



LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA



# XXXII Congreso Nacional de la SEMI

# C-LDL:

# ¿Objetivo Primario?

26-28  
Octubre  
2011

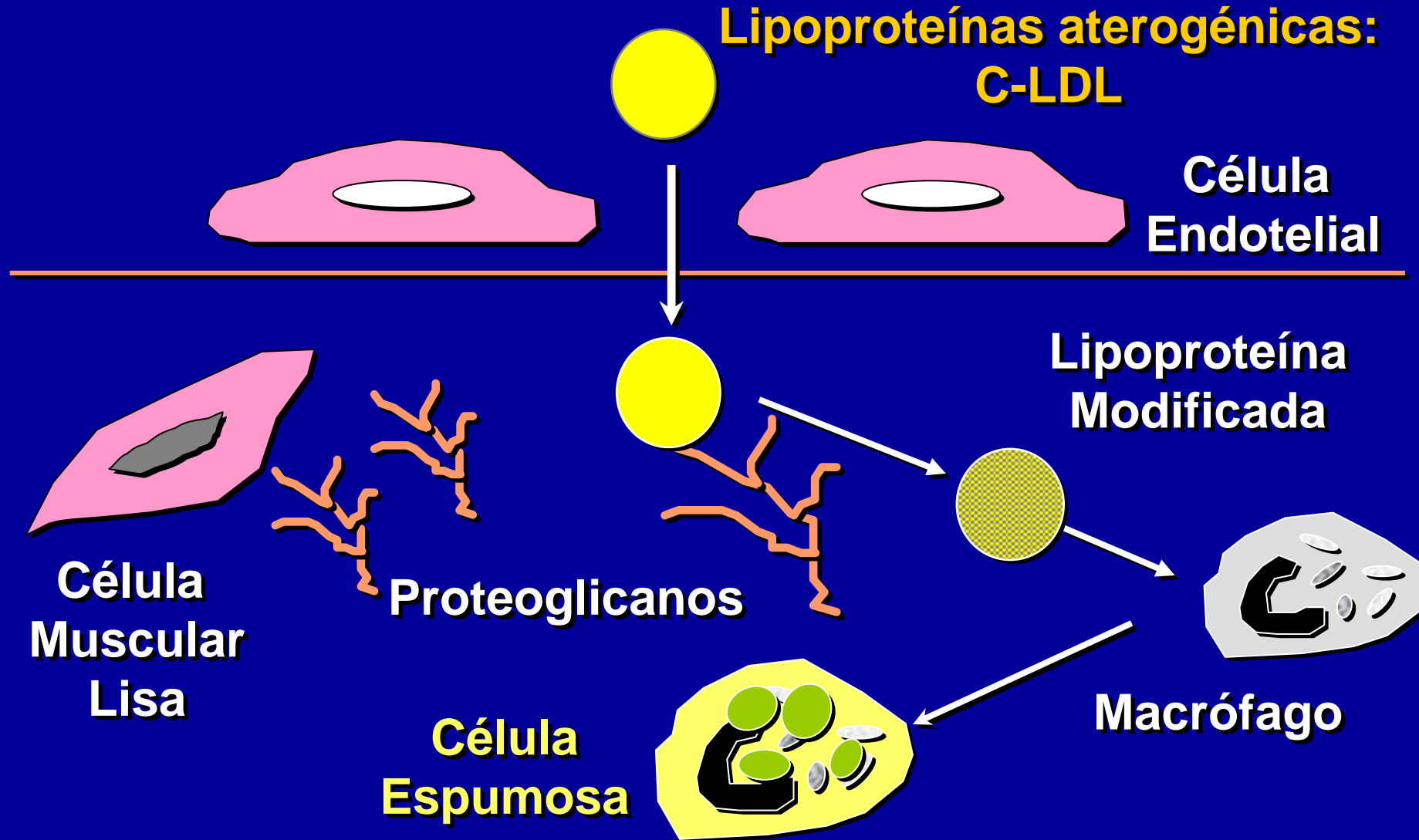
XIV Congreso de la  
Sociedad Canaria de Medicina Interna

## Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras  
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana  
Gran Canaria. Las Palmas

Dr. P. Betancor  
ULPGC-Dr. Negrín

# Sin LDL No HAY Aterosclerosis



# C-LDL y Aterosclerosis: Evidencias

- Experimentales
- Epidemiológicas
- Trastornos genéticos:
  - HLF, Apo B 3500
  - Hipobeta, PCSK9
- Intervención Farmacológica





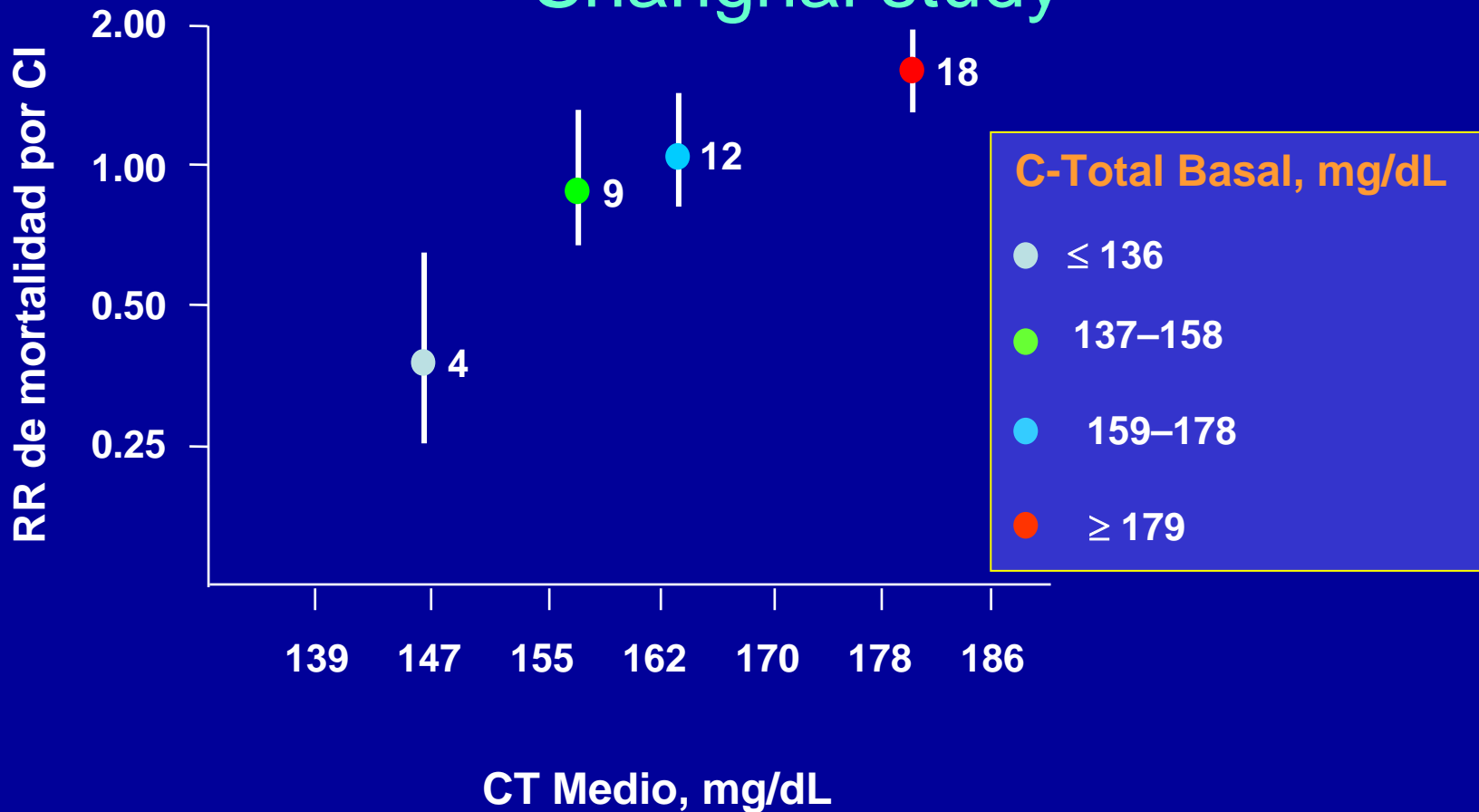


FRAMINGHAM HEART STUDY

2 13 02

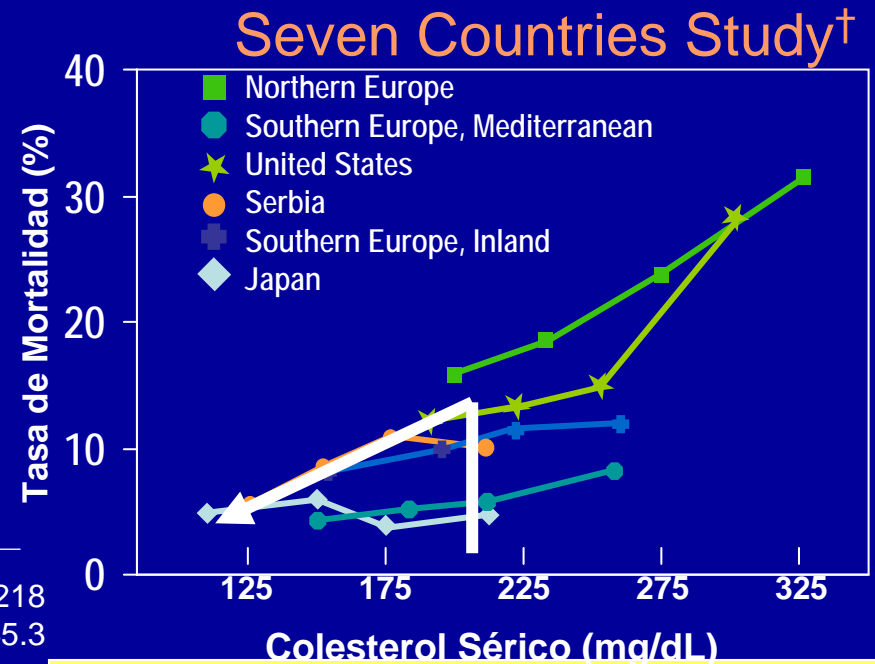
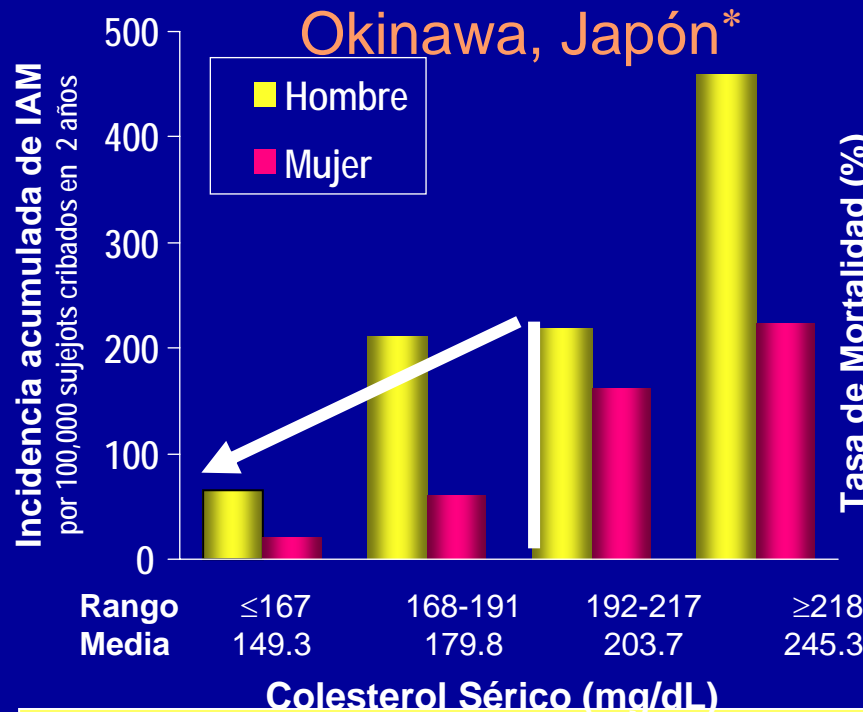
# El aumento del CT, *incluso en límites normales*, Aumenta la Tasa de mortalidad

## Shanghai study



Shanghai study, realizado en China sobre 9021 persona con seguimiento de 8–13 años.

# Relación entre Colesterol y riesgo de CI: Estudios Epidemiológicos



**Incidencia Acumulada de IAM aumenta en relación al colesterol sérico, aún en valores “normales”**

1. Un mismo valor de colesterol implica riesgo diferente;
2. Un aumento de 20 mg/dL de CT incrementa el riesgo de mortalidad en 17%, incluso en rango “normal”

\* Incidencia Acumulada de IAM en cada cuartil de CT basal, expresado por 100,000 cribados en 3 años. El CT fue medido entre Abril 1, 1983 y Marzo 31, 1984. † Tasa de mortalidad por CI en 25-años según cuartiles de colesterol, ajustado por edad, tabaquismo y Tasa.

Wakugami K, Iscki R, Kimura Y, et al. *Japanese Circulation Journal*. 1998;62:7-14.

Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, et al. *JAMA*. 1995;274:131-136.

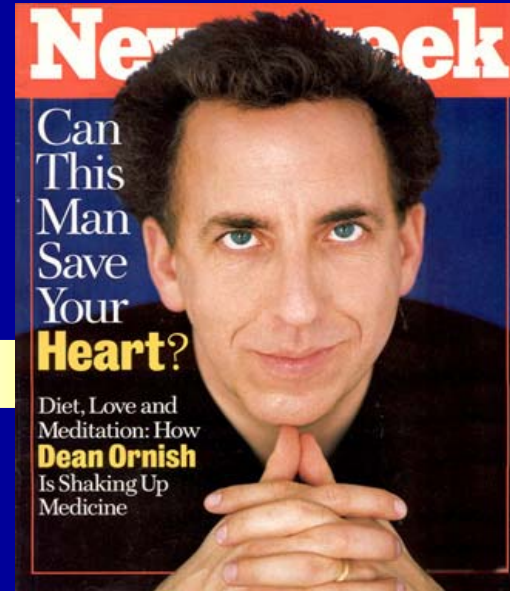


# Elección de C-LDL como Objetivo Primario



**NCEP-ATP I Guidelines**  
1988  
Arch Intern Med  
148:36-69, 1988

**NCEP ATP II Guidelines**  
1993



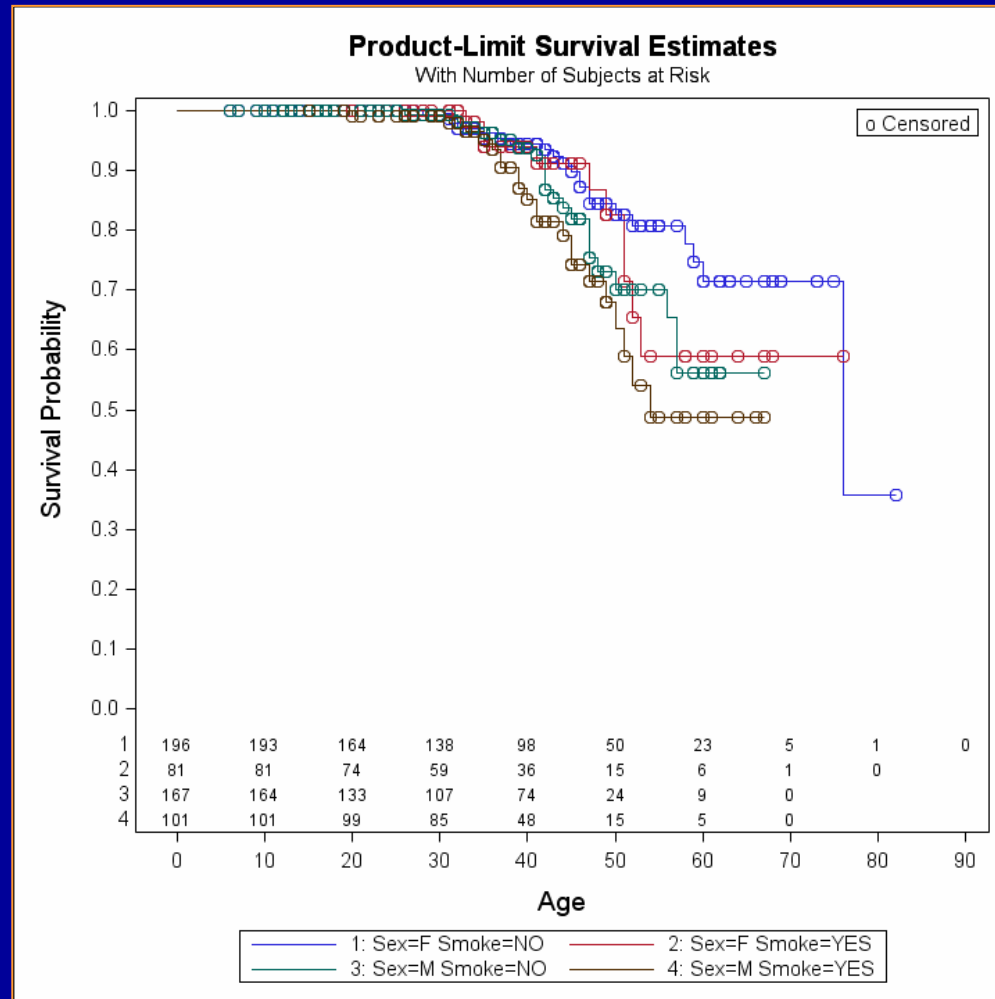
Framingham  
MRFIT  
LRC-CPPT  
Coronary Drug Project  
Helsinki Heart  
CLAS (angio)

