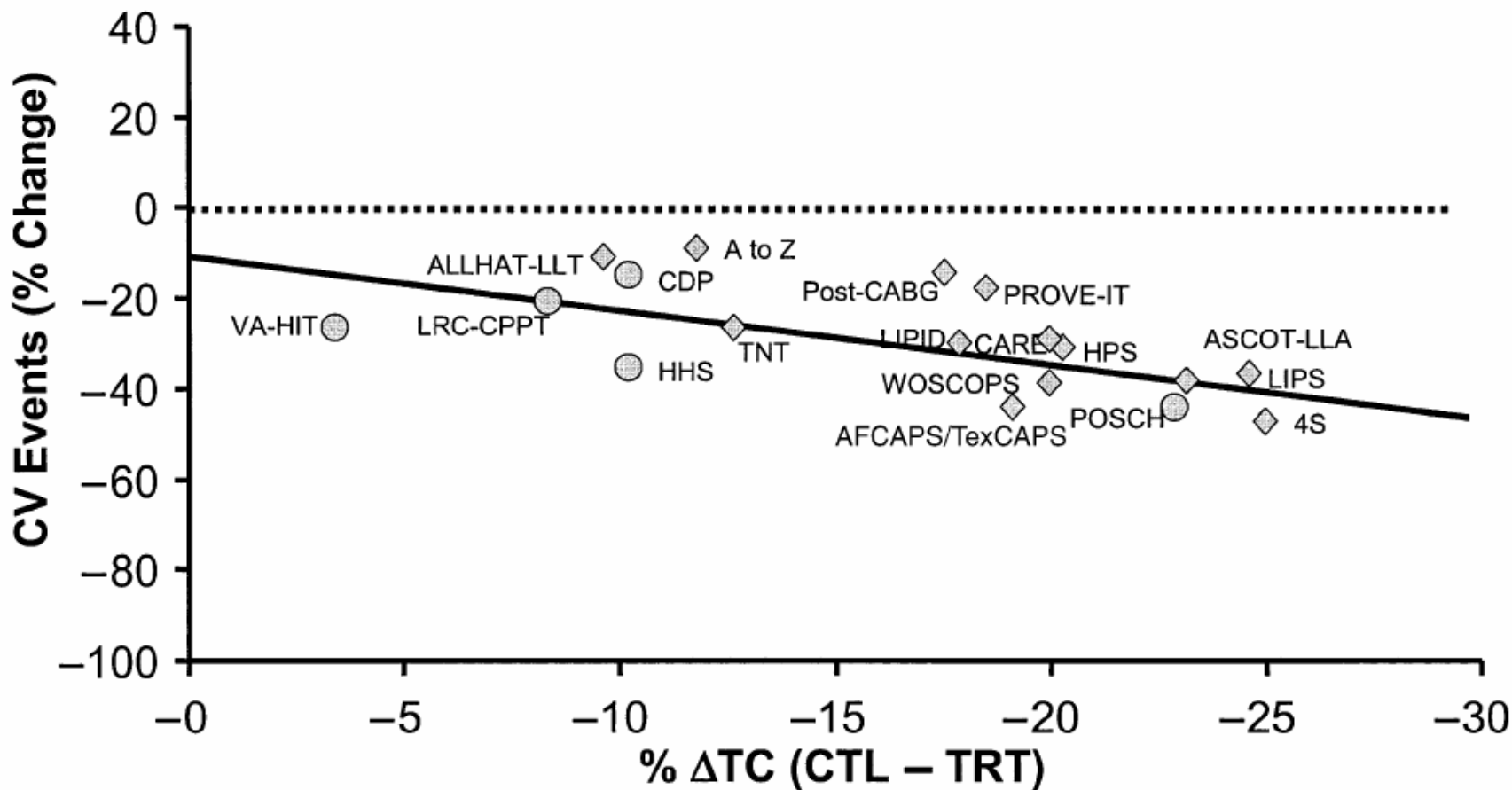
CONCENTRACIONES DE LÍPIDOS Y RIESGO CORONARIO EN RELACIÓN CON EL GENOTIPO DE LA APOAV-1131T>C

Análisis de 101 estudios

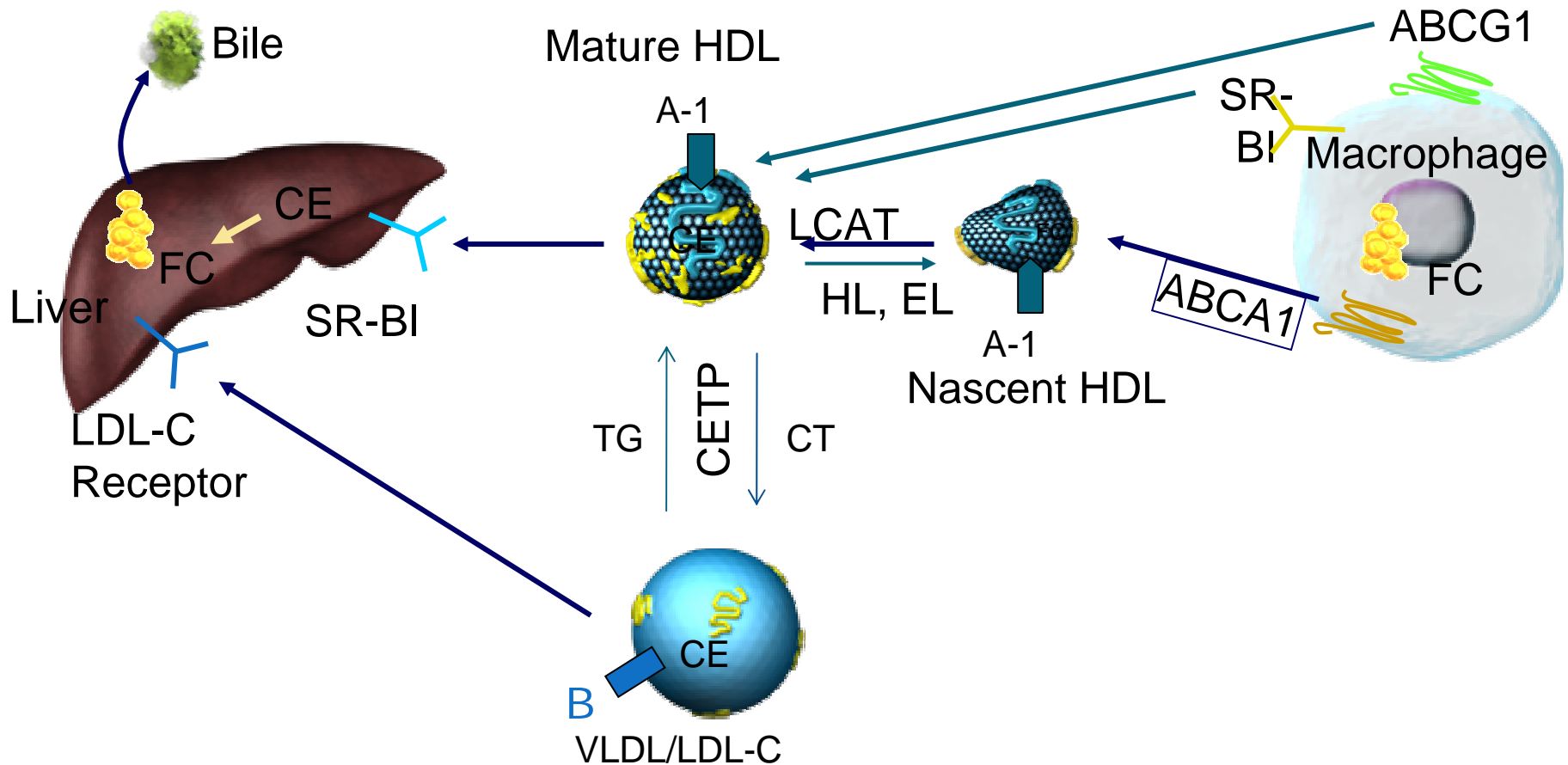


Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. *Lancet* 2010; 375: 1634–1639.

