

Archivos de Cardiología de México

Volumen 74
Volume

Suplemento 2
Supplement

Abril-Junio 2004
April-June

Artículo:

Cifras meta-óptimas de colesterol LDL en la prevención secundaria. ¿Las conocemos? ¿Las podemos alcanzar?

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Cifras meta-óptimas de colesterol LDL en la prevención secundaria. ¿Las conocemos? ¿Las podemos alcanzar?

Isidoro Mínguez*

Resumen

Existe una estrecha relación, continua y gradual, entre el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y enfermedad coronaria, por lo que los expertos aconsejan como objetivo, en prevención secundaria, el nivel máximo de 100 mg/dL. Diversos megaensayos confirman una importante disminución de la morbilidad cardiovascular, con estatinas, independiente de la edad. En España varios estudios multicéntricos demuestran que no existen diferencias, con otros países de Europa y los Estados Unidos, en cuanto al número de pacientes tratados y los que alcanzan objetivo ATP III. Algunos estudios no encuentran mayor beneficio al proseguir disminuyendo el c-LDL por debajo de 125 mg/dL, lo que sugiere que el gran beneficio se obtiene, utilizando estatinas, en cifras superiores al objetivo señalado, probablemente por las acciones "pleiotrópicas" de estos medicamentos. Para determinar el nivel óptimo de c-LDL es necesario evaluar el riesgo absoluto del enfermo. No se tratan cifras de c-LDL sino enfermos. El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) renace con fuerza como marcador pronóstico. Es necesario utilizar estatinas en pacientes con riesgo alto, independientemente de la cifra de c-LDL.

Summary

META-OPTIMAL LDL-CHOLESTEROL VALUES IN SECONDARY PREVENTION. DO WE KNOW THEM?
CAN WE REACH THEM?

There is a close, continuous and gradual relationship between cholesterol linked to low density lipoproteins (LDL-c) and coronary disease. For this reason, experts advise a maximum level of 100 mg/dL as a target in secondary prevention. Several megaessays confirm an important decrease of the cardiovascular morbidity, with statins, regardless the age. Diverse multicentric essays have been accomplished in Spain without showing differences with other countries in Europe and the United States as for the number of treated patients and those patients who reach the ATP III target. Other essays do not show major benefit since the LDL-c is still decreasing below 125 mg/dL. This suggests that the great benefit is reached using statins in figures above the mentioned target, probably for the pleiotropic actions of these medicines. In order to determine the optimum level of LDL-c it is necessary to evaluate the absolute risk of the patient. Here we are treating with patients, not with LDL-c levels. The cholesterol joined to high density lipoproteins firmly reappears as a marking prognosis. It is necessary to use statins in patients with high risk, regardless the LDL-c levels.

Palabras clave: Lípidos. Prevención secundaria. Estatinas.

Key words: Lipids. Secondary preventions. Statins.

En la sangre de un individuo en ayunas el colesterol se encuentra ligado en tres clases principales de lipoproteínas: las de baja densidad (c-LDL) que contienen entre el 60 y el 70% del colesterol sérico; las de alta densidad (c-HDL) con un contenido del 20 al 25% del colesterol total y las de muy baja den-

sidad (c-VLDL) que contienen un 10-15% del colesterol junto con la mayor parte de los triglicéridos séricos.

Desde hace años se conoce la estrecha relación, continua y gradual, entre los niveles elevados del c-LDL y la enfermedad coronaria, con el aval de estudios en animales de experimentación, gené-

* Profesor de Cardiología. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal. Carretera de Colmenar Km 9.100 TI. 91-3368683. Madrid.

Correspondencia: Dr. Isidoro Mínguez. Servicio de Cardiología. Hospital Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar km. 9.100. TI 91.3368683. Madrid

ticos, epidemiológicos y clínicos, así como la regresión de los accidentes cardiovasculares con su reducción, incluso en pacientes de edad muy avanzada.