**Estudios**  
**Angiográficos**  
(FATS, POSCH, SCOR, STARS, Ornish, MARS)  
**Meta-Analisis**  
(Holme, Rossouw)

Categoría Riesgo	Objetivo C-LDL
No CI <2 RF	<160 mg/dL
No CI ≥2 RF	<130 mg/dL
CI	≤100 mg/dL

# Supervivencia en la HFH

(a los 60 años  $\cong$  50% con CI, pese al Tx prolongado con estatinas a altas dosis)

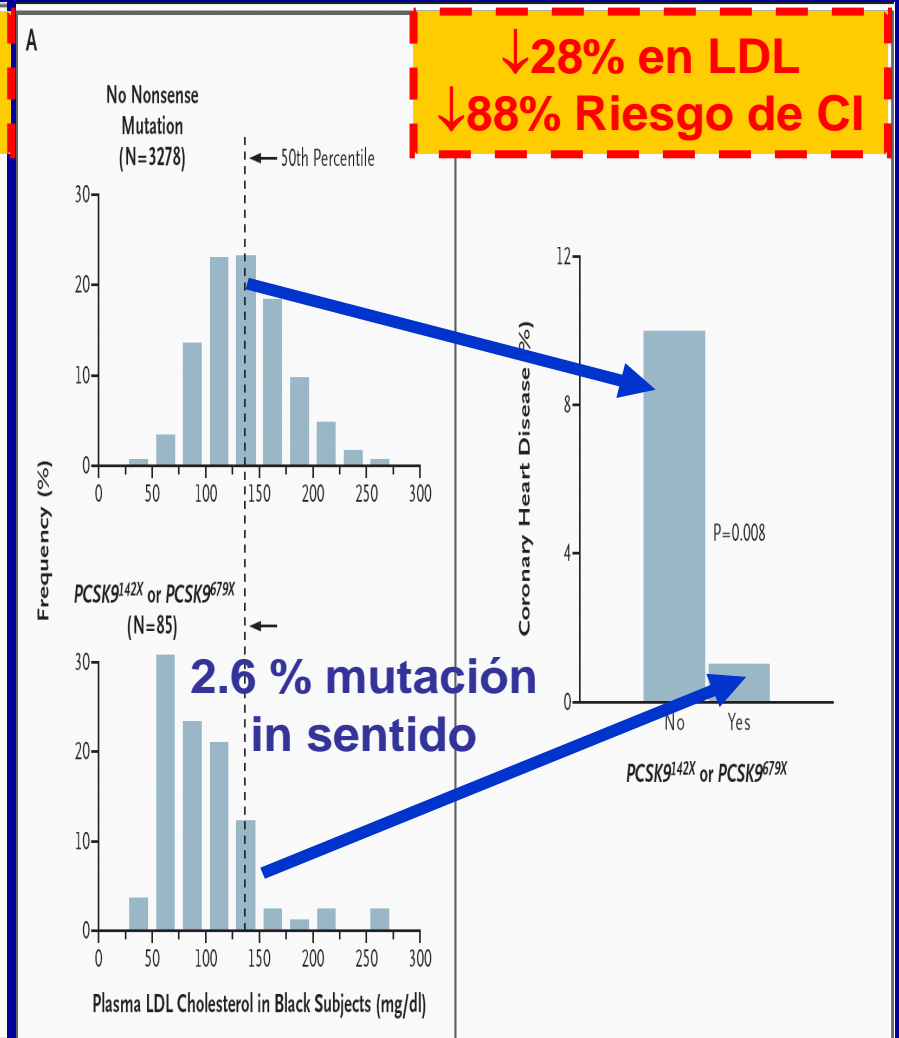
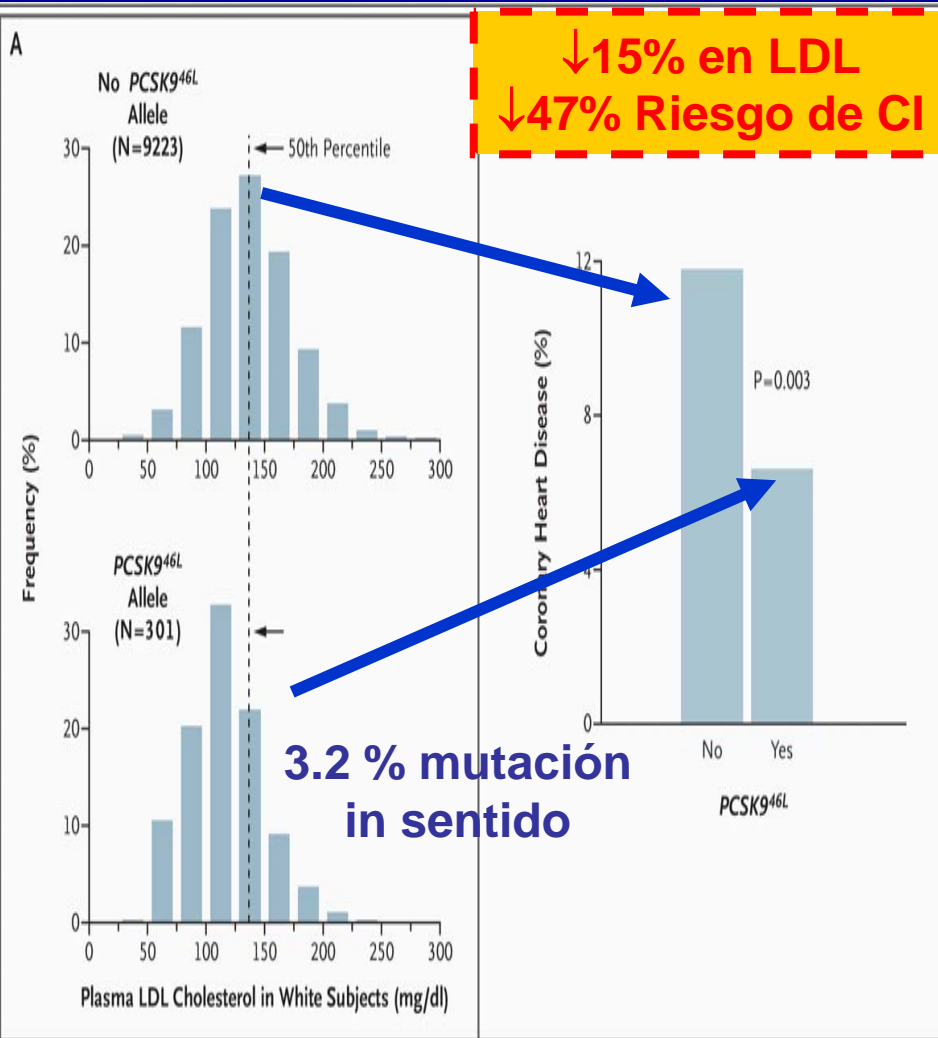




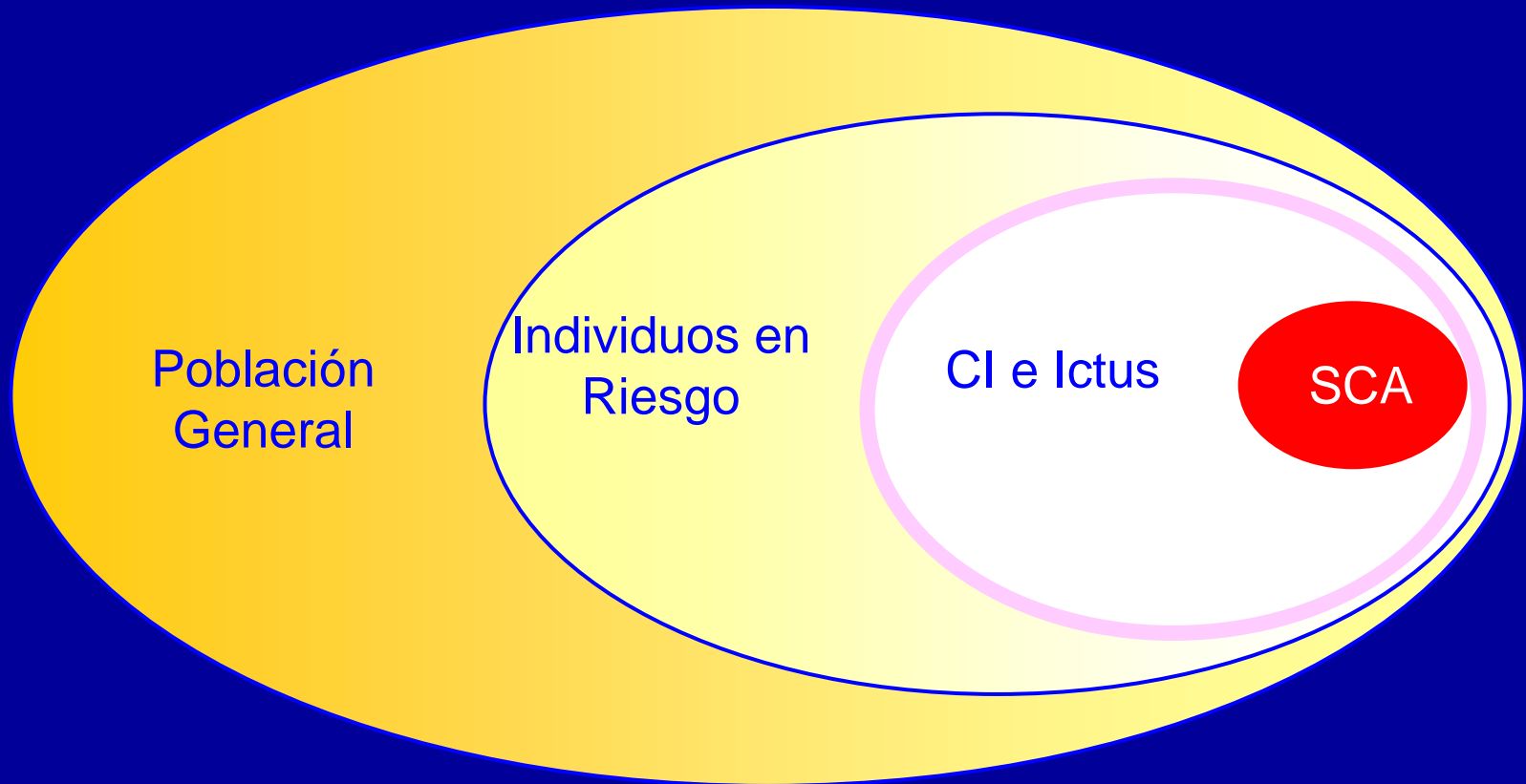
# LDL bajo de por vida Protege de CI: Mutación Gene PCSK9

Caucásicos

Afroamericanos



# Intervención Farmacológica



WOSCOPS,  
AF/TexCAPS,  
MEGA, JUPITER

HPS, PROSPER,  
ALLHAT-LTT,  
ASCOTT, CARDS

4S, HPS, CARE,  
LIPID, TNT,  
IDEAL, SPARCL

MIRACL,  
PROVE-IT,  
A to Z

# Estatinas: Reducción de C-LDL. Estudio Iniciales en Prevención Secundaria

**Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S): Lancet '94**

4444 pacientes con IM o Angina previos

Colesterol Total 213-309 mg/dL

Simvastatina 20/40 mg vs placebo durante 5.4 años

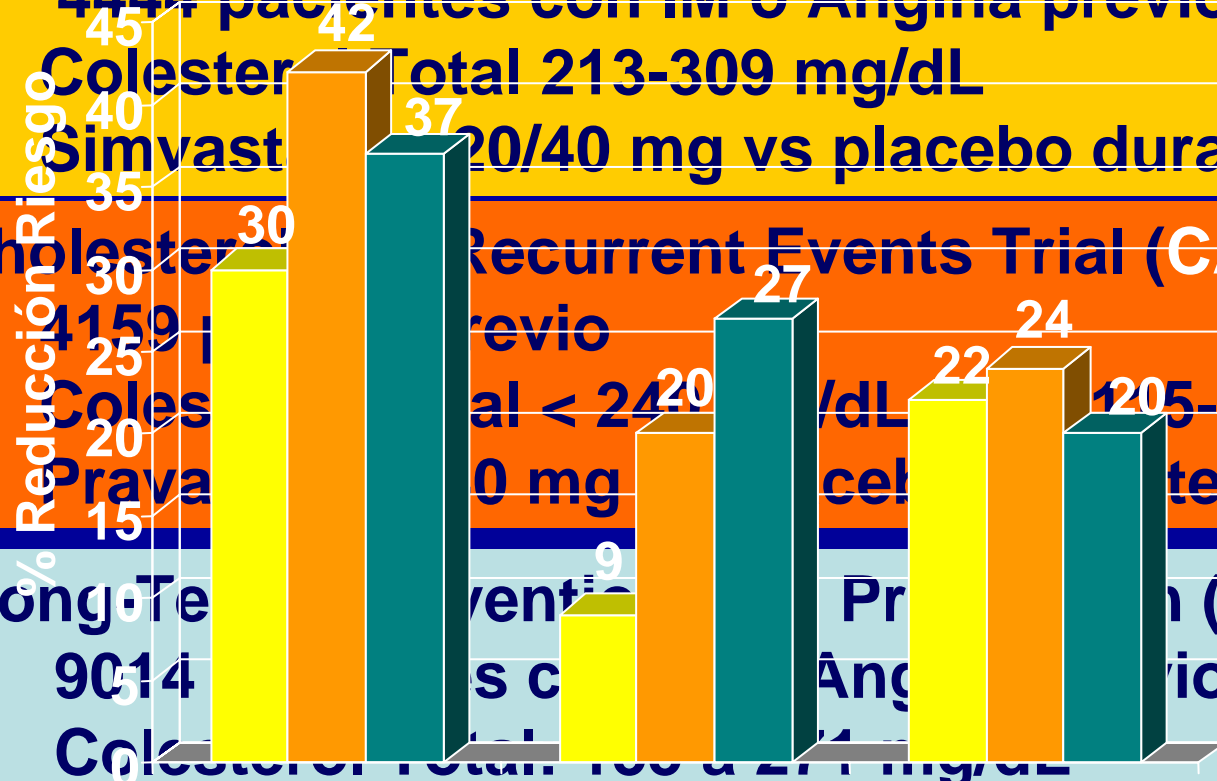
**Cholesterol and Events Trial (CARE): NEJM '96**