Relación entre la disminución de los triglicéridos y la incidencia de enfermedad cardiovascular



METABOLISMO DE LAS HDL



HDL=high-density lipoprotein; CE=cholesteryl ester; FC=free cholesterol; LCAT=lecithin-cholesterol acyltransferase; CETP=cholesteryl ester transfer protein; SR-BI=scavenger receptor class B type I; HL=hepatic lipase; EL=endothelial lipase; ABCA1=adenosine triphosphate-binding cassette transporter A1; ABCG1=adenosine triphosphate-binding cassette transporter G1; VLDL=very low-density lipoprotein; LDL-C=low-density lipoprotein cholesterol
 Adapted with permission from Cuchel M et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:1710–1712; Singh IM et al. *JAMA.* 2007;298: 786–798.

Modelos de Animales Transgénicos

Metabolismo de las HDL

sobreexpresión

eliminación

HDL-C

arteriosclerosis

HDL-C

arteriosclerosis

ApoA-I



LCAT



CETP



PLTP



?

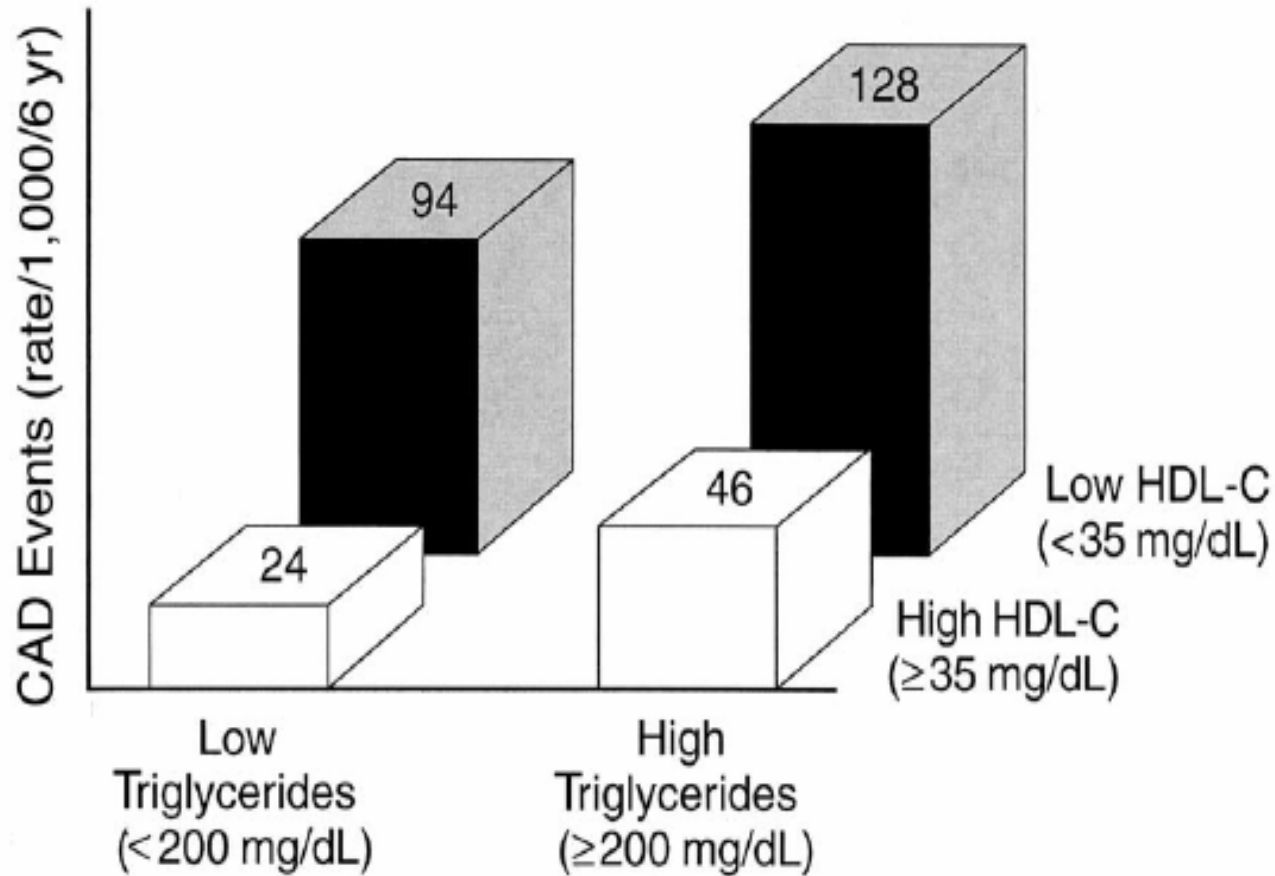
HL



SR-B1



C-HDL Y TRIGLICÉRIDOS: RELACIÓN CON EL RIESGO CORONARIO EN EL ESTUDIO PROCAM



Non-LDL-related dyslipidaemia and coronary risk: a case-control study

Gerd Assmann, Paul Cullen and Helmut Schulte

Abstract

To assess the non-LDL-C-related dyslipidaemia risk of MI, 823 men aged 23 to 65 with a first MI were compared with 823 MI-free PROCAM controls matched for sex, age, smoking, DM, BP and LDL-C. Overall, the odds of MI in men with HDL-C < 1.15 mmol/L were 2.6 times those of men with HDL-C \geq 1.15 mmol/L, and the odds of MI in men with triglycerides \geq 1.71 mmol/L were 1.4 times those of men with lower triglycerides. If LDL-C was < 2.58 mmol/L, relative MI odds attributed to HDL-C < 1.15 mmol/L increased to 3.4, while relative odds attributed to triglycerides \geq 1.71 mmol/L increased to 2.6; men in this LDL category with HDL-C < 1.15 mmol/L and/or triglycerides \geq 1.71 mmol/L displayed an MI odds ratio of 5.0. MI risk associated with low HDL-C and/or high triglycerides is substantial, particularly if LDL-C is low.

Key words

Coronary risk factors, HDL-C, LDL-C, residual risk, triglycerides

Diabetes & Vascular Disease Research
7(3) 204–212

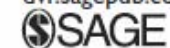
© The Author(s) 2010

Reprints and permission: sagepub.