El conocimiento actual parece confirmar que la arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria crónica donde las LDL modificadas por procesos oxidativos tienen un papel central en el desarrollo de la placa de ateroma y no sólo por su contribución a la formación de células espumosas, al ser captadas por los macrófagos a través de receptores llamados "Scavenger" o basureros altamente especializados en reconocer a las LDL modificadas por la oxidación, como también por su participación en la lesión endotelial, en la inducción de autoanticuerpos y en la formación de radicales libres prooxidantes, secundarios a las formas lipídicas degradadas, que modifican diversos factores de transcripción asociados al mantenimiento del proceso inflamatorio. Así pues las LDL modificadas son un nexo de unión, al actuar en los dos frentes, entra la formación del depósito lipídico ateromatoso y la inducción inflamatoria de la placa.

Por todo ello, el control del c-LDL se considera, por todos los expertos,¹⁻³ de importancia capital, al representar un objetivo prioritario del tratamiento en prevención secundaria, recomendando instaurar tratamiento farmacológico con un c-LDL igual o superior a 130 mg/dL y con objetivo terapéutico de alcanzar cifras inferiores a 100 mg/dL en pacientes con enfermedad cardiovascular ateroesclerótica puesto que, en estas situaciones, la mortalidad entre mil pacientes/año se eleva, desde el 1.64 con c-LDL menor de 130 mg/dL, a 19.15 entre los que tienen c-LDL superior a 160 mg/dL.⁴

En los últimos años de la década de los ochenta⁵ se introducen las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa), que se convierten rápidamente en los fármacos de elección en las hipercolesterolemias, al lograr reducciones muy importantes del c-LDL con aumento del c-HDL y disminución de los triglicéridos, lo que se traduce en una importante disminución de los accidentes cardiovasculares y de la mortalidad total por estas causas.

Diversos ensayos clínicos, en prevención secundaria, lo han demostrado – 4S;⁶ CARE;⁷ LIPID;⁸ HPS;⁹ PROSPER¹⁰ – con reducción de la mortalidad coronaria y del infarto agudo de miocardio no fatal, a los cinco años de seguimiento frente a placebo, entre el 22 y el 32% en pacientes de

edad media, y del 14%, a los tres años, en pacientes mayores de 70 años, confirmando que el beneficio de las estatinas, en prevención secundaria, es independiente de la edad.

Los ensayos diseñados para valorar el efecto de la reducción en la colesterolemia sobre las placas de ateroma, demostraron una regresión de la placa entre el 1 y el 3%, junto a la detención de la progresión de la enfermedad. El escaso incremento de la luz vascular no puede explicar el beneficio clínico que experimentan los pacientes tratados con estatinas, por lo que surgen otros conceptos fisiopatológicos, como la mejoría en la función endotelial y la estabilidad de la placa de ateroma secundarias al descenso del c-LDL,^{11,12} a los que se unen propiedades de las estatinas independientes del efecto hipolipemiante, como sus propiedades antiinflamatorias, antitrombóticas y antioxidantes. Este "pleiotropismo" (efecto en múltiples direcciones) de las estatinas explicaría el beneficio clínico en la prevención o recurrencia de accidentes vasculares, coronarios y cerebrales, incluso en ausencia de hiperlipemia, independientemente de las cifras de colesterol.¹³ Los programas de reducción del colesterol con dieta, fibratos o con derivación quirúrgica intestinal, no muestran beneficio en la reducción de accidentes cerebrales, al contrario de lo que ocurre con las estatinas, que demuestran una reducción muy significativa, del 51%, en accidentes vasculares cerebrales no embólicos y del 35% en los episodios de isquemia cerebral transitoria,^{6,7} lo que se ha denominado "la paradoja de las estatinas", pues estos medicamentos parecen tener un significativo efecto neuroprotector directo, independiente de las cifras de colesterol sérico.¹³

El tercer informe del NCEP (ATP III) incrementa la solicitud para el tratamiento intensivo de los lípidos en los pacientes con cardiopatía isquémica y en los diabéticos no insulinodependientes (riesgo equivalente al de haber sufrido un accidente cardiovascular), especialmente en los pacientes con síndrome metabólico. "En teoría no hay diferencias entre la teoría y la práctica, aunque en la práctica sí las hay". Los estudios de seguimiento clínico, tanto en Estados Unidos como en Europa, demuestran que el seguimiento del consejo de las guías clínicas es bajo, puesto que en el año 2001 solamente recibió tratamiento hipolipemiante el 60% de los pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio y que sólo el 50% alcanzaba el objetivo

terapéutico,¹⁴ lo que pone de manifiesto el amplio campo que queda por cubrir en prevención secundaria.