1159 pacientes con IM previo

Colesterol Total < 240 mg/dL

Pravastatina 40 mg vs placebo durante 5 años

- Mortalidad Total
- Mortalidad CI
- Revasc



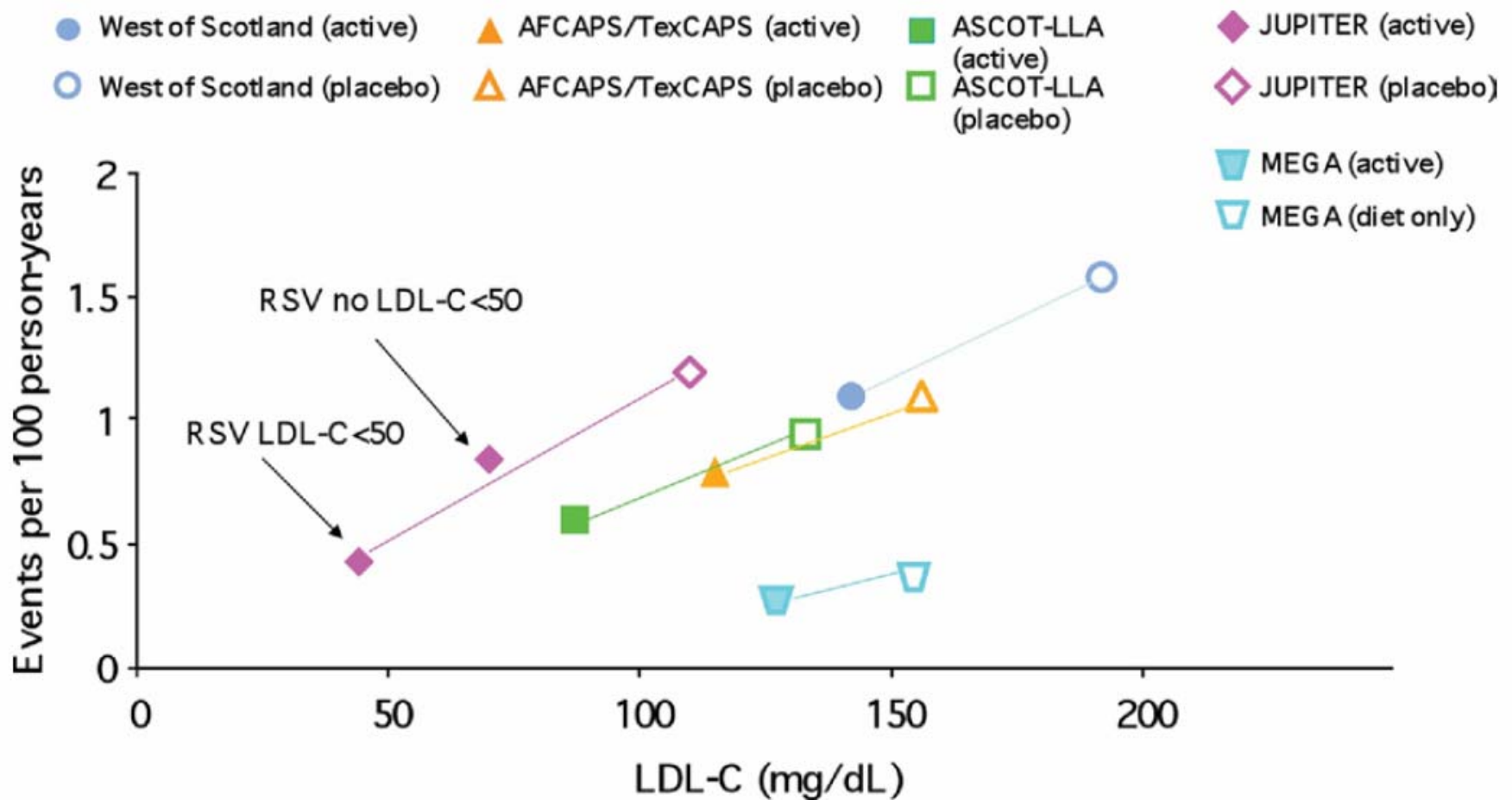
**Long-Term Pravastatin Intervention in Primary Prevention (LIPID): NEJM '98**

9014 pacientes con Angina previos

Colesterol Total 175-214 mg/dL

Pravastatina 40 mg vs placebo durante 6.1 años

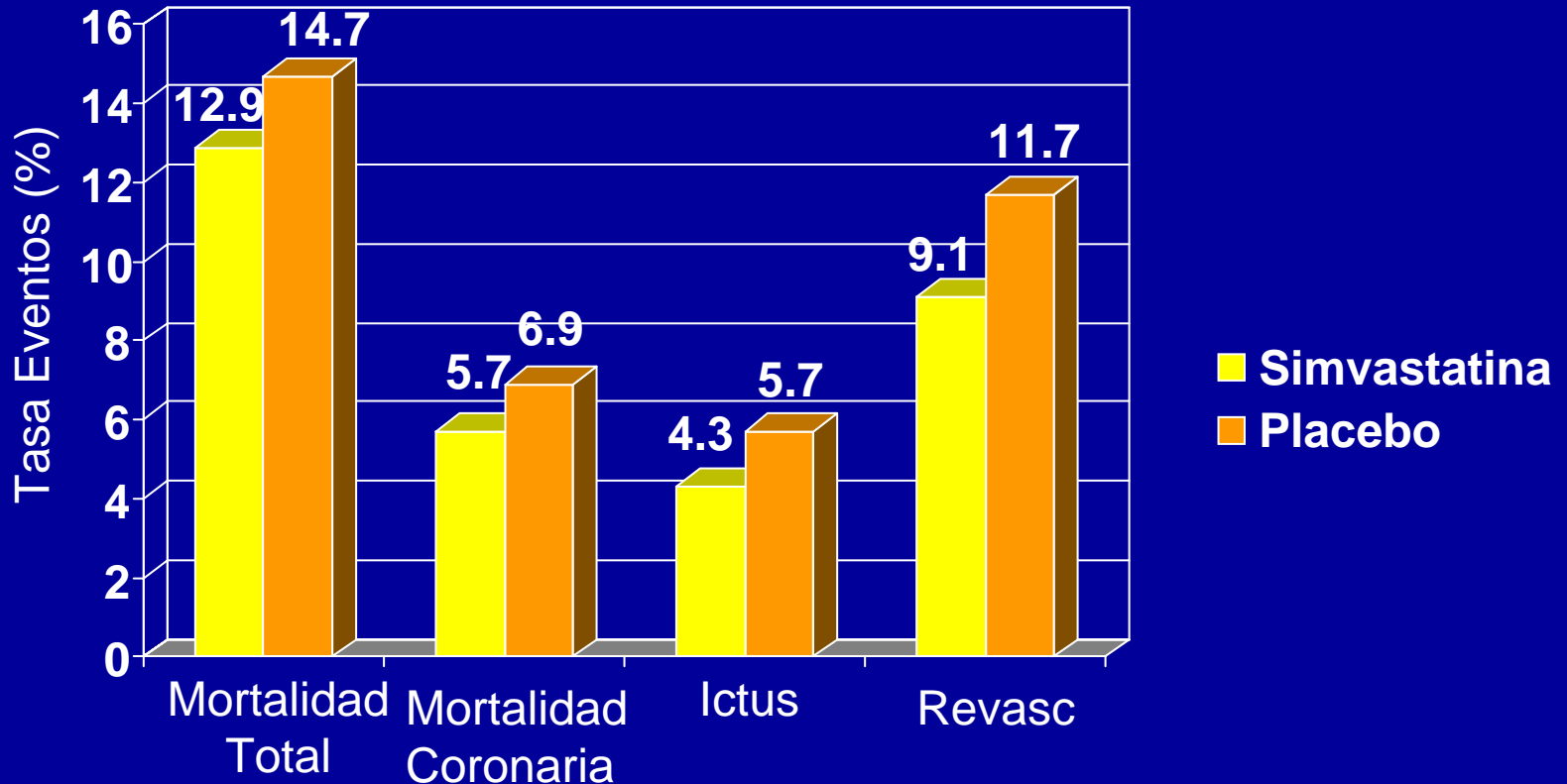
# C-LDL y ECV al año de seguimiento: Estudios de Prevención Primaria





# The Heart Protection Study

Heart Protection Study Collaborative Group. *The Lancet*. 2002;360:7–22.



**RRR = 13%**

**RRR = 18%**

**RRR = 25%**

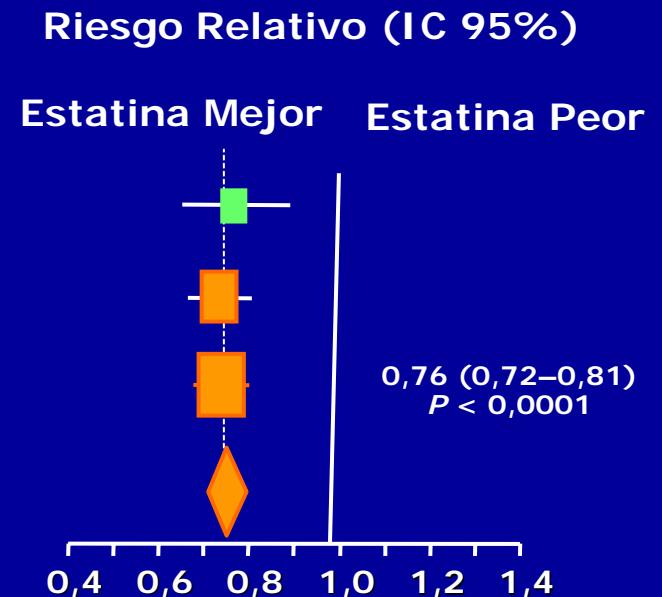
**RRR = 24%**

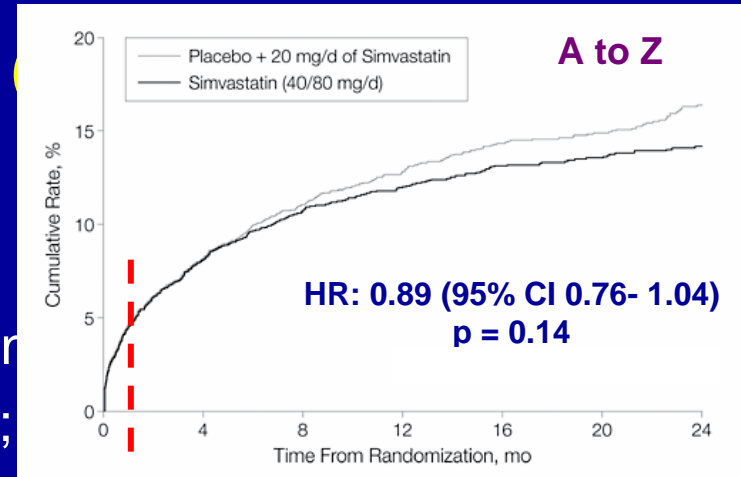
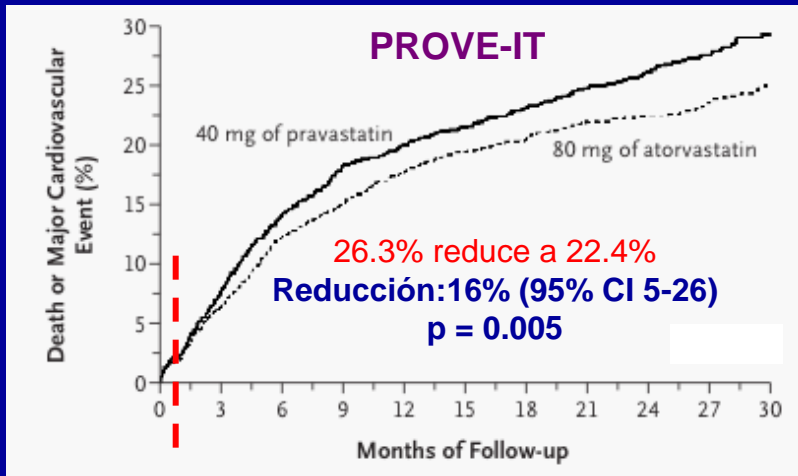
**Todas las reducciones de riesgo fueron significativas**

# Estudio HPS: Reducción del Riesgo *independiente* del c-LDL basal

20.536 pacientes de alto riesgo (enf. coronaria y/o cerebrovascular y/o vascular periférica) o diabetes. Simvastatina 40 mg vs. placebo. Seguimiento 5 años

C-LDL basal (mg/dL)	Estatina (n=10.269)	Placebo (n=10.267)
< 100	282 (16,4%)	358 (21,0%)
100–129	668 (18,9%)	871 (24,7%)
≥ 130	1083 (21,6%)	1356 (26,9%)
<b>Todos los Ptes</b>	<b>2033 (19,8%)</b>	<b>2585 (25,2%)</b>





– Atorvastatina 80 mg vs placebo durante 16 semanas

- **PROVE-IT** – NEJM 2004

- 4162 pacientes con SCA no invadidos

- Colesterol Total < 240 mg/dL (no Rx) / 200 mg/dL (Rx)

- Atorvastatina 80 mg vs placebo durante 2 años

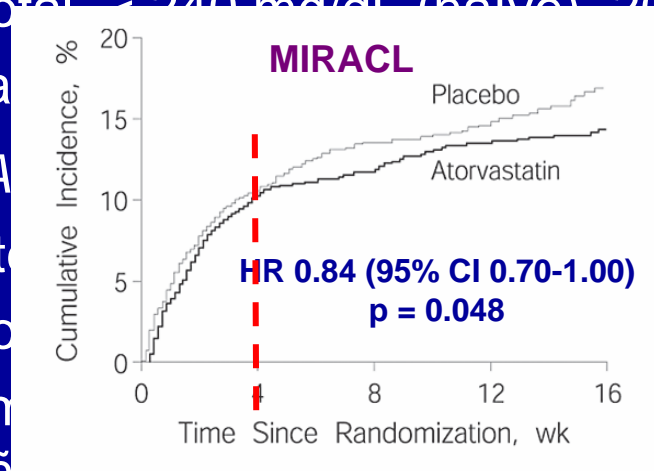
- **A to Z** – JAMA

- 4497 pacientes

- Colesterol Total

- Simva 40 (1m)

- durante 2 años



MI

inferior

(cases)/Simva 20 mg

# C-LDL es el Objetivo Primario

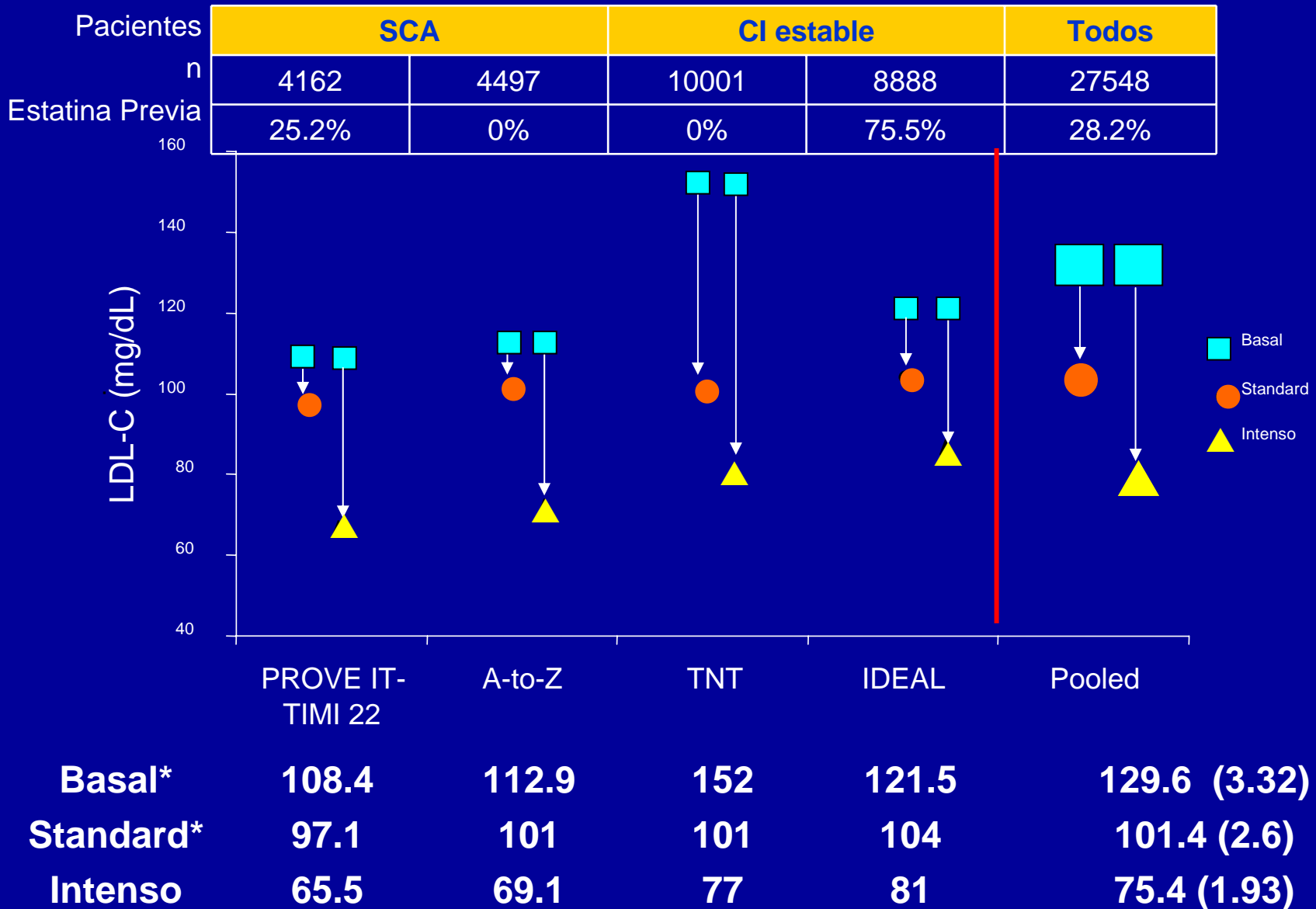
Categoría de Riesgo	Publicación	Objetivo de c-LDL (mg/dL)	Nivel de c-LDL en el cual considerar terapia hipolipemiante (mg/dL)
EC* o Riesgo Coronario Equivalente (riesgo a 10 años > 20%)	ATP III	<100	≥130 (100–129: medicación opcional)
	Actualización	<100 (Objetivo Opcional: <70)	≥100: iniciar medicación 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: hipolipemiante opcional)
	Actualización	No Cambios	No Cambios