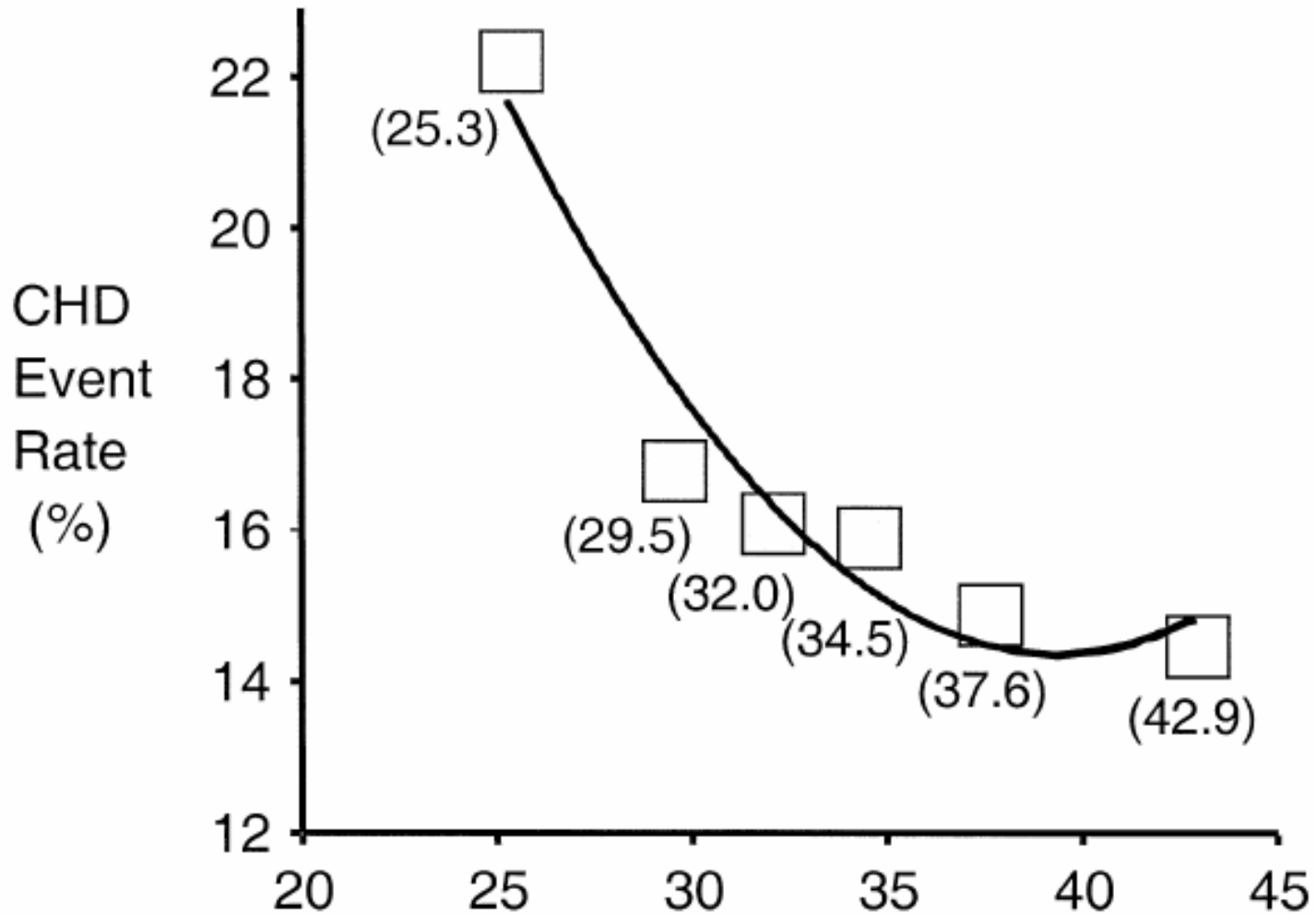
co.uk/journalsPermissions.nav

DOI: 10.1177/1479164110372640

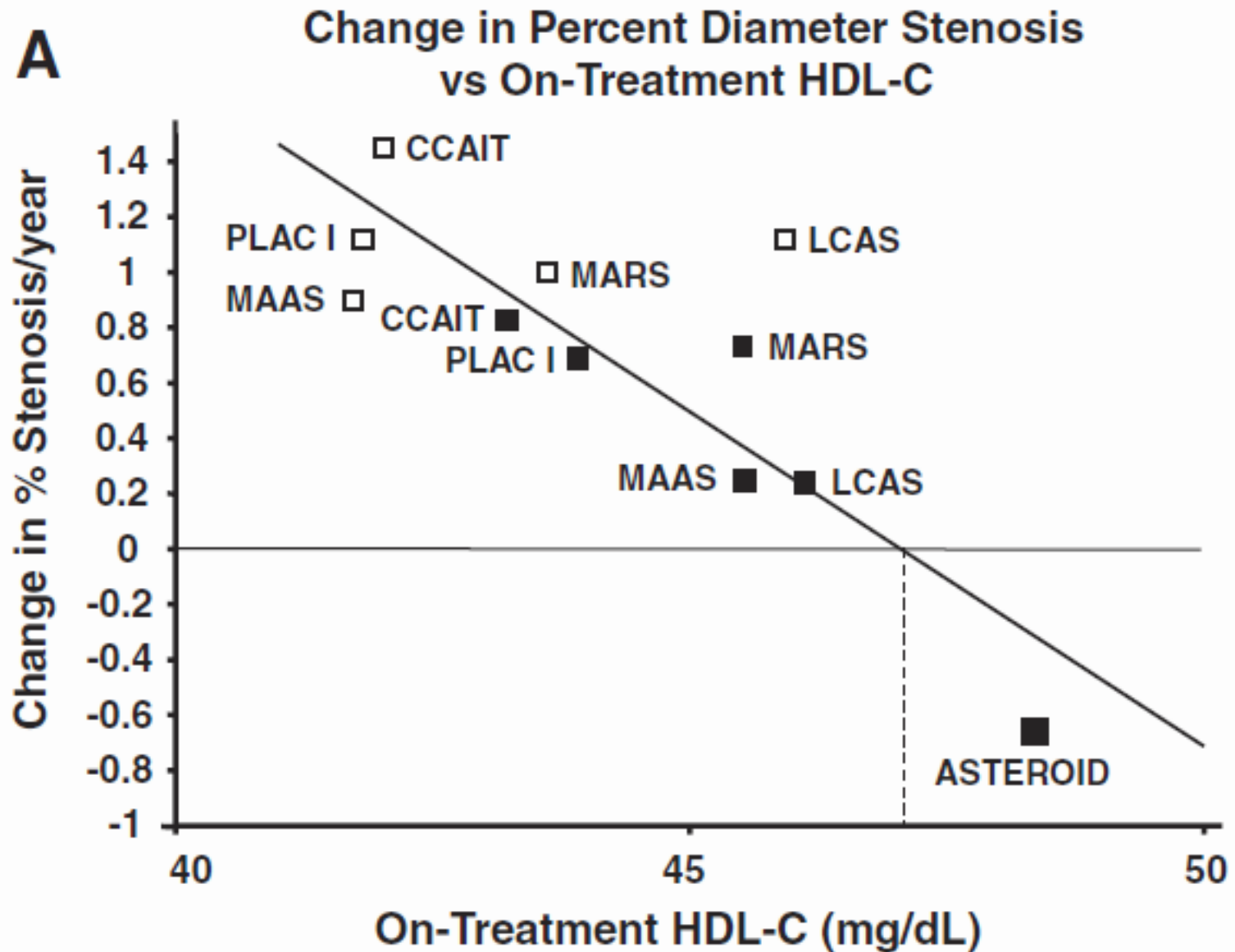
dvr.sagepub.com



INCIDENCIA DE EPISODIOS CORONARIOS EN EL ESTUDIO VA-HIT



VARIACIONES EN EL C-HDL Y CAMBIOS ANGIOGRÁFICOS

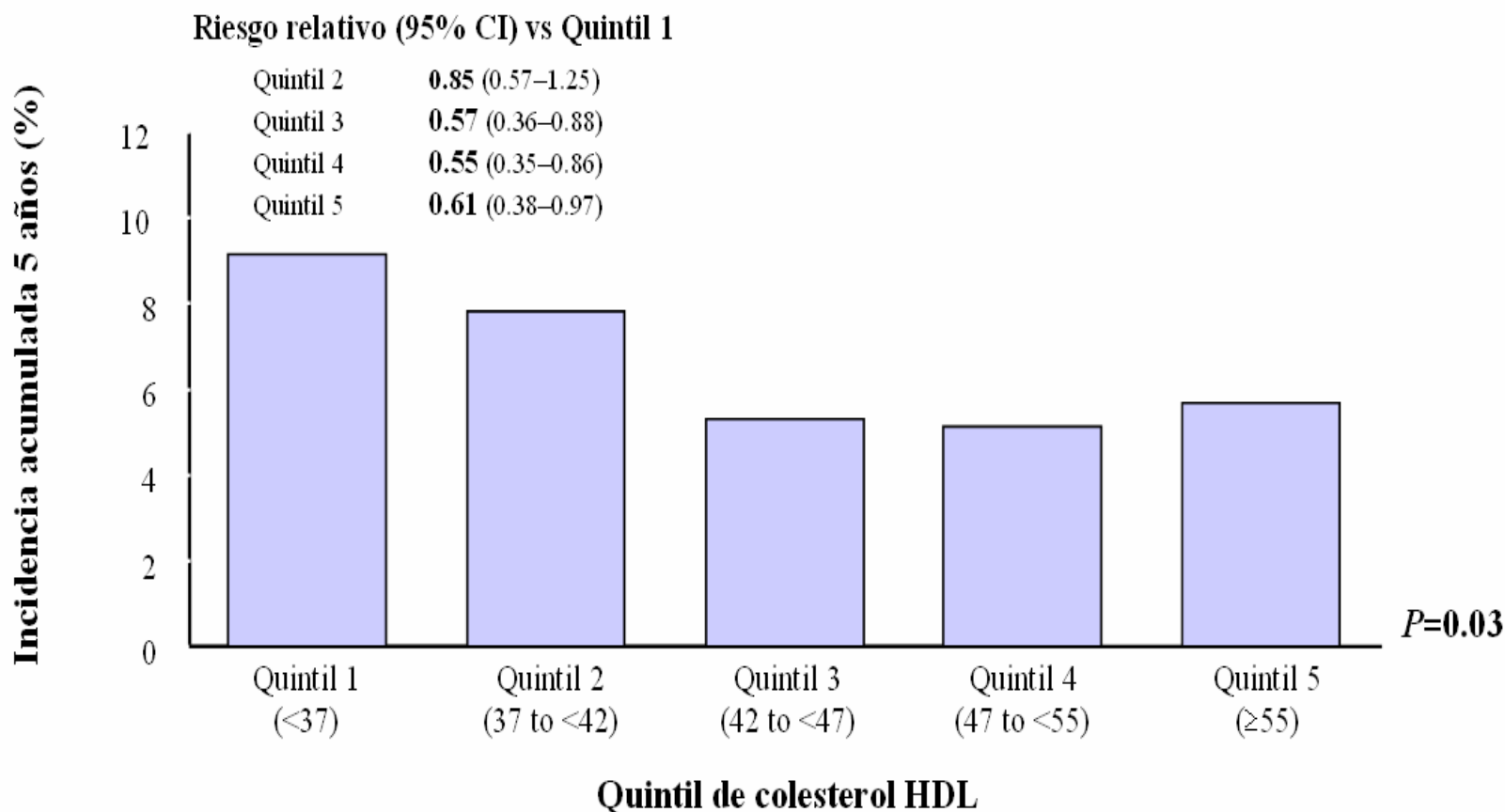


Relación de las HDL con el riesgo cardiovascular

- **cHDL < 35 mg/dl: ECV x 8 (Framingham)**
- **Disminución del cHDL 1 mg/dl: el RCV aumenta 2-3%**
- **Aumento del cHDL 1 mg/dl: El riesgo de muerte coronaria disminuye un 6%**

C-HDL y enfermedad coronaria en pacientes tratados con estatinas que alcanzan cifras muy bajas de C-LDL