¿Qué ocurre en España?

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en España. En el estudio sobre las causas de defunción en España en el año 2001, recientemente publicado por el Instituto Nacional de Estadística, las patologías cardiovasculares fueron responsables del 34.5% de las defunciones. La cardiopatía isquémica, con 38,788 pacientes fallecidos (10.8%) continúa siendo la primera causa de muerte. Los accidentes cerebrovasculares representan el 10.1% y la insuficiencia cardíaca el 5.2% de la mortalidad total. Aunque desde los años setenta se ha producido un descenso de las tasas de mortalidad ajustadas por edad, el número de muertes por cardiopatía isquémica y sobre todo, por insuficiencia cardíaca, está aumentando debido fundamentalmente al envejecimiento de la población, aunque la situación sigue siendo de privilegio en relación, a estas patologías, con otros países de nuestro entorno y ello pese a que la población española tiene una prevalencia elevada de hipertensos, dislipémicos, diabéticos y fumadores (*Tаблицa I*).

Recientemente se han hecho públicos los resultados de varios estudios, (JADE, HISPALIPID, PREVENCAT, CARDIOLIPID) transversales y multicéntricos, diseñados para conocer las discrepancias entre la práctica clínica habitual, con las recomendaciones de las sociedades científicas que, además de analizar el manejo terapéutico de las dislipemias en las consultas externas del sistema sanitario público español, estudian la opinión de los cardiólogos españoles sobre el control de las hiperlipemias en prevención secundaria.

Estudio JADE¹⁵ con inclusión de 10,641 pacientes y participación de 3,841 médicos. El 73.6% de los enfermos tenían dislipemia. Recibieron tratamiento farmacológico el 55.6% y se consiguió un adecuado control del c-LDL en el 14.7%.

Estudio HISPALIPID¹⁶ con datos de 8,256 pacientes concluye que, aunque la instauración de tratamiento es moderadamente elevada (72%), el grado de control adecuado es bajo (33%), aunque el 44.5% de los médicos consideraron que se había alcanzado un control adecuado.

Estudio PREVENCAT¹⁷ realizado con 2,649 pacientes concluye que el 58.4% presentaban hipercolesterolemia, y que de ellos, el 71% recibía tratamiento farmacológico aunque sólo se conseguía un adecuado control del c-LDL en el 45%. En el 93% se utilizaron estatinas y en el 7%, fibratos. Sólo el 0.9% recibieron 2 fármacos.

Estudio CARDIOLIPID¹⁸ realizado con la participación de 356 cardiólogos y la inclusión de 1,893 pacientes con infarto de miocardio previo, lo que ofrece un intervalo de confianza, para estimar la prevalencia de dislipemias, del 99% y con una precisión de $\pm 3\%$. El 78% presentaba c-LDL superior a 100 mg siendo muy elevado el porcentaje (94%) de pacientes con dos o más factores de riesgo.

La cifra media de colesterol al alta hospitalaria era de 232.2 mg, la de c-HDL de 43.8 mg y la de c-LDL de 152.5 mg. Al iniciar el estudio el 79% recibían estatinas. En el resto fue instaurado por los investigadores según su criterio, aunque las más utilizadas fueron atorvastatina y simvastatina. Se hallaron diferencias significativas, tras 2.5 años de seguimiento, entre la valoración del grado de control de la dislipemia por parte de los investigadores y el propuesto por el ATP-III: los cardiólogos consideraron que se había alcanzado un buen control en el 44.9% de los pacientes, mientras que según cifras óptimas de ATP-III sólo se alcanzó en el 22%. El c-LDL medio de los pacientes, que según los investigadores tenían un buen control, era de 117 mg. Estas diferencias, en la apreciación del grado de control de la dislipemia, se incrementan con la asociación de hipertensión (34.9%) o diabetes (16.7%), con diferencias de buen control del 30% según los investigadores al 0% según ATP III. Al finalizar el estudio el 79.6% de los pacientes con c-LDL colesterol superior a 100 mg recibía estatinas.