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

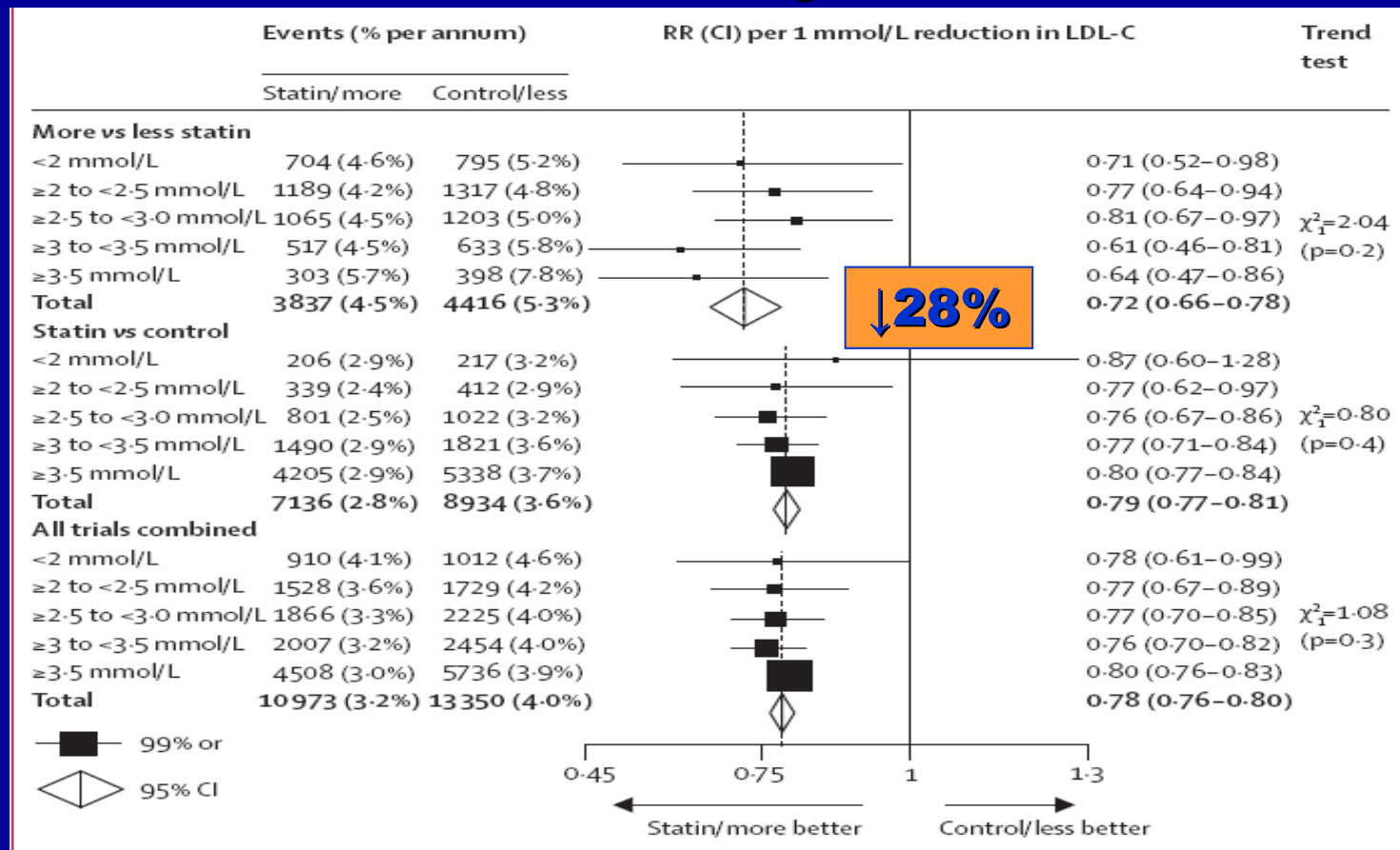
Tomado de Grundy SM, et al. Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third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



# Meta-Análisis TTO intenso con estatinas: Cuanto más bajo C-LDL MENOR Riesgo



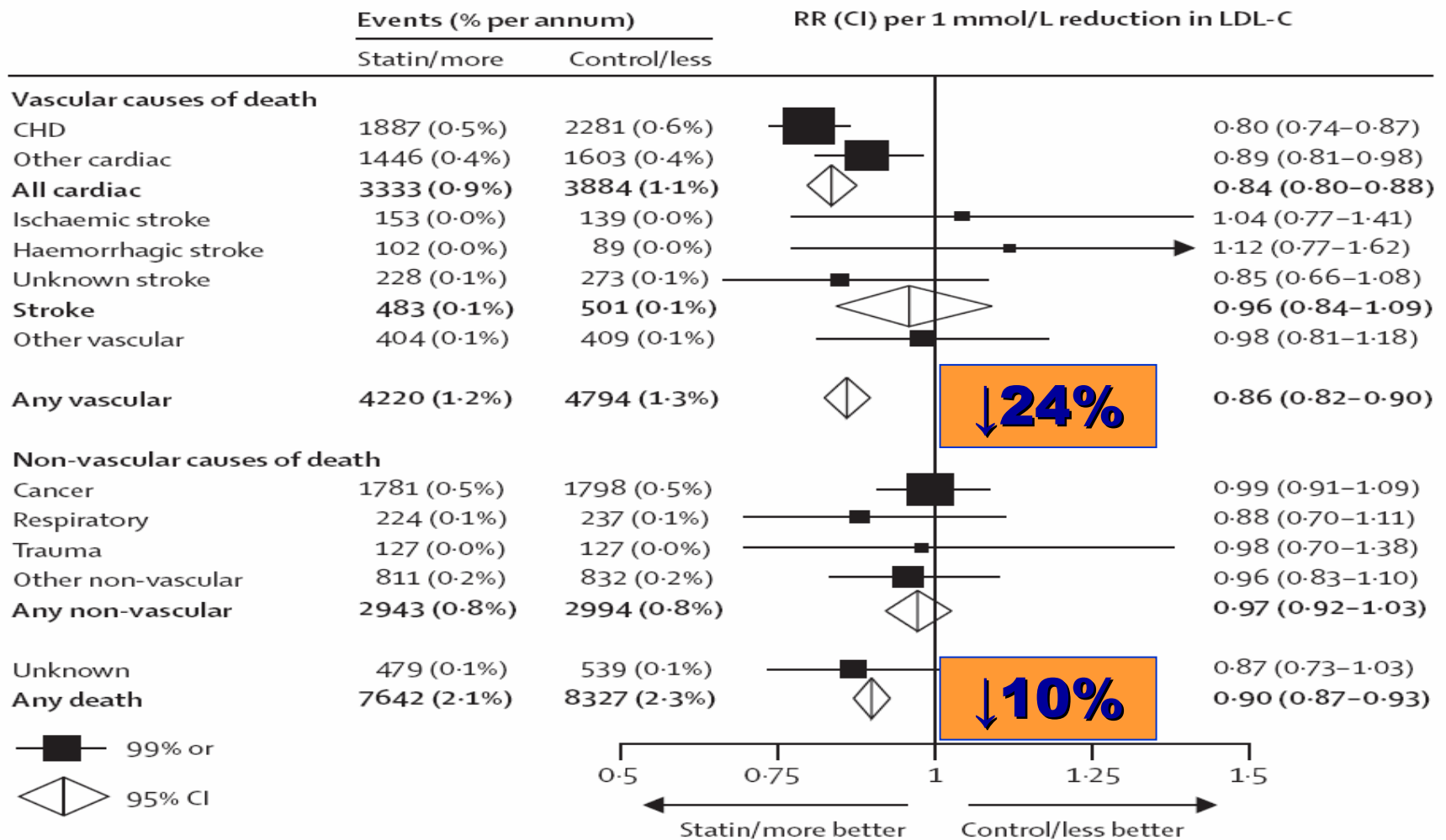
# A mayor Intensidad del Tratamiento: Mayor Beneficio



**Figure 4: Effects on major vascular events per 1.0 mmol/L reduction in LDL cholesterol, by baseline LDL cholesterol concentration on the less intensive or control regimen**

Rate ratios (RRs) are plotted for each comparison of first event rates between treatment groups, and are weighted per 1.0 mmol/L LDL cholesterol (LDL-C) difference at 1 year. Analyses were done with trial-specific and subgroup-specific LDL weights for each baseline LDL cholesterol category. Missing data are not plotted. RRs are shown with horizontal lines denoting 99% CIs or with open diamonds showing 95% CIs.

# Mortalidad por cada ↓ 40 mg C- LDL



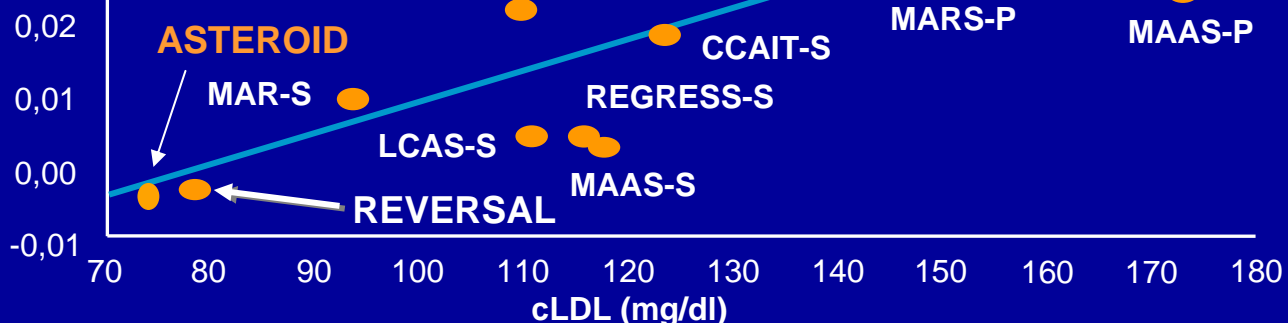
## Prevención Primaria

## Prevención Secundaria

$y = 0,0599x - 3.3952$   
 $R^2 = 0,9305$   
 $P < 0,0019$

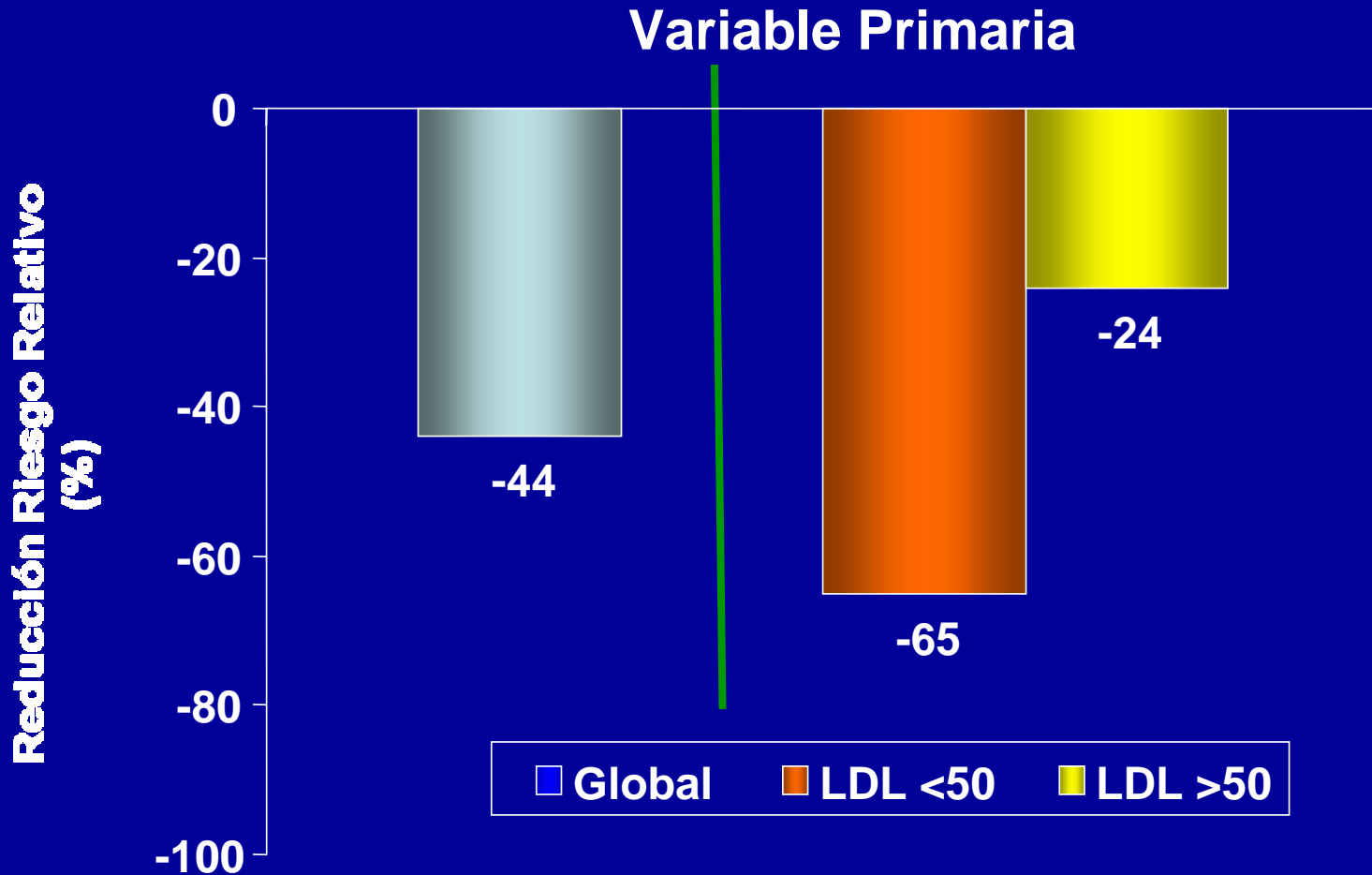
$y = 0,1629x - 4,6776$   
 $R^2 = 0,9029$   
 $P < 0,0001$