Treating New Targets (TNT). Análisis de los pacientes que alcanzan colesterol LDL <70 mg/dl



C-HDL=colesterol de lipoproteínas de alta densidad;

C-LDL=colesterol de lipoproteínas de baja densidad

Barter P et al. N Engl J Med 2007;357:1301-10.

TRATAMIENTO

Efecto de los fármacos hipolipemiantes sobre el metabolismo de los lípidos

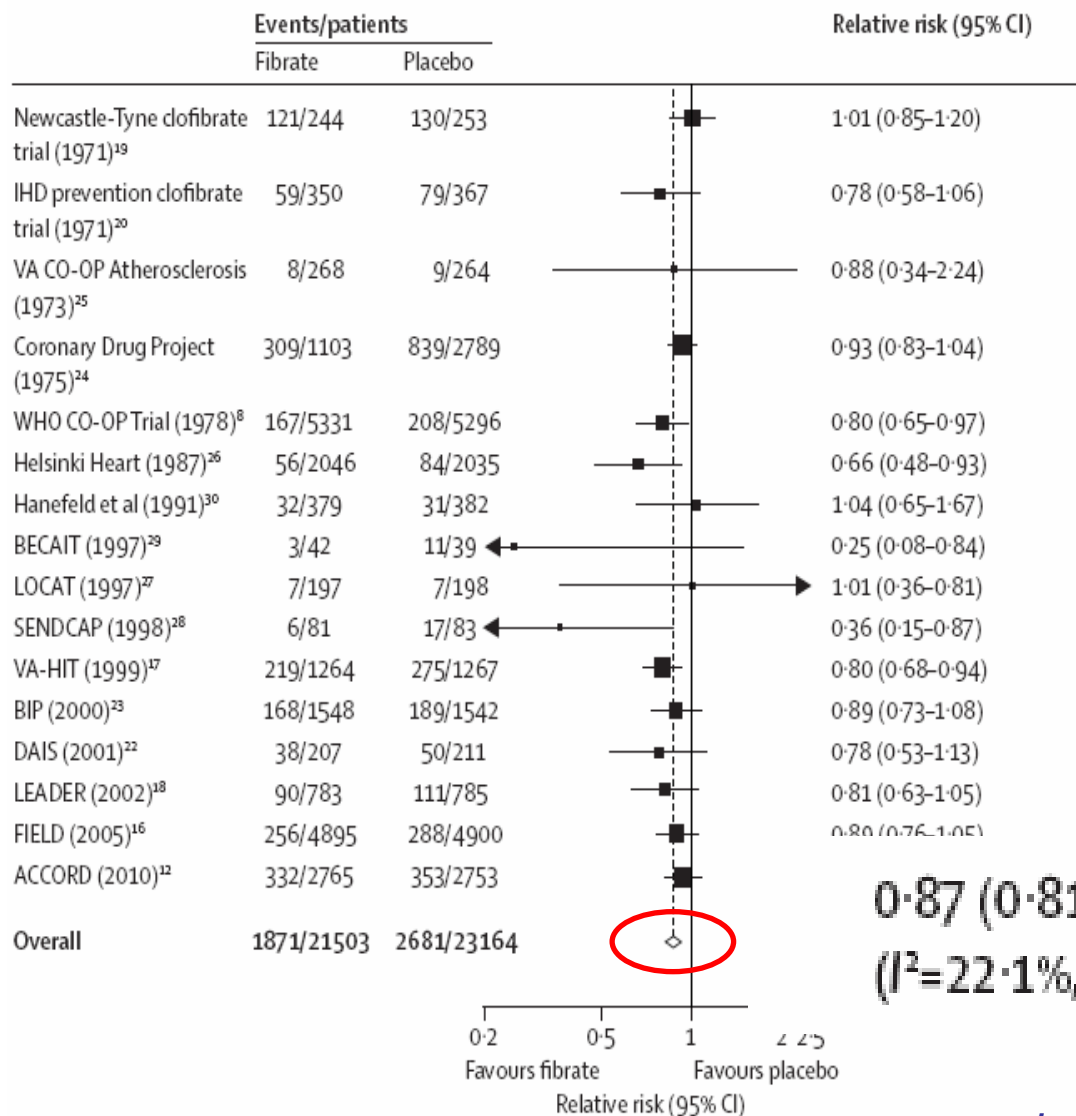
Clase / fármaco	C-HDL	C-LDL	TG
Ácido nicotínico	15–35%	5–25%	20–50%
Fibratos	10–20%	5–20%	20–50%
Estatinas	5–15%	18–55%	7–30%
Secuestradores de ácidos biliares	3–5%	15–20%	Sin cambios o aumento
Ezetimiba	3%	15–25 %	8%
Acidos grasos n-3	2 - 3%	+ -	20 -50 %

Adaptado de Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

JAMA. 2001;285:2486–2497.