Se consideró que los dos motivos principales por los que los pacientes no siguieron tomando medicación hipolipemiante fueron: "se retiró en otras consultas" (68%); "incumplimiento por parte del paciente" (33%); "por presuntos efectos adversos" (19.8%); "por motivos económicos" (18.2%).

Con el objeto de mejorar la proporción de pacientes bien tratados, el 48% de los investigadores indicó que, mejoraría mucho la situación, al informar a los pacientes del objetivo terapéutico

y otro 48% de los médicos opinó que se alcanzaría al dar más dosis de medicación.

¿El concepto de cuanto más bajo el c-LDL mejores resultados, es válido?

Es indudable que la reducción con estatinas de los niveles de c-LDL conduce a un descenso muy significativo en la morbitmortalidad cardiovascular y, es muy sugestivo, que a mayor descenso del colesterol sérico se obtiene mayor beneficio. Un descenso de 40 mg de colesterol, durante tiempo prolongado, conlleva una reducción aproximada de los accidentes cardiovasculares en un 50%, y que descensos mayores pueden producir beneficios mayores.¹⁹ Por el contrario, en el estudio CARE, no se confirma esta impresión al no encontrar disminuciones adicionales del riesgo con reducciones del c-LDL inferiores a 125 mg/dL.

Aunque los expertos, en sus guías,¹⁻³ han expresado su consejo, se podrá contestar con mayor precisión cuando se conozcan los resultados de algunos trabajos de investigación en curso, sobre prevención secundaria (IDEAL, SEARCH, TNT), con dosis muy variables de estatinas, de 10 a 80 mg de atorvastatina o de 20 a 40 mg de simvastatina.²⁰

Es digno de resaltar que en todas las grandes series, incluidas las españolas (*Tabla II*), sólo se consigue un control adecuado ATP III entre un 14 y un 45% de los pacientes, lo que puede sugerir que el gran beneficio se obtiene, cuando se utilizan estatinas, en cifras superiores al objetivo señalado.

El cambio más profundo en el ATP III es el relativo al tratamiento de los pacientes con múltiples factores de riesgo. El primer paso, para deter-

Tabla I. Factores de riesgo cardiovascular en España.

18%	Colesterol superior a 250		
32%	Hipertensos entre 35 y 64 años		
	Diabéticos:		
22%	Síndrome metabólico		
15%	Resistencia insulínica (EGIR)		
	Fumadores		
	Año	Hombres	Mujeres
	1987	65%	23%
	1993	48%	25%
	2001	42%	27%

Tabla II. Estudios recientes sobre control de dislipemia y prevención secundaria en España.

	Nº Pacientes	Tratados	
		Control adecuado	
		Según NCEP-ATP III	
JADE (2000)	14.7%	10,641	55.6%
HISPALID (2003)	33%	8,256	72%
PREVENCAT (2003)	45%	2,649	71%
CARDIOLIPID (2003)	24%	1,893	79%
EUROASPIRE II (2001)	41%	8,181	60.8%

Tabla III.

Categoría de riesgo	Objetivo LDL mg/dL
Coronariopatía y equivalente de riesgo	< 100
Dos o más factores de riesgo	< 130
0 – Un factor de riesgo	< 160
	NCEP. ATP III

minar el objetivo de nivel óptimo de c-LDL, tiene que ser la evaluación del riesgo absoluto del paciente. En el ATP- III se establecen tres categorías de riesgo con objetivos c-LDL distintos (*Tabla III*).