**LDL: MEJOR CUANTO MÁS BAJO**





# Mayor beneficio con LDL muy bajo (<50) Estudio JUPITER



*Hsia J et al. J Am Coll Cardiol 2011;57:1666-75*

# Con C-HDL BAJO: C-HDL y apo A1 pierden su poder predictivo

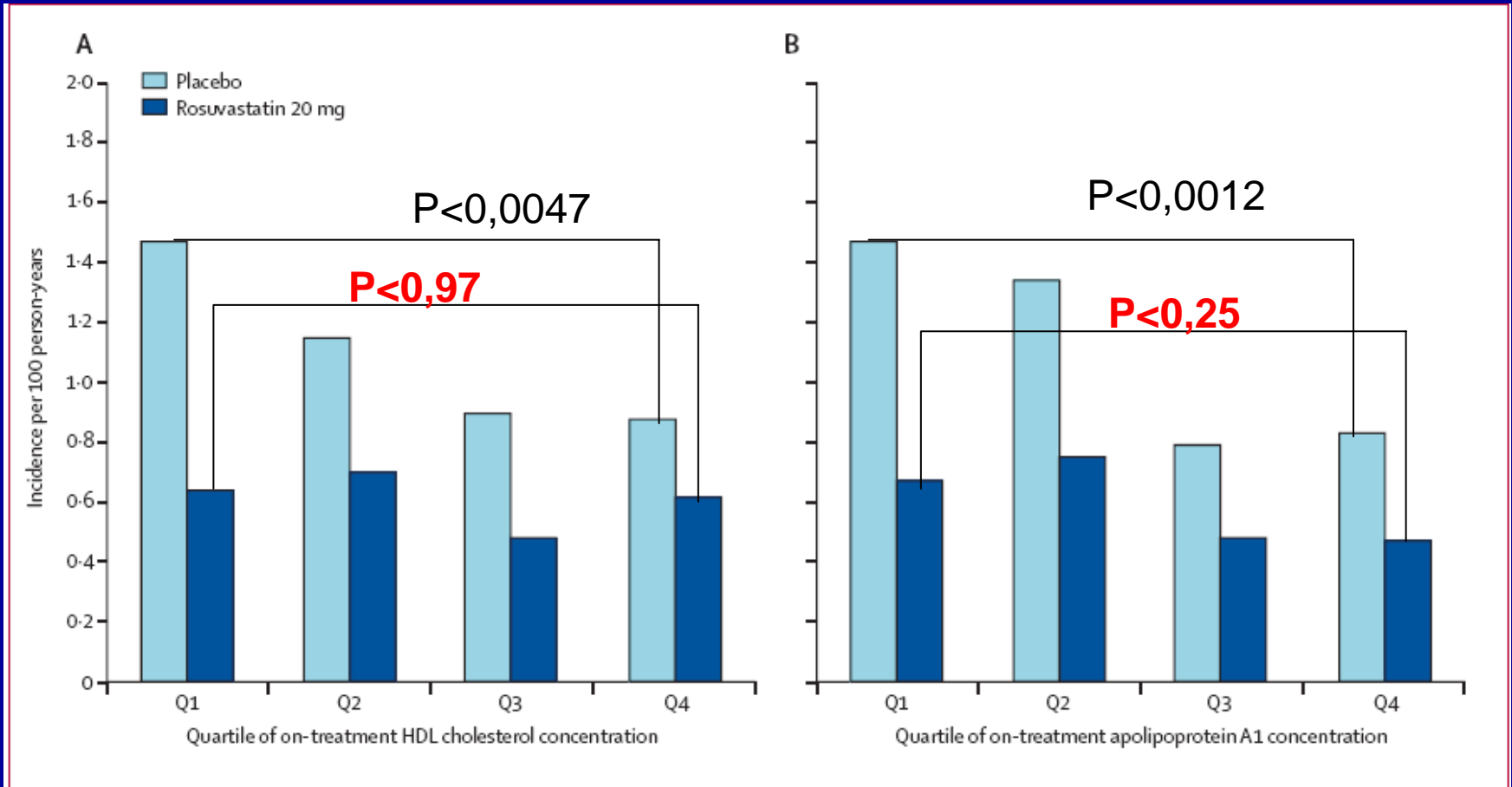


Figure: Incidence rates per 100 person years of exposure for the JUPITER primary endpoint according to on-treatment concentrations of HDL cholesterol (A) and on-treatment concentrations of apolipoprotein A1 (B)

# ¿Cuál es la cifra normal del Colesterol?

- En poblaciones occidentales los sujetos con medias de **colesterol TOTAL de 150 mg/dl** tiene una mayor esperanza de vida a largo plazo
- La menor mortalidad en MRFIF se asoció a varones con cifras de **colesterol TOTAL de 122 mg/dl**

**CT: ¿100-150 mg/dL?**

**LDL: ¿<70 mg/dL?**

# pero, C-LDL No es TODO el Colesterol Aterogéno

Lipoproteínas **Aterogénicas** No-HDL;  
Contienen Apo B100

*VLDL*

## Very low-density lipoprotein

- Origen hepático
- TG >> CE
- Transporta lípidos del hígado a periferia

*IDL*

## Intermediate-density lipoprotein

- Deriva de la pérdida de TG en VLDL
- También conocida como partículas intermedias

*LDL*

## Low-density lipoprotein

- Procede de la pérdida de TG por IDL
- CE >> TG

*Lp(a)*

## Lipoproteína (a)

- Formada por la adición de apo (a) a LDL
- Muy aterógena

*HDL*

## High-density lipoprotein

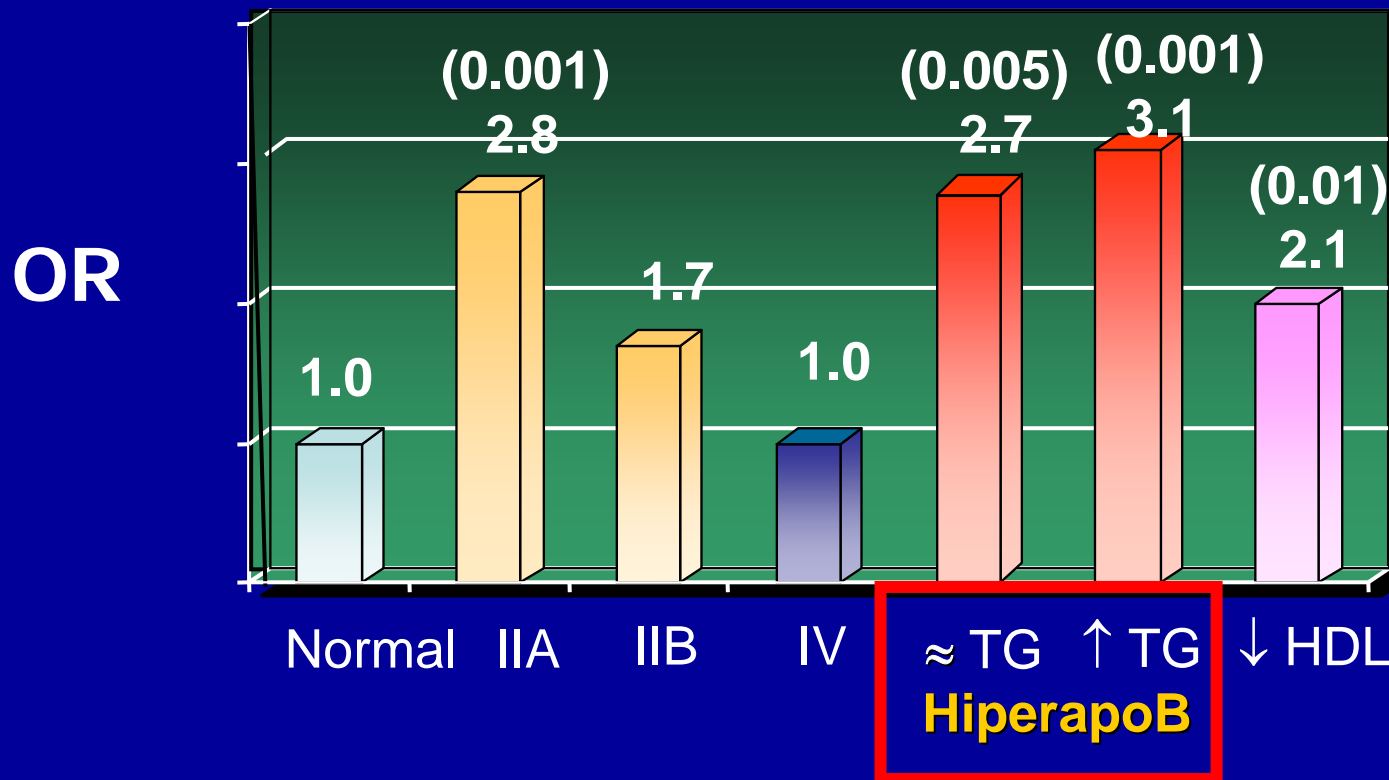
- Reduce colesterol en los tejidos periféricos

# Apo B predice mejor los Eventos Vasculares que C-LDL

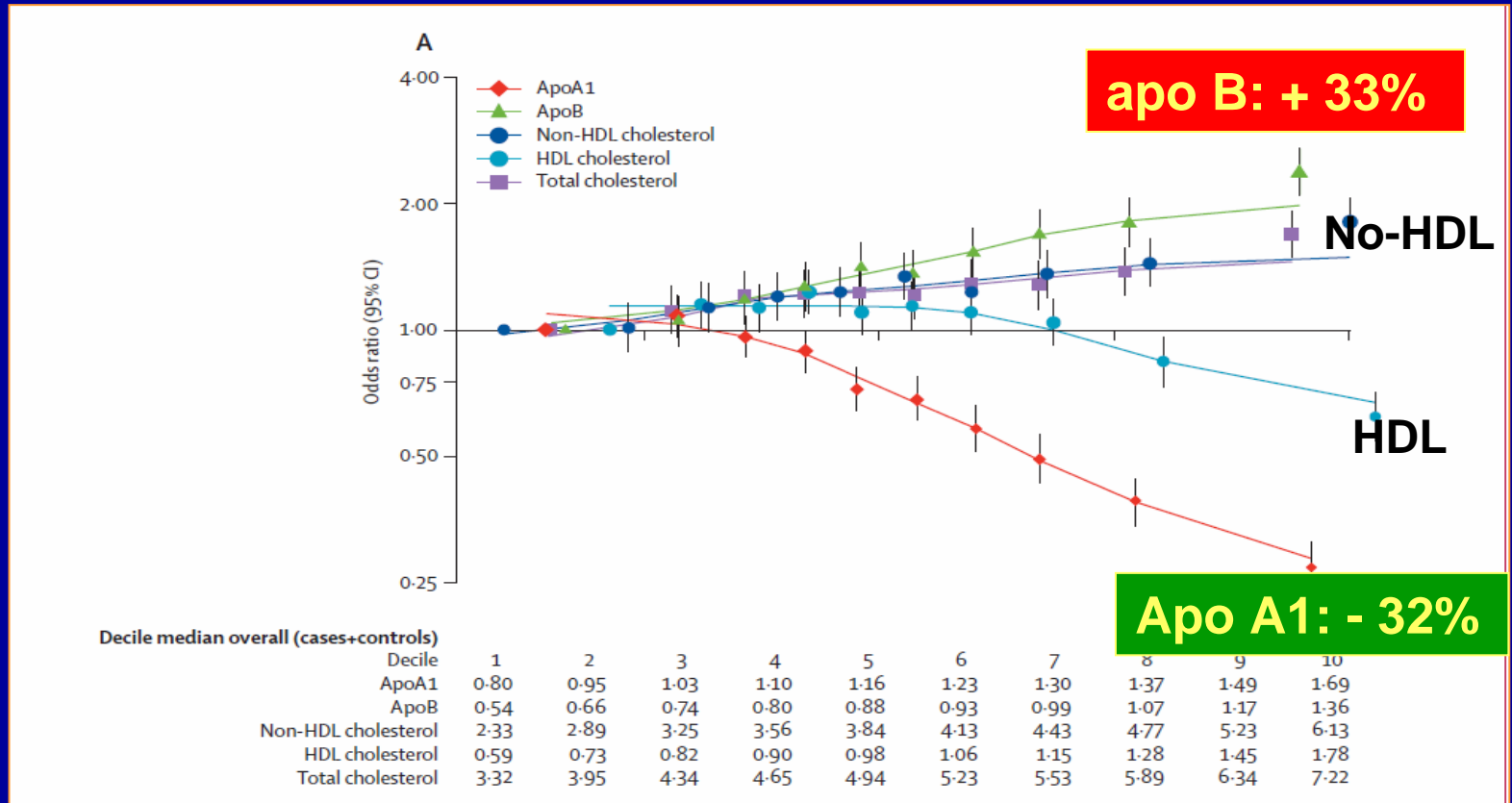
- Estudios Observacionales
  - Quebec Cardiovascular Study
  - LIPID (placebo)
  - AMORIS
- Estudios de Intervención
  - AFCAPS/TexCAPS (lovastatina)
  - LIPID (pravastatina)
  - IDEAL (simvastatina, atorvastatina)
  - TNT (atorvastatina)