EFECTO DE LOS FIBRATOS SOBRE EL RIESGO CORONARIO



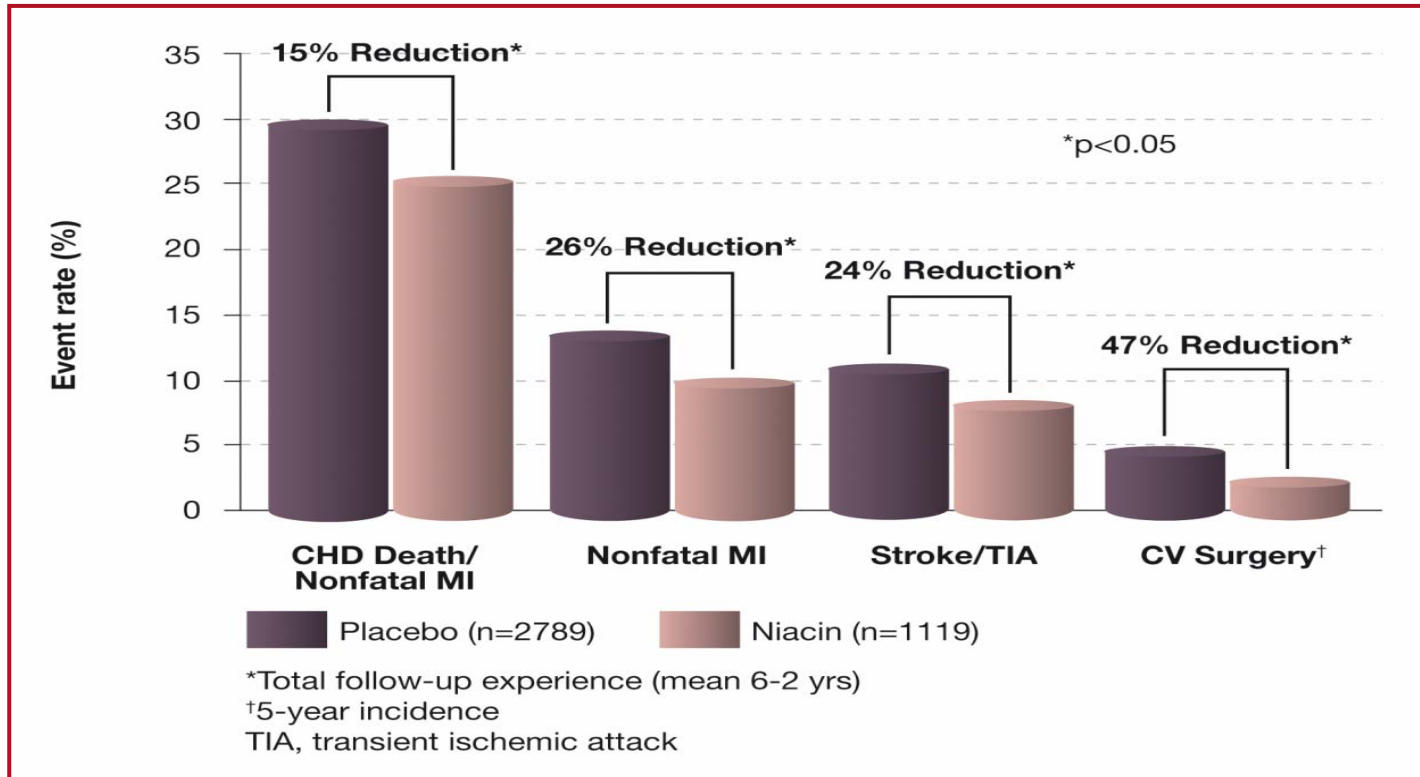
0.87 (0.81-0.93); p<0.0001
(I²=22.1%, Q=19.3, p=0.202)

Comparación de los resultados de los subgrupos con los de ensayos de referencia previos con fibratos

Ensayo (fármaco)	Criterio principal de valoración: cohorte completa (valor <i>p</i>)	Criterio del subgrupo de lípidos	Criterio principal de valoración: subgrupo (valor <i>p</i>)
HHS (gemfibrozilo)	-34% (0,02)	TG > 200 mg/dl C-LDL/C-HDL > 5,0	Post-hoc -71% (< 0,005)
BIP (bezafibrato)	-7,3% (0,24)	TG ≥ 200 mg/dl	Post-hoc -39,5% (0,02)
VA-HIT (gemfibrozilo)	-22% (0,006)	TG ≥ 150 mg/dl	Post-hoc -27% (0,01)
FIELD (fenofibrato)	-11% (0,16)	TG ≥ 204 mg/dl C-HDL < 42 mg/dl	Post-hoc -27% (0,005)
ACCORD (fenofibrato)	-8% (0,32)	TG ≥ 204 mg/dl C-HDL ≤ 34 mg/d	Preespecificado -31%

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



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

NOVEMBER 26, 2009

VOL. 361 NO. 22

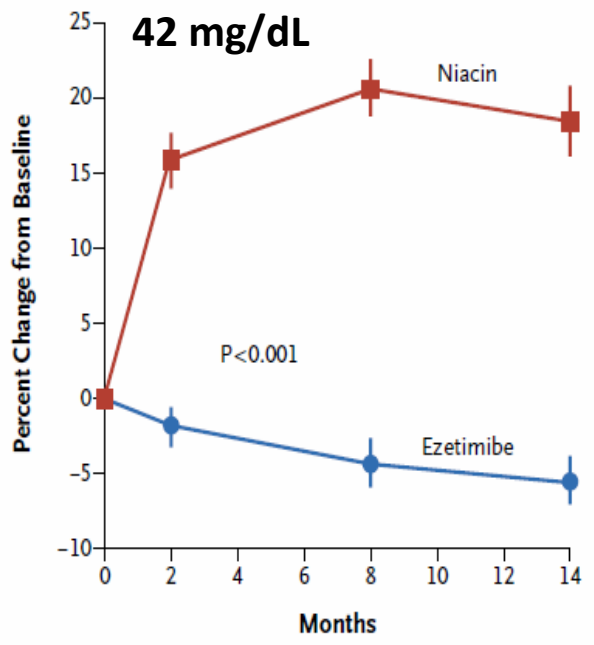
Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid
Intima–Media Thickness

Allen J. Taylor, M.D., Todd C. Villines, M.D., Eric J. Stanek, Pharm.D., Patrick J. Devine, M.D., Len Griffen, M.D.,
Michael Miller, M.D., Neil J. Weissman, M.D., and Mark Turco, M.D.