En prevención coronaria secundaria ,y sus equivalentes, con riesgo superior al 20% en 10 años, el nivel deseable es el de un c-LDL inferior a 100 mg/dL. El riesgo se calcula, como es conocido, a partir de las puntuaciones de riesgo del estudio Framingham o por las posteriores postuladas por las guías europeas² conocidas con las siglas SCORE (“Systematic Coronary Risk Evaluation”) que integran sexo, edad, presión arterial sistólica, nivel de colesterol y condición de fumador, con delimitación del umbral de riesgo en el 5% a 10 años de evolución, tanto en regiones de alto o bajo riesgo de Europa.

El ATP-III considera los niveles de c-HDL inferiores a 40 mg/dL como un factor de riesgo coronario mayor, así como a las cifras de triglicéridos superiores a 150 mg/dL. En estas situaciones, las partículas de LDL son más pequeñas, más densas y más aterogénicas.

Las cifras bajas de c-HDL tienen un valor pronóstico independiente de riesgo cardiovascular, incluso con cifras de c-LDL colesterol bajas, inferiores a 100 mg/dL. El 57% de los pacientes con infarto agudo de miocardio presentan cifras de c-HDL inferiores a 35 mg/dL. Una de las estrategias terapéuticas para aumentar el c-HDL es incrementar la apoproteína A-1 que es la mayor proteína HDL en el torrente circulatorio. En una pequeña localidad italiana, los habitantes tienen un nivel muy bajo de c-HDL (10-30 mg/dL) y, pese a ello, son muy longevos y presentan mucha menor atherosclerosis de la que cabe esperar. En estas personas la APO-1 difiere en que la cisteína está sustituida, en posición 173, por arginina.²¹ La administración intravenosa de un complejo fosfolipídico recombinado APO A-1 MILANO (ETC-216) demuestra, en los estudios clínicos iniciales frente a placebo, que se produce una importante regresión de la atherosclerosis coronaria medida con ultrasonido a nivel intravascular (IVUS).²² Se trabaja en la investigación de otras estrategias, para promover el transporte

inverso del colesterol, independientes del aumento de la APO-1, como la mediada por la proteína celular ABCA-1, que podría incrementarse por acción de los fibratos, o la de retrasar el catabolismo del c-HDL inhibiendo la proteína transportadora de los ésteres de colesterol (CEPT), que se encuentran en el núcleo HDL, por los triglicéridos presentes en LDL o en VLDL,²³ o por último las estrategias encaminadas a inhibir la lipasa endotelial, enzima que actúa, en el proceso de degradación y eliminación por el riñón, de las partículas HDL. La atherosclerosis coronaria es muy dinámica, y los accidentes ocurren por inflamación y ruptura de las placas de ateroma. La terapia agresiva para reducir las cifras de c-LDL, con estatinas, tiene un claro beneficio, al conseguir un rápido efecto estabilizador de las placas de ateroma. Junto a la estabilización de la placa emergen conceptos razonables que permiten plantearse la regresión de la atherosclerosis. La complejidad es grande y el objetivo terapéutico no es el de alcanzar una determinada cifra de colesterol. El objetivo es el de tratar el riesgo. En estudios cruzados se ha notificado la elevada prevalencia de la combinación de factores de riesgo para cardiopatía isquémica. El reciente y amplio estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes), en su rama de pacientes hipertensos con concentraciones de colesterol menores de 250 mg/dL, aleatoriza 9,000 pacientes, con idéntico tratamiento hipotensor, a tratamiento con 10 mg de atorvastatina o con placebo. A los tres años de iniciado, el Consejo de Seguridad recomendó que se interrumpiera el estudio por encontrar una reducción de infartos de miocardio del 36% y de ictus del 27% en la rama tratada con 10 mg de atorvastatina, calculándose que, de haber continuado el ensayo durante los cinco años previstos al diseñarlo, el tratamiento con dosis bajas de estatinas habría reducido la incidencia de infarto de miocardio en un 50% en esta población de pacientes con cifras de colesterol consideradas normales. Hoy día es una indicación absoluta (A o Clase I) la de utilizar estatinas en sujetos de riesgo cardiovascular independientemente de la cifra de colesterol.