# Odds Ratios para CI: Fenotipos de Lípidos y Lipoproteínas

Ajustados por edad, tabaco, alcohol, sexo , TA y fármacos



# RR de IAM y Lipoproteínas: Estudio INTERHEART

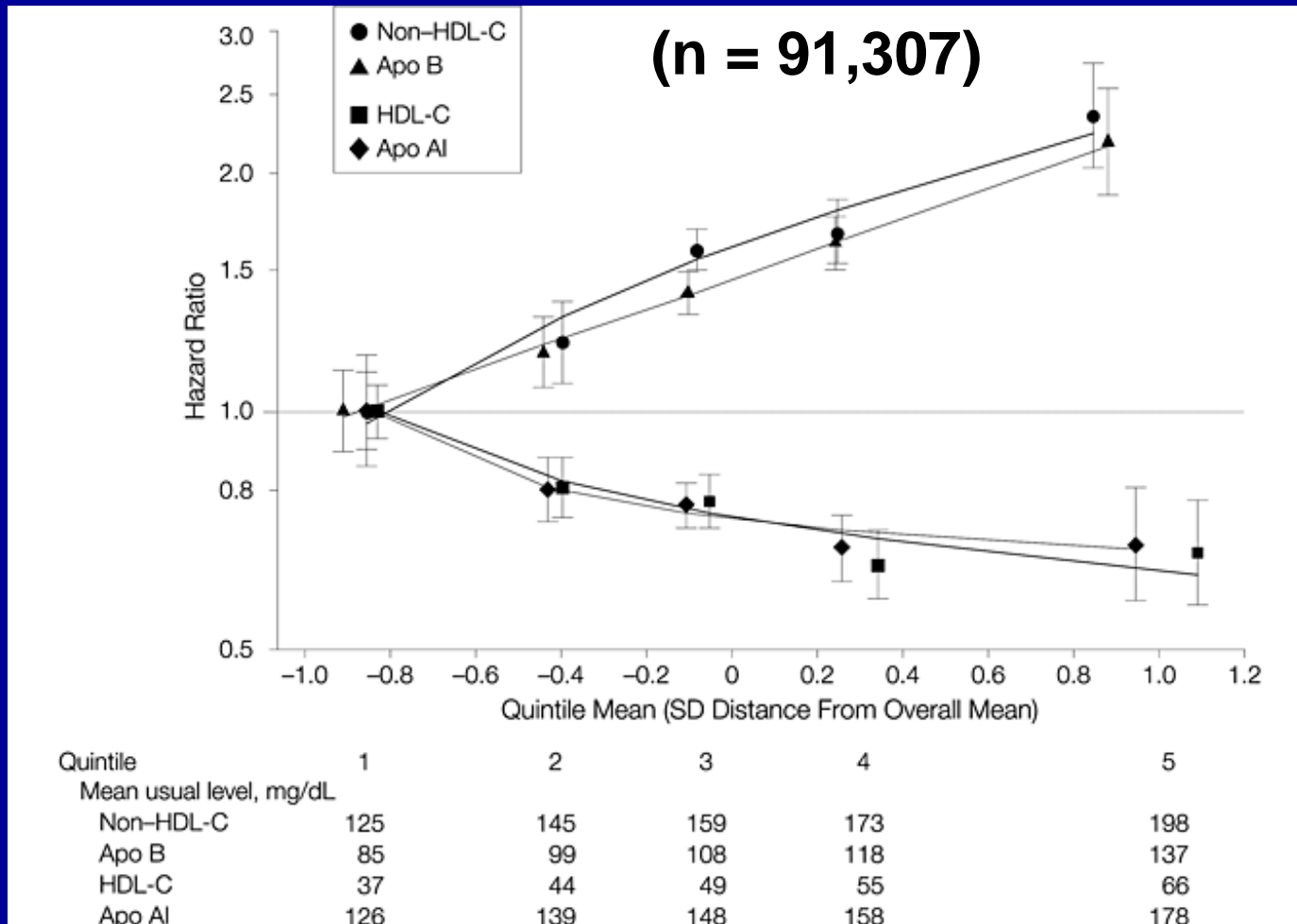




# Lípidos, Apolipoproteínas y Riesgo CV: The Emerging Risk Factors Collaboration

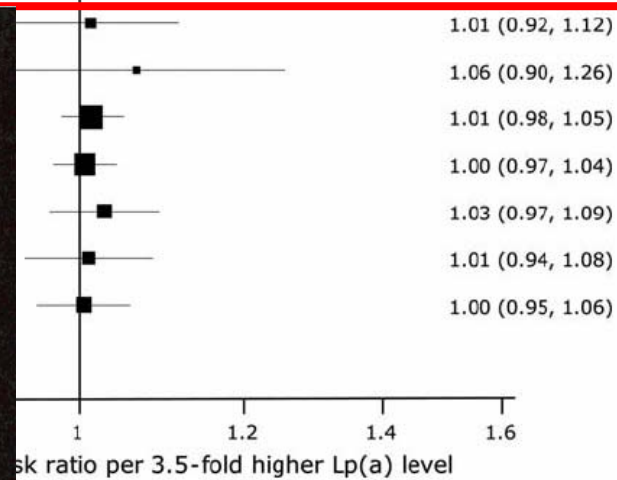
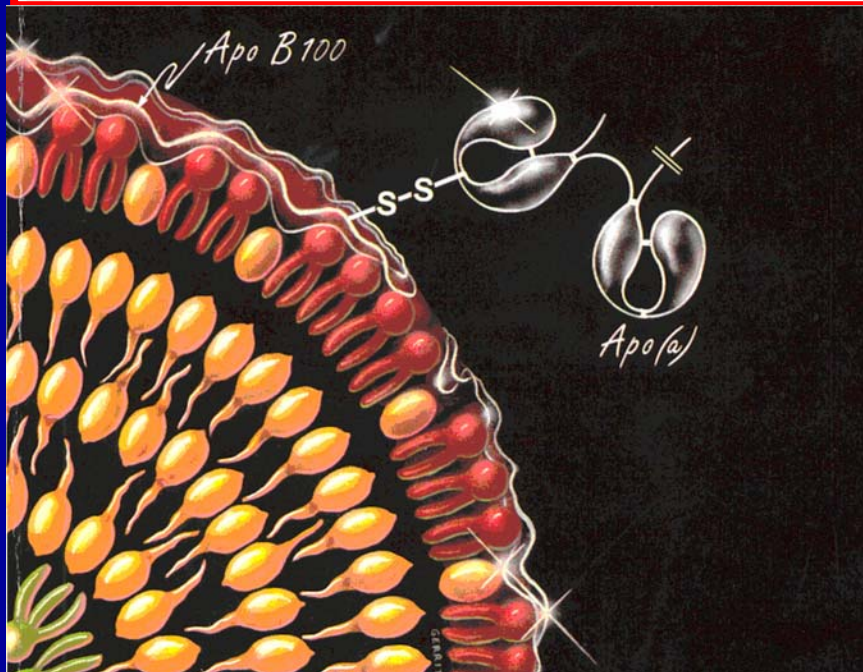
- 302,430 personas sin ECVD de 68 estudios prospectivos prolongados
  - Mayoría de Europa y Norte América
- 2.79 millones persona-años de seguimiento
  - 8857 IM no fatales
  - 3928 Muertes por CI
  - 2534 Ictus Isquémicos
  - 513 Ictus Hemorrágicos
  - 2536 Ictus no clasificados

# Riesgo de CI basado en Lípidos y Apolipoproteínas



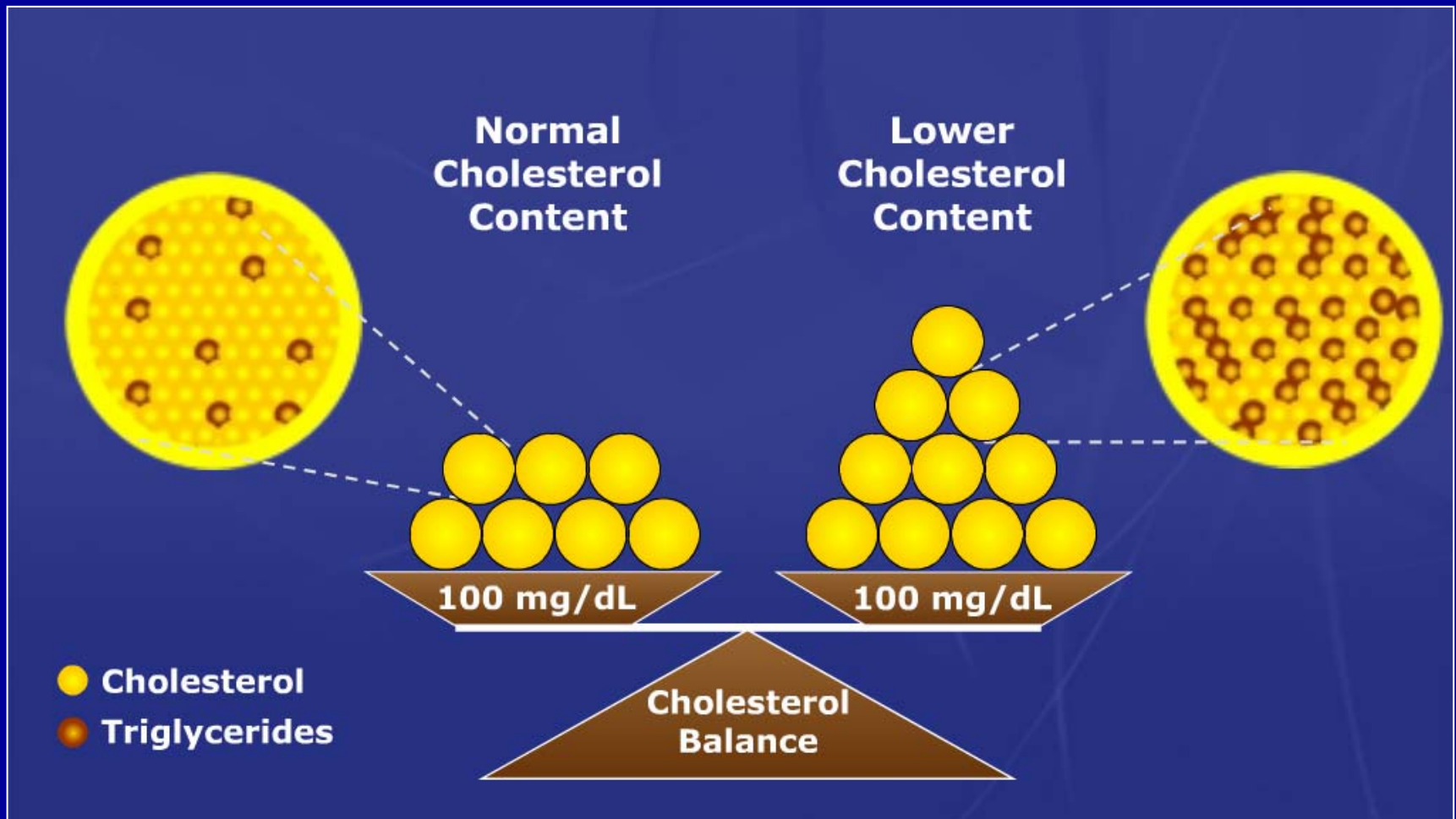
# Lp(a) y Riesgo Vascular

Endpoint	No. of studies	No. of individuals	No of cases	RR (95% CI)
Non-fatal MI and coronary death	30	106645	8362	1.13 (1.09, 1.18)
<i>Coronary death<sup>a</sup></i>	24	72683	2159	1.14 (1.07, 1.22)
<i>Non-fatal MI<sup>a</sup></i>	26	102221	6045	1.12 (1.07, 1.18)
Ischaemic stroke	13	69539	1684	1.10 (1.02, 1.18)

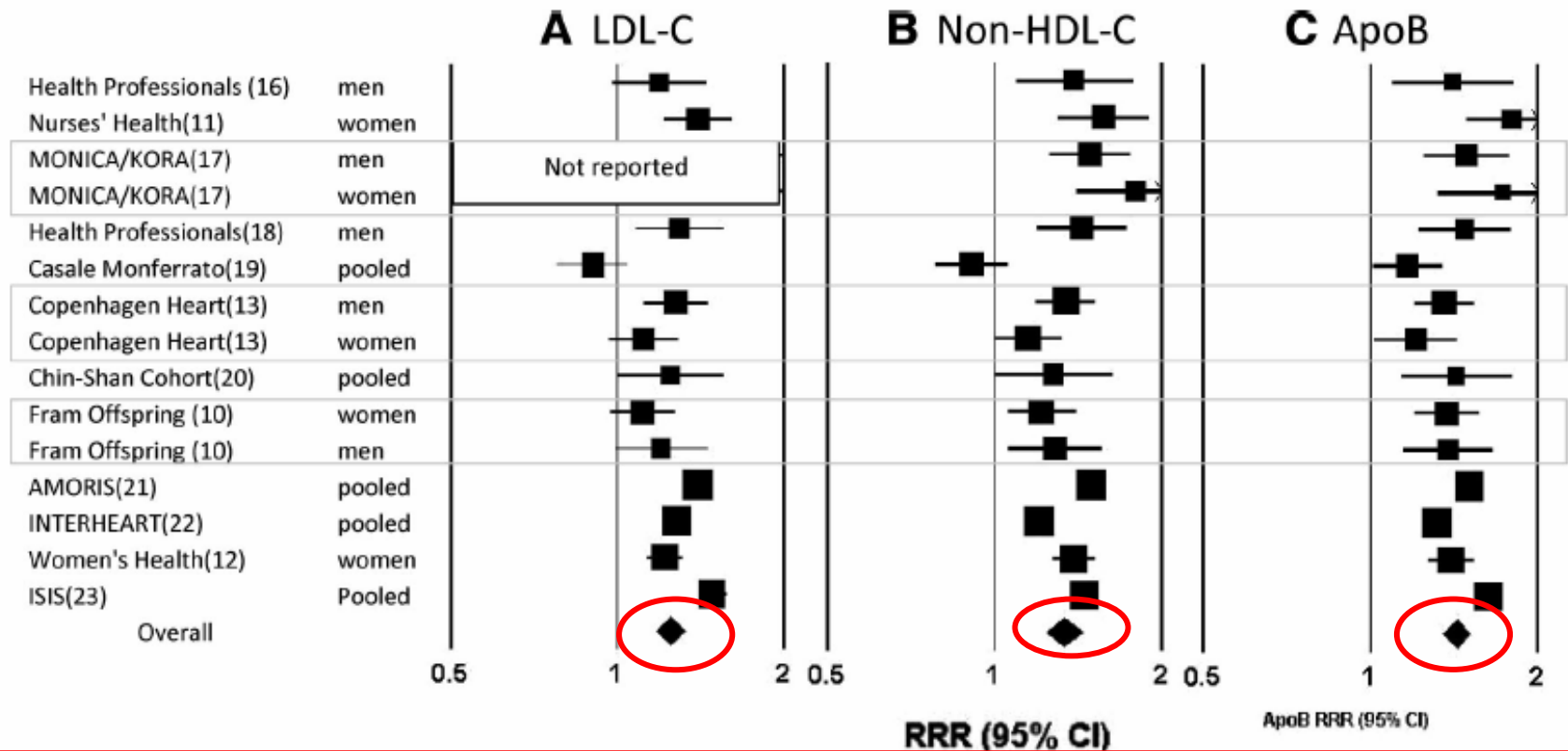


(i.e. 1 SD) higher than usual lipoprotein(a) levels adjusted for the total number of coronary heart disease outcomes because RR, relative risk; CI, confidence interval. Modified from The

# No es lo mismo C-LDL que apo B



# Metaanálisis del Valor Predictivo de: LDL vs. C-No-HDL vs. Apo B



# Utilidad comparada: C-LDL, C-No-HDL y apoB

	LDL-C	Non-HDL-C	ApoB
<b>Performance</b>			
Relevance to emerging population		X	X
Assesses residual cardiometabolic risk		X	X
Off-treatment CVD risk prediction	X	XX	XX
On-treatment CVD risk prediction		XX	XX
Subclinical CVD prediction		XX	X
Treatment reduces risk	X	XX	XX
Additional risk reclassification		X	X
<b>Ease of use</b>			
Independent of prandial state		X	X
Independent of triglyceride level		X	X
Familiar conceptual framework	X	X	
Well-defined treatment targets	X	X	
Well-defined intervention effects	X	X	
Can safely meet recommended goals	X	X	
<b>Practical limitations</b>			
Routine in-hospital testing	X	X	
Additional direct cost			XX
Delayed time-to-result			XX

# Consenso ADA y ACC para el Tratamiento de la Dislipemia

## OBJETIVOS Tx.

C-LDL

C-no-HDL

ApoB

LDL-P

### MUY ALTO RIESGO

- ECV conocida o
- RCM  $\geq 1$  FRs CV

< 70

< 100

< 80

< 1000

### RIESGO ELEVADO

- No RCM o ECV  
+  $\geq 2$  FRs CV
- RCM sin otros  
FRsCV

< 100

< 130

< 90

< 1300



# ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818

**Table 6** Recommendations for lipid analyses for characterization of dyslipidaemias before treatment

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
LDL-C is recommended to be used as the primary lipid analysis.	I	C
TG adds information to risk and is indicated for diagnosis and choice of treatment.	I	C
HDL-C is recommended to be analysed before initiation of treatment.	I	C
Non-HDL-C should be recommended for further characterization of combined hyperlipidaemias and dyslipidaemia in diabetes, the MetS or CKD.	IIa	C
Apo B should be recommended for further characterization of combined hyperlipidaemias and dyslipidaemia in diabetes, the MetS or CKD.	IIa	C
Lp(a) should be recommended in selected cases at high risk and in subjects with a family history of premature CVD.	IIa	C
TC may be considered but is usually not enough for the characterization of dyslipidaemia before initiation of treatment.	IIb	C

**Table 7** Recommendations for lipid analyses as treatment target in the prevention of CVD

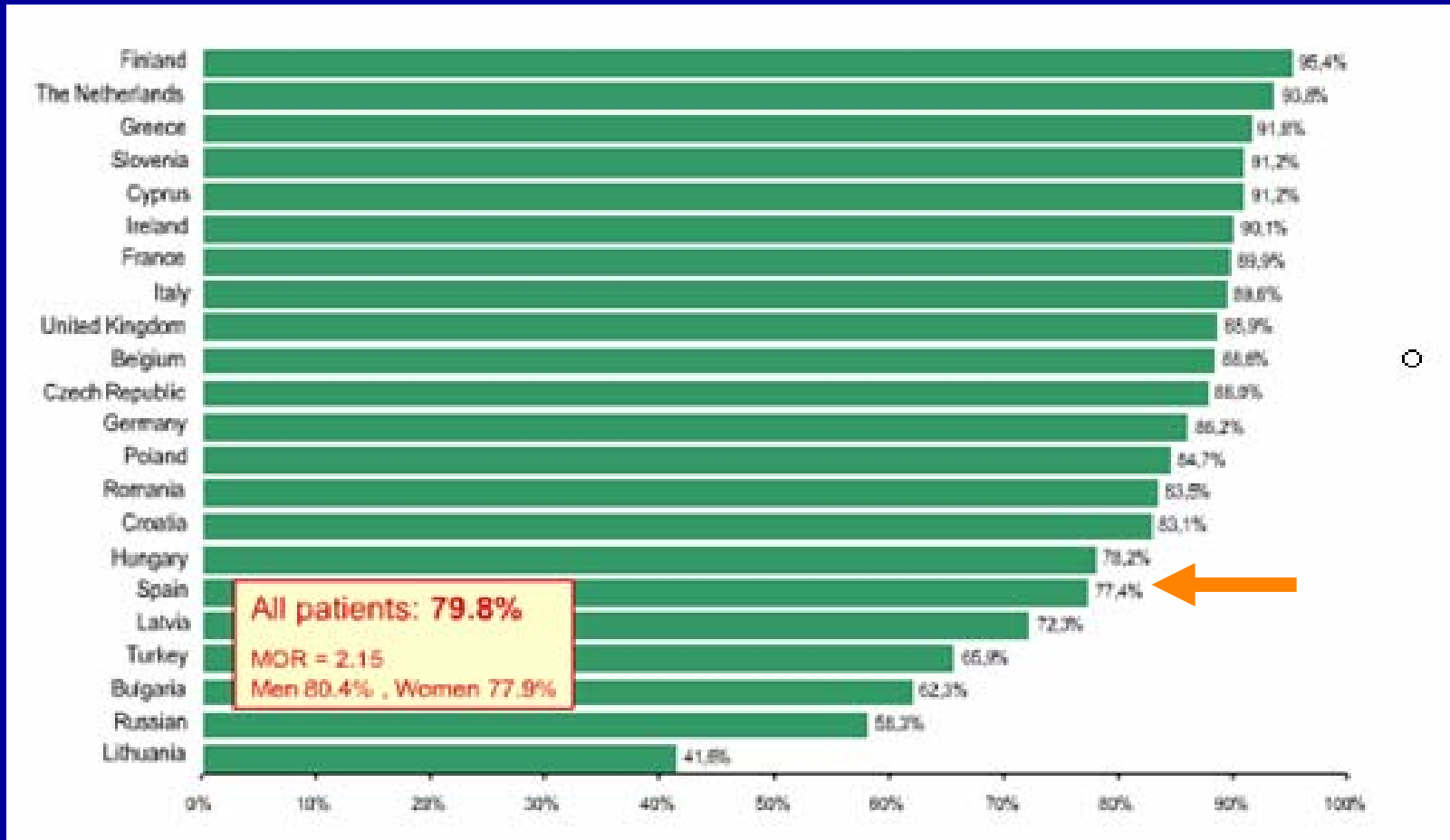
Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
LDL-C is recommended as target for treatment.	I	A	15, 16, 17
TC should be considered as treatment target if other analyses are not available.	IIa	A	5, 15
TG should be analysed during the treatment of dyslipidaemias with high TG levels.	IIa	B	52
Non-HDL-C should be considered as a secondary target in combined hyperlipidaemias, diabetes, the MetS or CKD.	IIa	B	48
Apo B should be considered as a secondary treatment target.	IIa	B	48, 53
HDL-C is not recommended as a target for treatment.	III	C	-
The ratios apo B/apo A I and non-HDL-C/HDL-C are not recommended as targets for treatment.	III	C	-