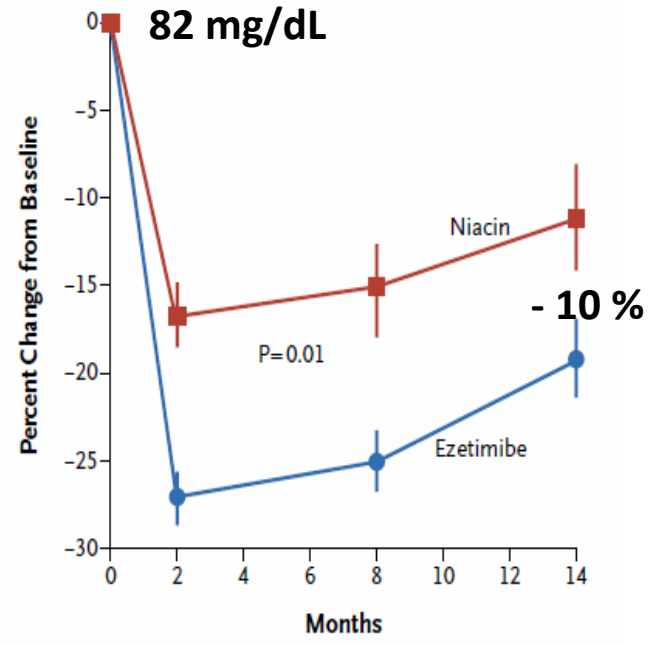
ARBITER 6 - HALTS

NEJM 2009;361:2113-22

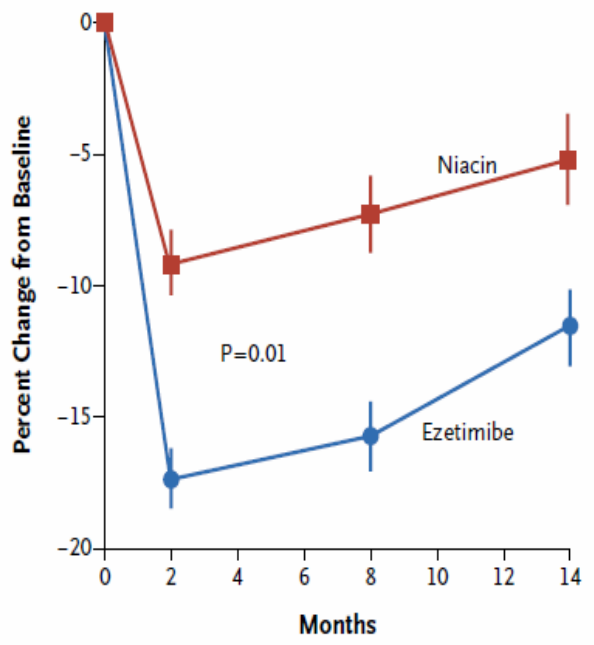
A HDL Cholesterol



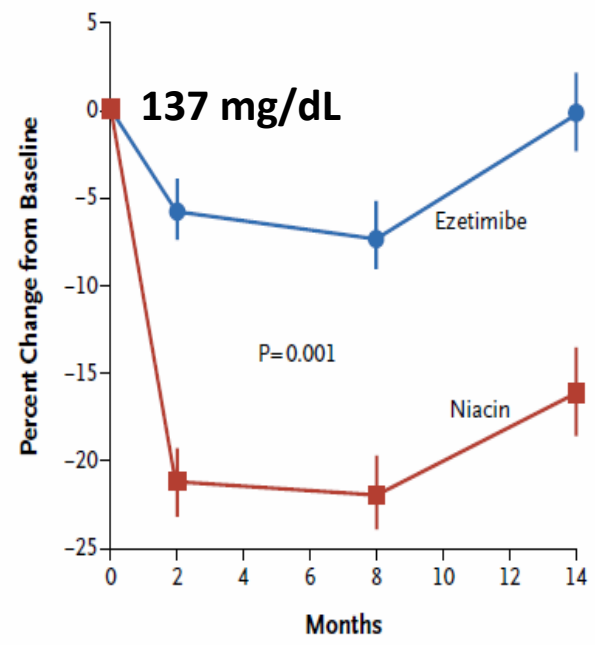
B LDL Cholesterol



C Total Cholesterol



D Triglycerides

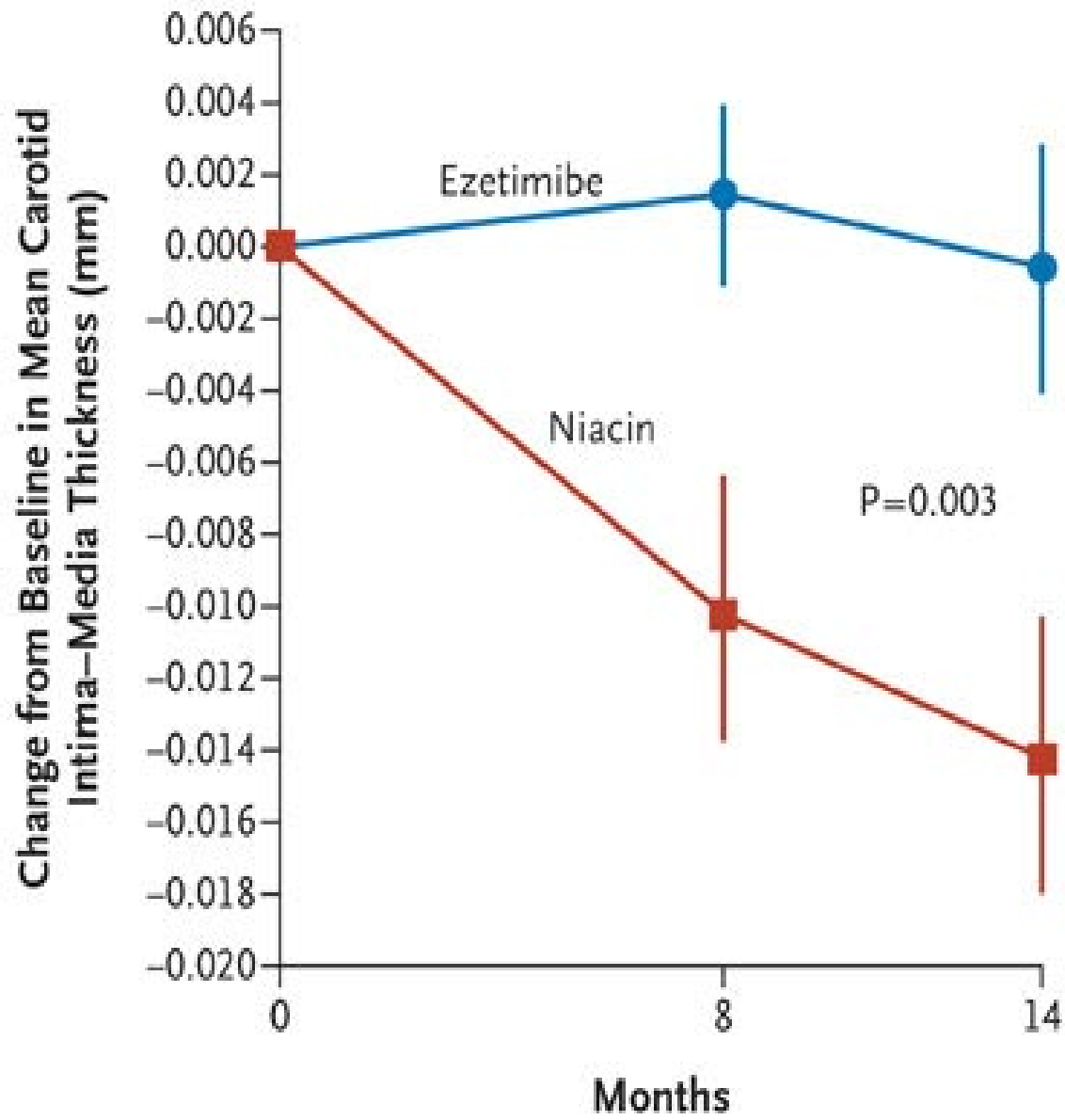


ARBITER 6

Niacina vs ezetimibe en la progresión de la arteriosclerosis carotídea

208 pacientes isquémicos o con un riesgo equivalente, tratados con estatinas y un c-LDL < 100 mg/dL

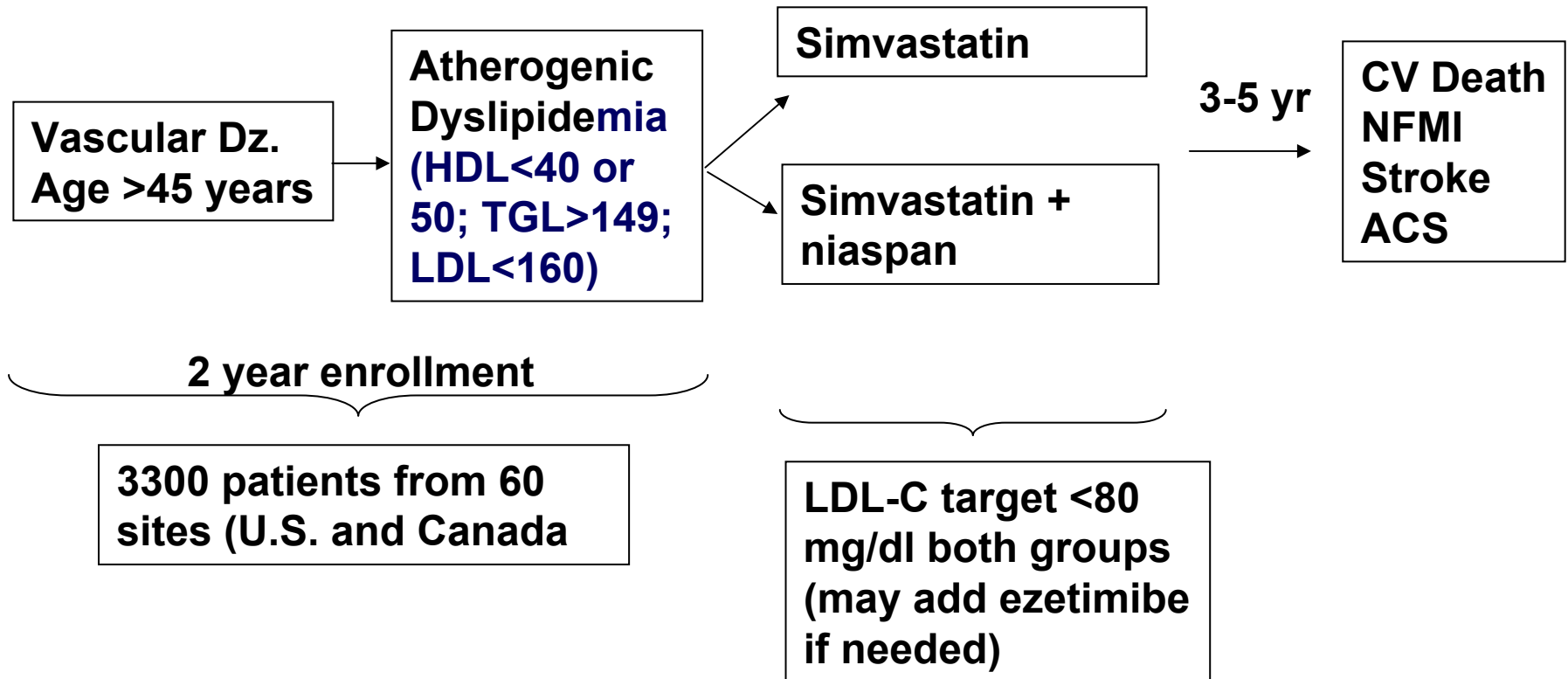
Taylor AJ et al.
N Engl J Med 2009; 361: 2113-22.