Referencias

1. 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.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-1610.
3. PLAZA I, VILLAR F, MATA P, PEREZ F, MAIQUEZ A Y COLS: *Control de la colesterolemia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Sociedad Española de Cardiología. Sociedad Española de Arterioesclerosis. Rev Esp Cardiol 2000; 53(6): 815-837.
4. PEKKANEN J, LINN S, HEISS G, ET AL: *Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease*. N Engl J Med 1990; 322: 1.700-1.707.
5. GRUNDY SM: *HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia*. N Engl J Med 1988; 319: 24-33.
6. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S): *Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease*. Lancet 1994; 344: 1383-1389.
7. SACKS FM, PFEFFER MA, MOYE LA, ET AL: *The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. CARE. N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009.
8. *The long term intervention with pravastatin in ischaemic disease*. LIPID. N Engl J Med 1998; 339: 1349-1357.
9. *Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial*. HPS. Lancet 2002; 360: 7-22.
10. SHEPHERD J, BLAUW GJ, MURPHY MB, ET AL: *Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease*. (PROSPER). Lancet 2002; 360: 1623-1630.
11. FUSTER V, BADIMÓN L, BADIMÓN JJ, CHESEBRO JH: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1)*. N Engl J Med 1992; 326: 242-250.
12. FUSTER V, BADIMÓN L, BADIMÓN JJ, CHESEBRO JH: *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2)*. N Engl J Med 1992; 326: 310-318.
13. DI NAPOLI P, TACCARDI AA, OLIVER M, De CATERINA R: *Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects*. Eur Heart J 2002; 23: 1908-1921.
14. *Lifestyle and risk factors management and use of drugs therapies in coronary patients from 15 countries*. Euroaspire II Group. Eur Heart J 2001; 22: 554-572.
15. GOMEZ GJA: *Jornada de análisis de las dislipemias en España*. Clin Drug Invest 2000; 19: 131-142.
16. SERRANO PJ, LUENGO E, VEGAZO O, BANEGRAS JR Y COLS: Estudio HISPALIPID. *Control de la dislipemia en pacientes atendidos ambulatoriamente en el Sistema Sanitario español*. Rev Esp Cardiol 2003; 56(Suppl. 2): 162.
17. BARRIOS V, RUILOPE LM, LLISTERRI JL, ÁLVAREZ-SALA JL Y COLS: *Prevención de la enfermedad cardiovascular*. Estudio PREVENCAT. Rev Esp Cardiol 2003; 56(Suppl. 2): 25.
18. SERRANO PJ, LUENGO E, VELASCO JA Y COLS: *Lípidos y Prevención Secundaria del Infarto de miocardio en España*. Estudio CARDIOLIPID. Rev Esp Cardiol 2003; 56(Suppl. 2): 77.
19. CULLEN P, ASSMANN G: *Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol in the secondary prevention of heart disease: absolute levels or extent of lowering?* Amer J Cardiol 1997; 80: 1287-1294.
20. POSADAS C: *Beneficios de la reducción intensiva del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad*. Arch Cardiol Mex 2003; 73(Suppl. 1): S116-S120.
21. SIRTORI CR, CALABRESI L, FRANCESCHINI G, ET AL: *Cardiovascular status of carriers of the apolipoprotein A-1 (Milano) mutants*: The Limone Sul Garda Study. Circulation 2001; 103: 1949-1954.
22. NISSEN SE, TSUNODA T, MURAT TUZCU E, SCHOENHAGEN P, COOPER CHJ, YASÍN M, EATON G, ET AL: *Effect of recombinant APO A-1 MILANO on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. A randomized controlled trial*. JAMA 2003; 290: 2292-2300.
23. DE GROOTH GJ, KUIVENHOVEN JA, STALENHOF AF, ET AL: *Efficacy and safety of a novel cholesterol ester transfer protein inhibitor, ITT-705, in humans. A randomized phase II dose response study*. Circulation 2002; 105: 2159-2165.