# Objetivos terapéuticos cLDL

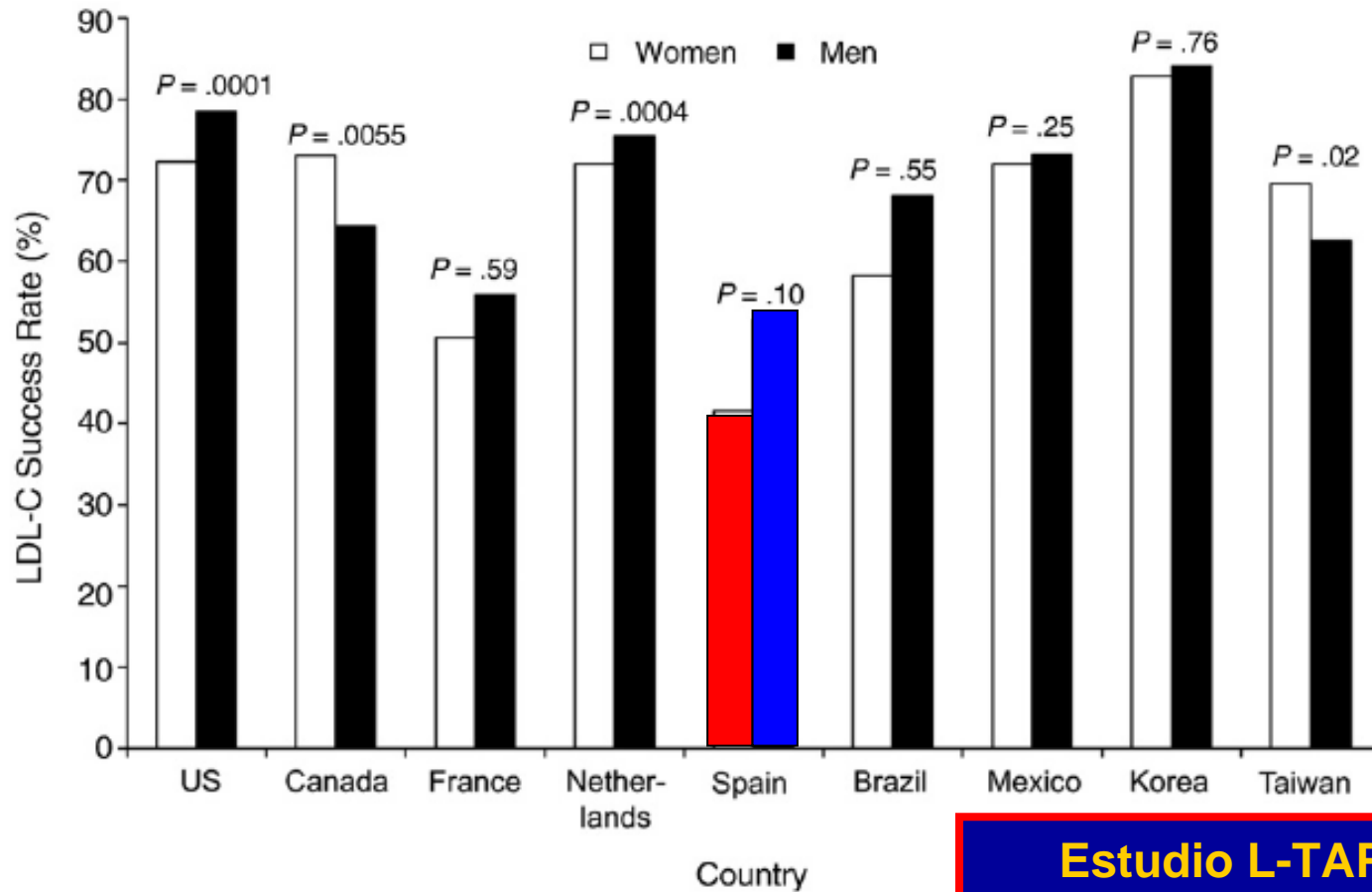
Pacientes	Objetivo LDL	Clase	Nivel
Pacientes con riesgo "muy alto"	$\leq 70$ mg/dl y/o $\downarrow$ cLDL $\geq 50\%$ cuando no pueda alcanzarse el objetivo	I	A
Pacientes con riesgo "alto"	$\leq 100$ mg/dl	Ila	A
Pacientes de riesgo "moderado"	$\leq 115$ mg/dl	Ila	C

# Utilización de hipolipemiantes

## EUROASPIRE III



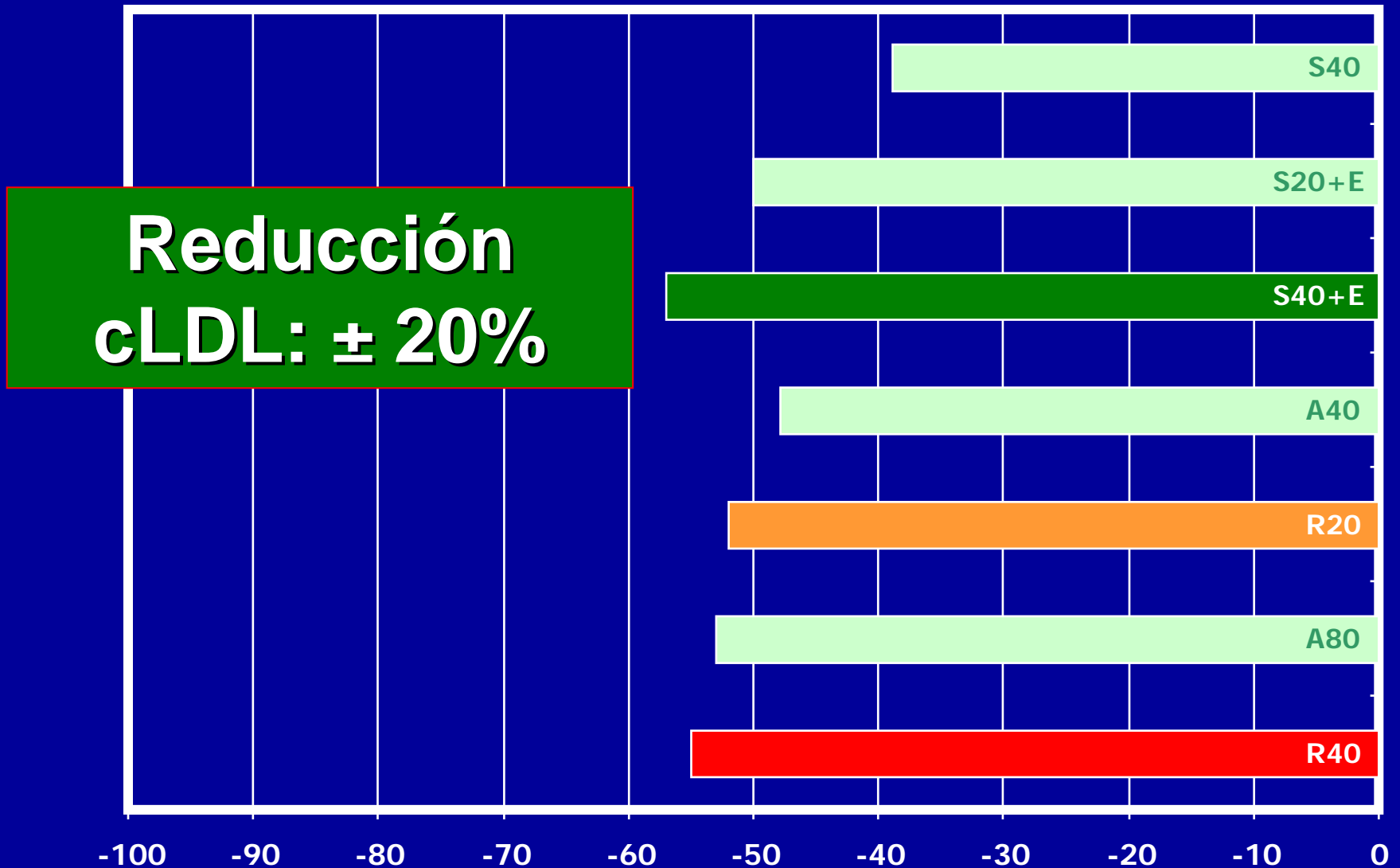
# Pacientes en Objetivo de C-LDL



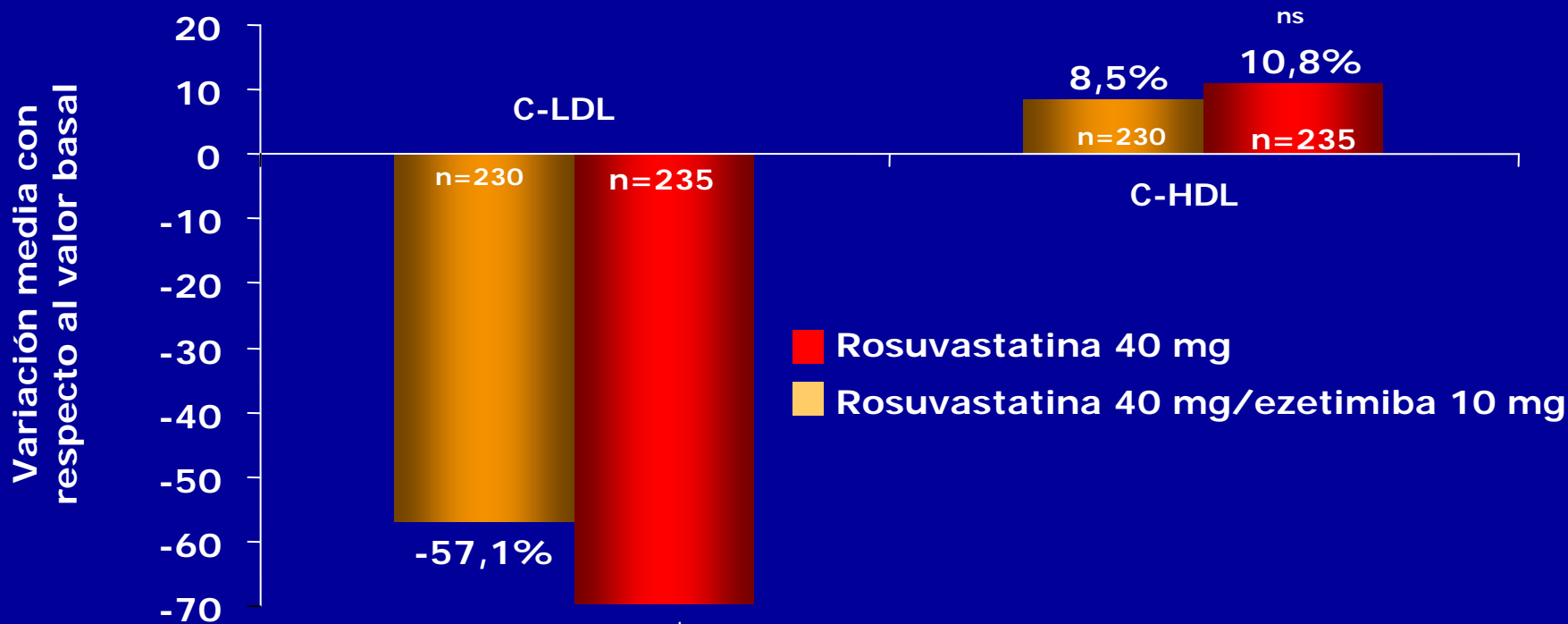
Percentage of LDL-C success rate by country.

# EZETIMIBA + SIMVA VERSUS MONOTERAPIA

VYVA Study. Ballantyne. AHJ 2005;149:464-473



# Rosuvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg demostró una reducción del C-LDL del 70%



Estudio en 469 pacientes  $\geq 18$  años, con Hipercolesterolemia y EC o riesgo equivalente a EC

# Los Objetivos Terapéuticos para c-LDL son **ALCANZABLES**

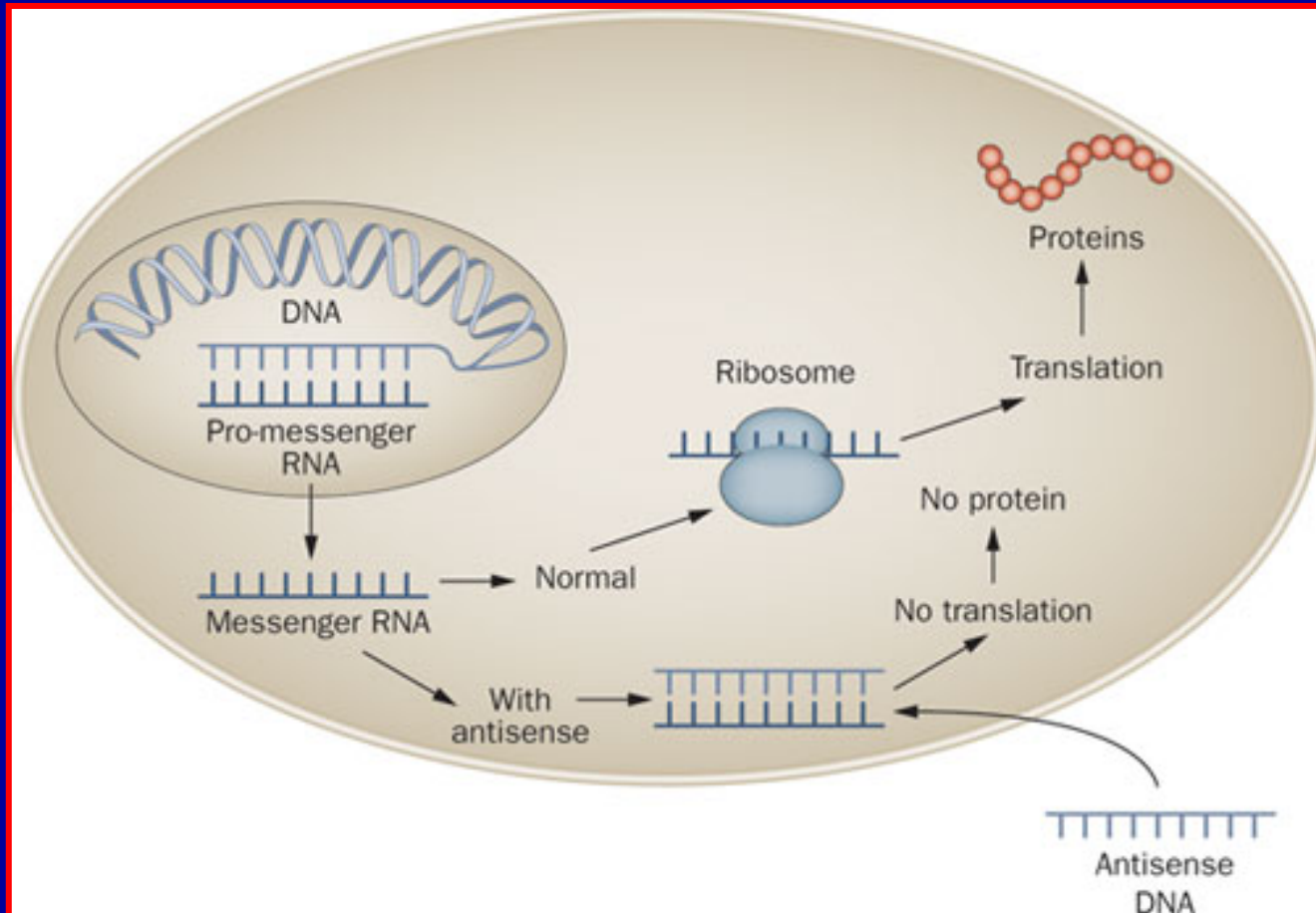




# Nuevas Perspectivas Terapéuticas

- Oligonucleótidos antisentido: **Mipomersen**
- Inhibición MPT: **Lomitapida**
- Inactivación/disminución PCSK9:
  - Anticuerpos
  - Antisentido
  - Si RNAs
- Tiromiméticos: **Eprotirona**
- Inhibición Síntesis Escualeno: **Lapaquistat**  
(suspendido. Tx hepática)