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

*Taylor AJ et al.
N Engl J Med 2009; 361:
2113-22.*

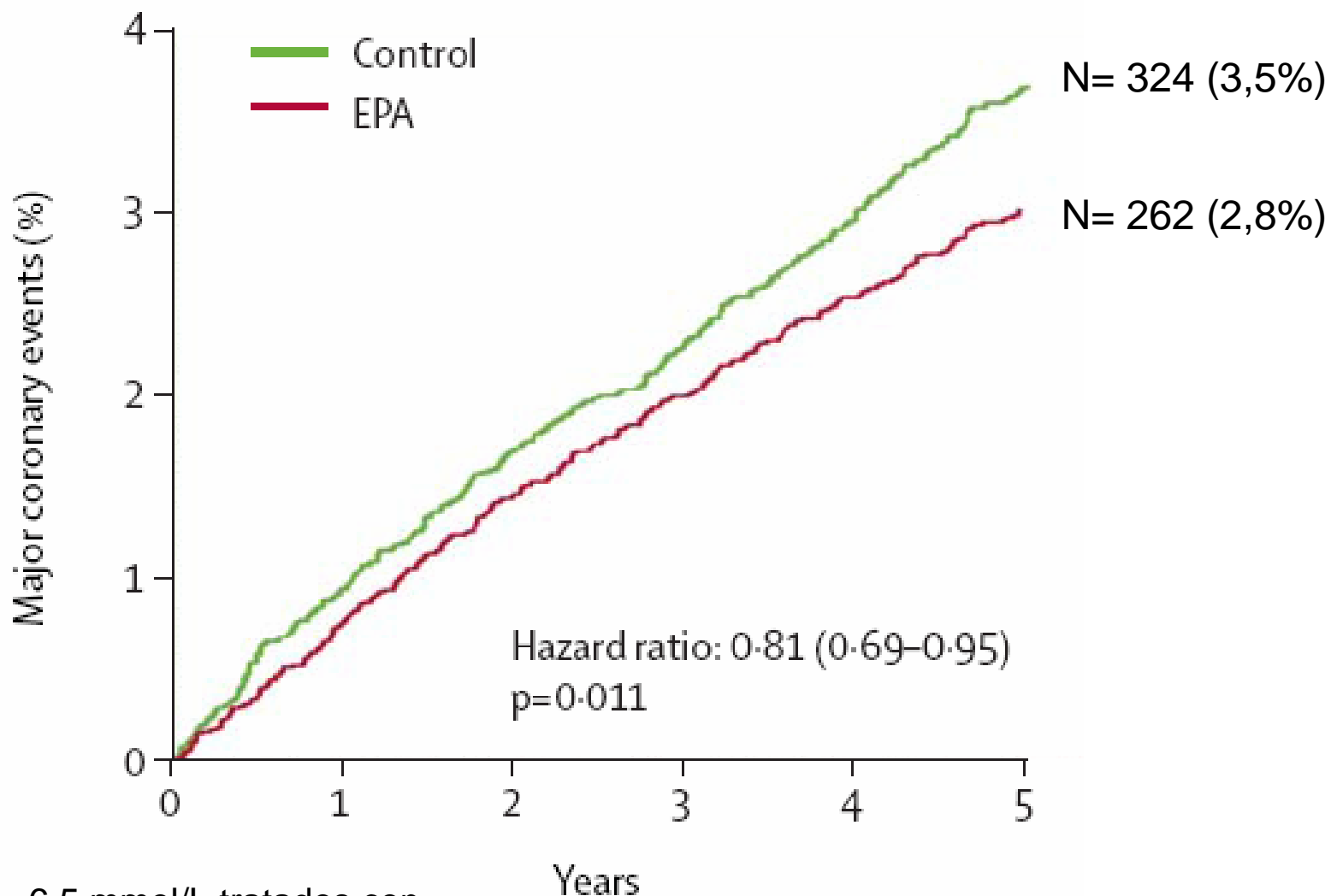
AIM-HIGH Study Overview



Study Start Date: September 2005

Study Completion Date: approximately December 2010

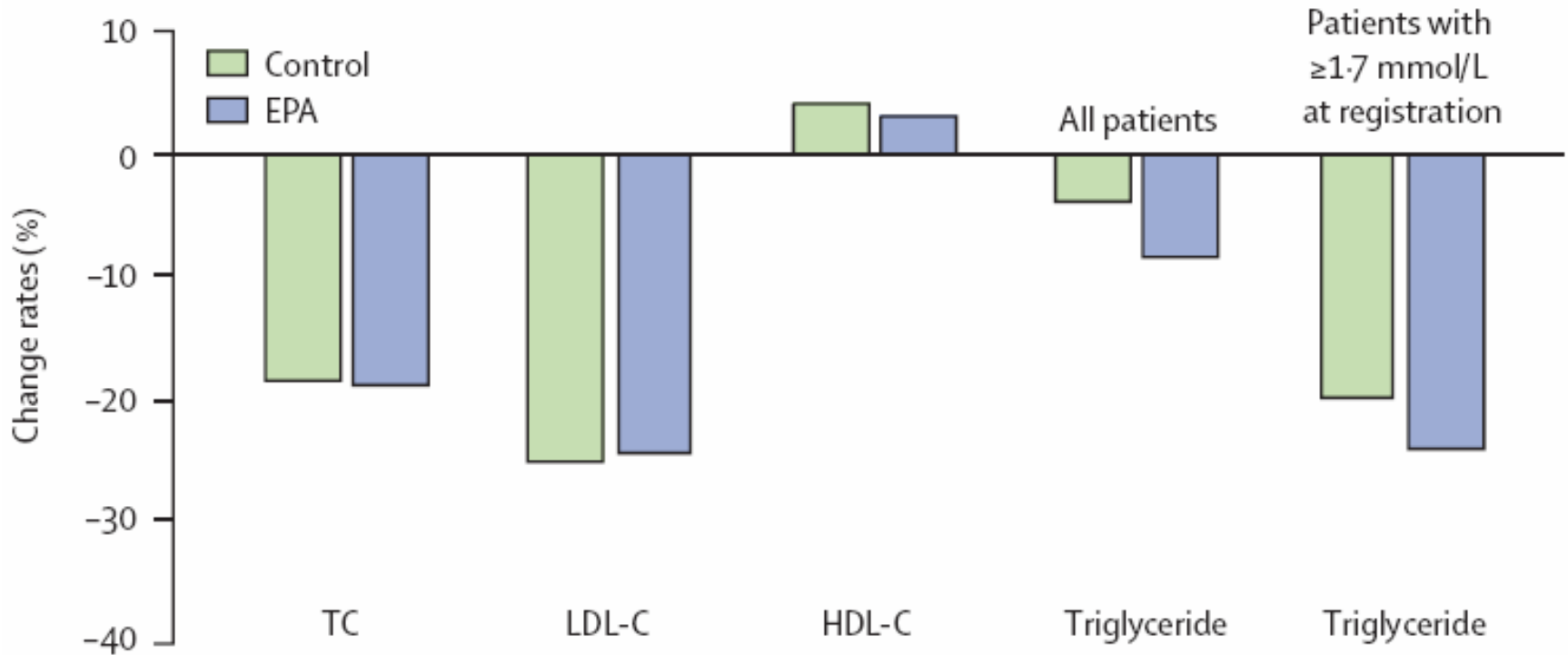
EFEECTO DEL ACIDO EICOSAPENTAENOICO SOBRE EL RIESGO CORONARIO EN PACIENTES HIPERCOLESTEROLEMICOS (JELIS)