# Los Oligonucleótidos antisentido bloquean la traslación inhibiendo la síntesis de proteína

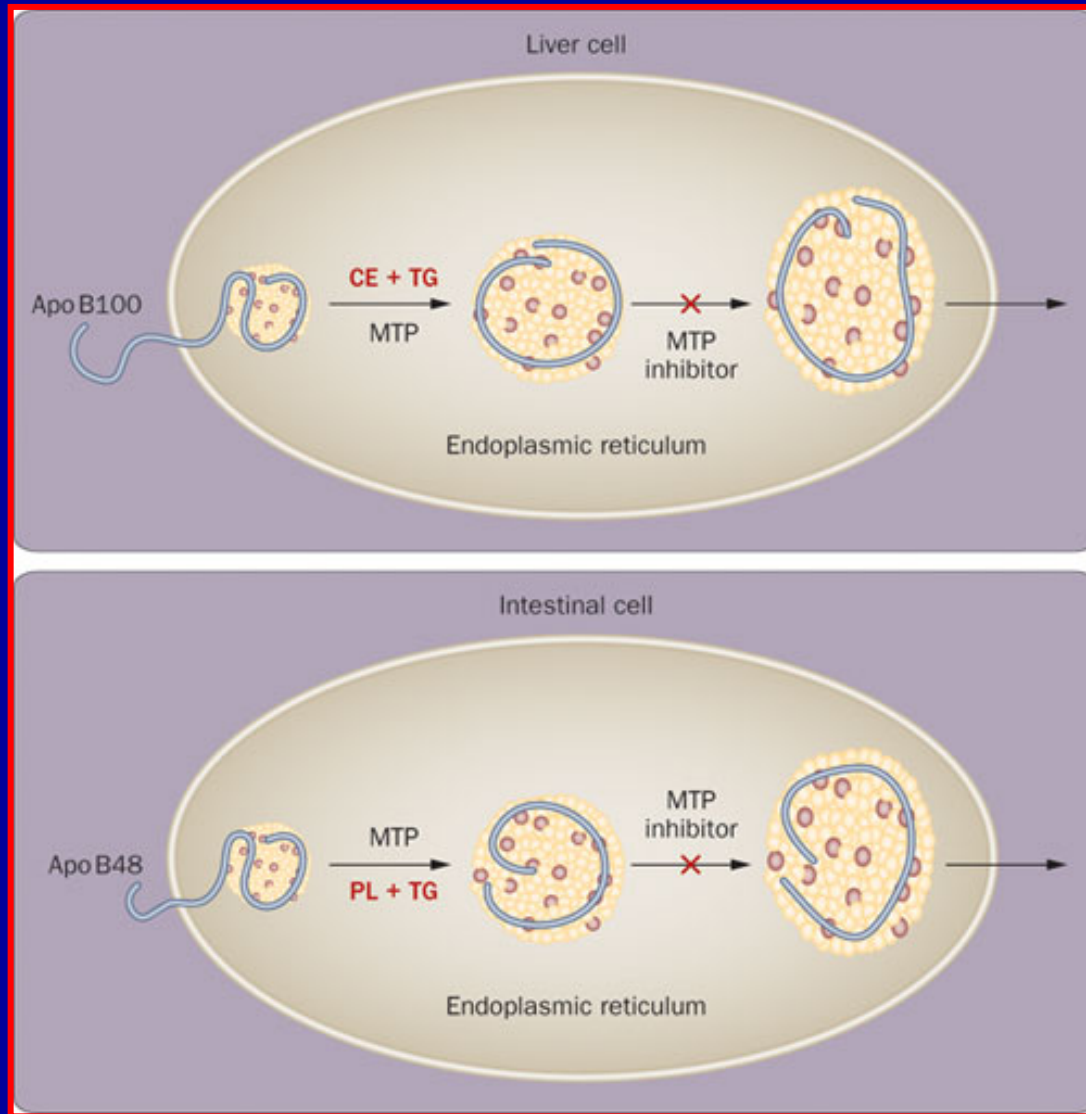


# Cambio en lípidos y apo B con Mipomersen en distintos estudios

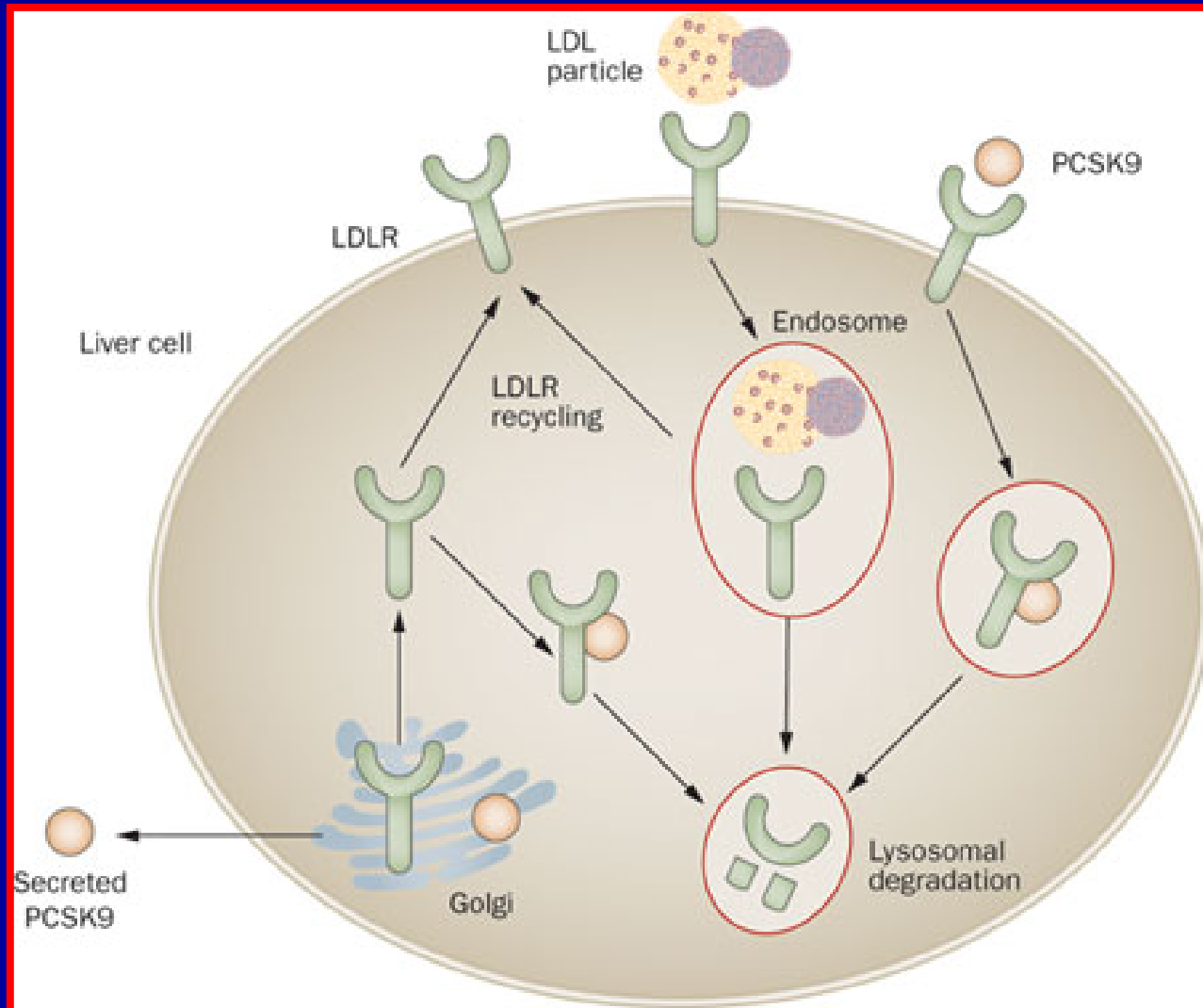
Lipid parameter	Mipomersen 200 mg per week				Mipomersen 300 mg per week	
	Total cholesterol <300 mg/dl <sup>61</sup> (n=8); trial period 4 weeks	Concomitant statin therapy <sup>63</sup> (n=10); trial period 13 weeks	Heterozygous FH <sup>65</sup> (n=11); trial period 6 weeks	Homozygous FH <sup>66</sup> (n=34); trial period 26 weeks	Concomitant statin therapy <sup>63</sup> (n=8); trial period 5 weeks	Heterozygous FH <sup>65</sup> (n=9); trial period 6 weeks
Apo B	-50.2±17.3	-35.7±14.1	-23±19	-26.8% (-32.7 to -20.8)	-54.4±19.2	-33±22
LDL-C	-30.6±15.9	-35.8±16.4	-21±23	-24.7% (-31.6 to -17.7)	-51.8±14.3	-34±18
VLDL-C	NR	-11.0±21.6	-14±28	-17.4% (-37.5 to -3.5)	-27.4±87.5	-6±61
Non-HDL-C	NR	-28.5±17.5	-21±19	-24.5% (-31.2 to -17.8)	-52.0±14.9	-31±20
HDL-C	NR	-1.1±8.5	-1±13	15.1% (3.2 to 27.1)	2.9±17.3	6±11
Total cholesterol	NR	-21.8±12.9	-16±15	-21.2% (-27.4 to -15.0)	-38.5±12.5	-25±17
Triglycerides	NR	-14.6	-23 (-48 to 48)	-17.4% (-36.0 to -4.2)	-40.5	-22 (-62 to 137)
Lp(a)	NR	NR	-17±19	-31.1% (-39.1 to -23.1)	NR	-24±26

Abbreviations: Apo B, apolipoprotein B; FH, familial hypercholesterolemia; HDL-C, HDL cholesterol; LDL-C, LDL cholesterol; Lp(a), lipoprotein (a); NR, not reported; VLDL-C, very-low-density lipoprotein cholesterol.

# Ensamblaje y Secreción de VLDL y Quilomicrones



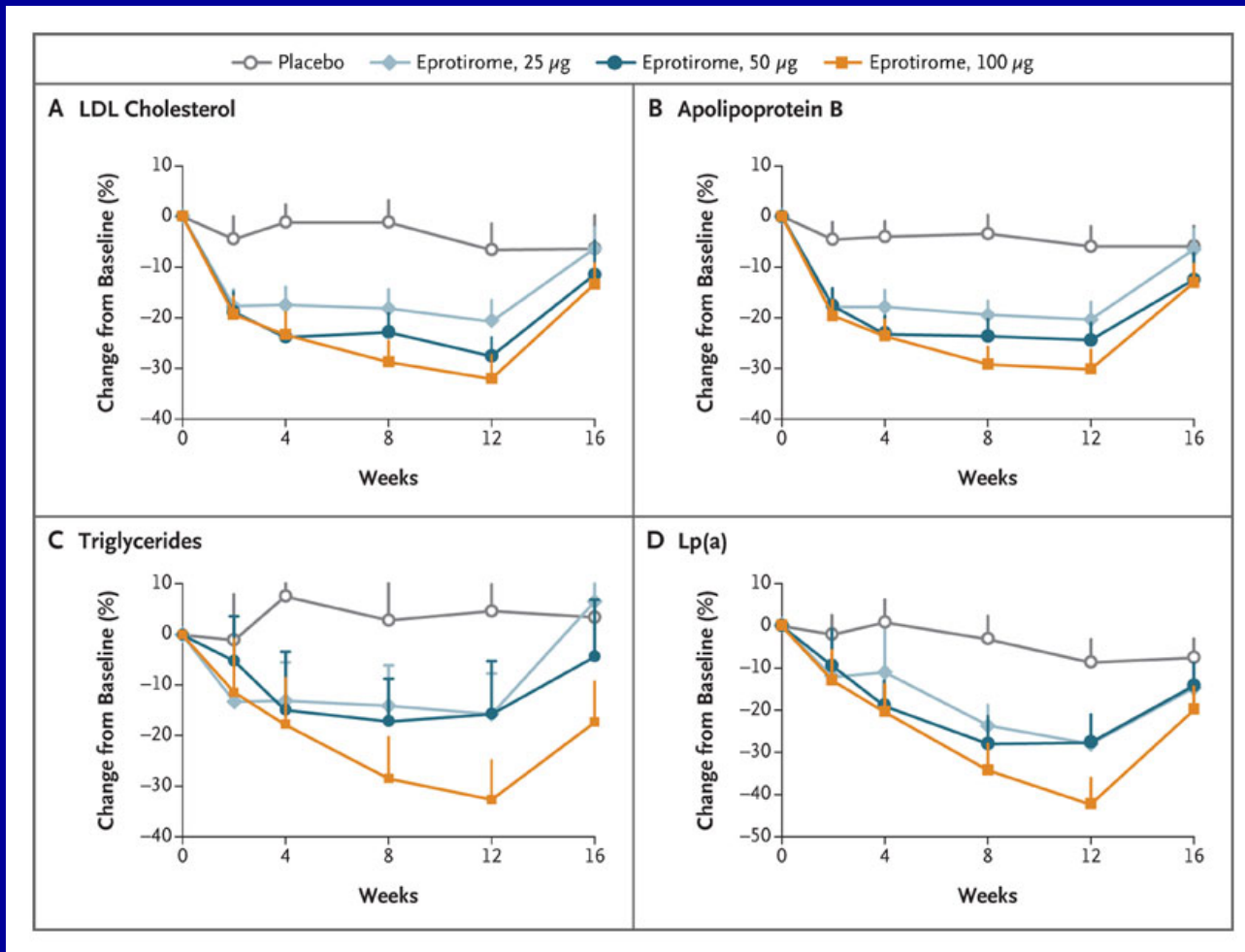
# Mecanismos de acción de PCSK9



# Inhibidores PCSK9 en desarrollo

Company	Name of agent	Stage of development	Comments
<i>Monoclonal antibodies</i>			
Merck <sup>89</sup>	1D05-IgG	In development	Rhesus monkeys; results presented at the 2009 AHA scientific sessions
Sanofi-Aventis–Regeneron <sup>101</sup>	REGN727 IgG	Phase I	Phase I results published online May 2010; LDL decreased 60%
Pfizer–Rinat <sup>102</sup>	RN316 IgG	Phase I	Clinical trial started
Amgen <sup>103</sup>	mAb1-IgG	In development	Cynomolgus monkeys
<i>Antisense oligonucleotides</i>			
Santaris <sup>93</sup>	SPC5001	In development	LNA class ASO
Alnylam <sup>96</sup>	ALN-PCS	In development	Liposomal formula, Cynomolgus monkeys, <i>PNAS</i> August 2008 <sup>91</sup>
BMS–ISIS <sup>104,105</sup>	BMS-844421	Phase I	
<i>Adnectin</i>			
BMS–Adnexus <sup>106</sup>	BMS-962476	Preclinical	
Abbreviations: ASO, antisense oligonucleotide; LNA, locked nucleic acid; <i>PNAS</i> , <i>Proceedings of the National Academy of Sciences</i> .			

# Eprotiroma: Resultados





**Conclusión: ¿C-LDL vs. C-HDL?**

A DÍA de HOY:

**C-LDL**

**¡Mejor C-No-HDL o apo B!**

O debiera ser:

**¿apo B + apo A<sub>1</sub>?**

EN LANZAROTE DICEN  
QUE HAY HUEVOS CON  
MÁS DE SEIS MILLONES  
DE AÑOS...

¿CADUCAOS  
O CONSUMO  
PREFERENTE?

AH, PDS  
NO HAN  
DICH0...

QUE  
LESGUSTA  
A LOS CIENTÍFICO  
MANTENE' LA  
INCERTIDUMBRE  
...

ES UNA COSA  
...

BY T. MORENO  
©