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

Estudio JELIS

CAMBIOS LIPÍDICOS PORCENTUALES DESDE LA SITUACIÓN BASAL

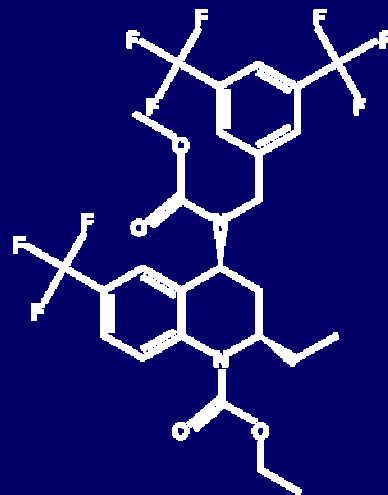


Inhibidores de la CETP

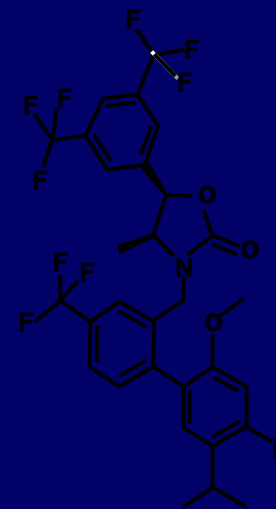
Dalcetrapib



Torcetrapib



Anacetrapib



Peso
molecular

389.60

600.40

637.51

Lipofili-
cidad

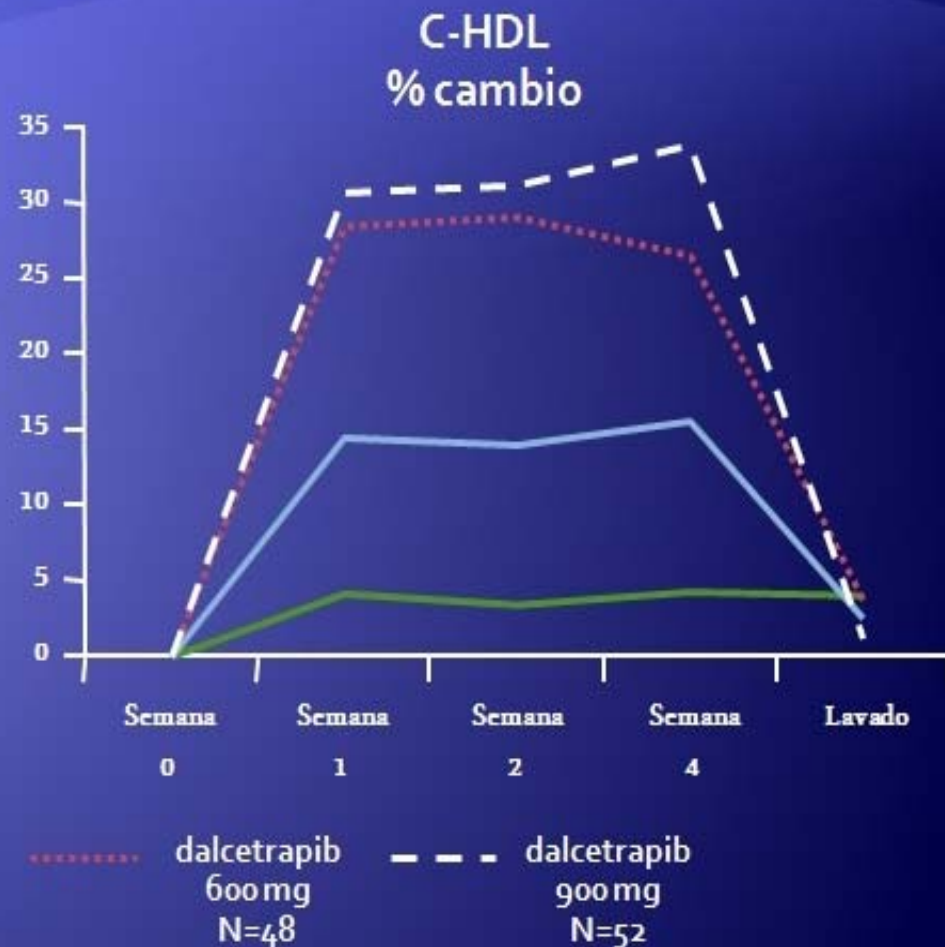
cLogP ~7

cLogP ~9

cLogP ~9

Peso molecular	389.60	600.40	637.51
Lipofili- cidad	cLogP ~7	cLogP ~9	cLogP ~9

Dalcetrapib



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

Las guías reconocen cada vez más la importancia del tratamiento de la dislipidemia aterogénica

- 2004** **ATP III NECP** Todos los pacientes
Los fibratos pueden tener un papel adyuvante en el tratamiento de pacientes con TG altos/HDL bajas, especialmente en combinación con estatinas¹.
- 2005** **IDF** DM2
Proporcionar un tratamiento activo del perfil lipídico sanguíneo (...) además de estatinas, fenofibrato cuando los triglicéridos séricos son > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl), una vez que el C-LDL está controlado de la mejor forma posible².
- 2007** **ESC** Todos los pacientes
HDL < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) y TG > 150 mg/dl (1,7 mmol/l) indica un aumento del riesgo de ECV. El tratamiento con fibratos no se puede recomendar como tratamiento de primera línea en pacientes con DM2 pero puede considerarse en los que tienen HDL persistentemente bajas. El uso de fibratos puede plantearse en casos con elevación importante de los TG, principalmente para prevenir complicaciones como la pancreatitis³.
- ESC/EASD** DM2
En pacientes diabéticos con hipertrigliceridemia > 2 mmol/l (177 mg/dl) que perdura después de alcanzar el valor objetivo de C-LDL con estatinas (...) se puede plantear el tratamiento combinado con ezetimiba, ácido nicotínico o fibratos⁴.
- 2008** **ADA** DM2
Es deseable alcanzar una concentración de triglicéridos < 150 mg/dl (1,7 mmol/l) y colesterol-HDL > 40 mg/dl (1,0 mmol/l) en varones y > 50 mg/dl (1,3 mmol/l) en mujeres. El tratamiento combinado con una estatina y un fibrato, o una estatina y niacina, puede ser eficaz en el tratamiento de las tres fracciones lipídicas⁵.
- NICE** DM2
Prescribir un fibrato (fenofibrato como primera línea) si los TG se mantienen por encima de 4,5 mmol/l (400 mg/dl) a pesar del tratamiento de otras causas. Si el riesgo cardiovascular es alto (como suele serlo en personas con diabetes de tipo 2), valorar la adición de un fibrato al tratamiento con estatinas si las concentraciones de TG se mantienen entre 2,3-4,5 mmol/l (200-400 mg/dl) a pesar del tratamiento con estatinas⁶.

1 - Grundy SM *et al.* *Circulation* 2004;110:227-39.

2 - <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1457>

3 - *Eur Heart J* 2007;28:2375-414.

4 - *Eur Heart J* 2007;28:1401-2.

5 - *Diab Care* 2008;31(Suppl1):S12-S54.

6 - <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&O=40754>

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DE LA DISLIPEMIA EN EL PACIENTE DE ALTO RIESGO

C- LDL < 100 mg/dL (70 mg/dL razonable)

C-No HDL < 130 mg/dL (< 100 mg/dL razonable)

TRIGLICÉRIDOS < 150 mg/dL

C-HDL > 40 mg/dL (Hombres)

> 50 mg/dL (Mujeres)

Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 1993;269:3015-3023. | Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. JAMA 2001;285:2486-2497.

ADA 2007. Diabetes Care 2007;30:162-72

Ascaso J et al. Foro HDL. Am J Cardiovasc Drugs. 2007;7(1):39-58