



III Xornadas Internistas Noveis

*Lucía Ferreira González
Hospital Juan Canalejo
A Coruña*

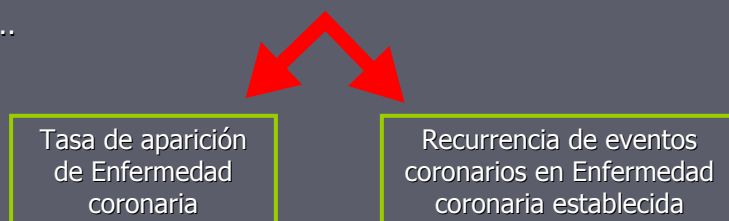
27 y 28 de Mayo 2005

LDL: ¿Cuánto más bajo mejor?

1. Importancia de terapia hipolipemiente
2. Seguridad y eficacia de estatinas
3. Ensayos clínicos
4. Recomendaciones y objetivos de tratamiento

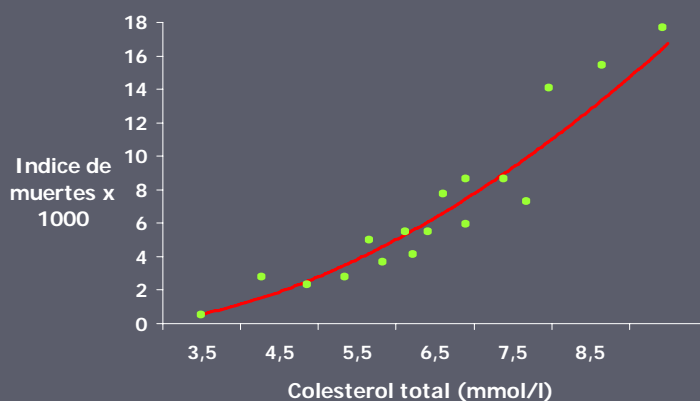
Lípidos y riesgo de enfermedad coronaria

- ▶ La prevalencia de hipercolesterolemia alcanza en nuestro medio 20% de población general y un 40% en los >50 años
- ▶ Existe una relación causal directa entre el nivel de LDL-c y...



Framingham Heart Study, Multiple Risk Factor Intervention Trial, Lipid Research Clinics

Lípidos y riesgo de enfermedad coronaria



Estudio MRFIT. Circulation 1990; 81: 1721-33

Clasificación

LDL-colesterol mg/dl

<100	Optimo
100-129	~ optimo
130-159	En el límite
160-189	Alto
>190	Muy alto

Colesterol-t mg/dl

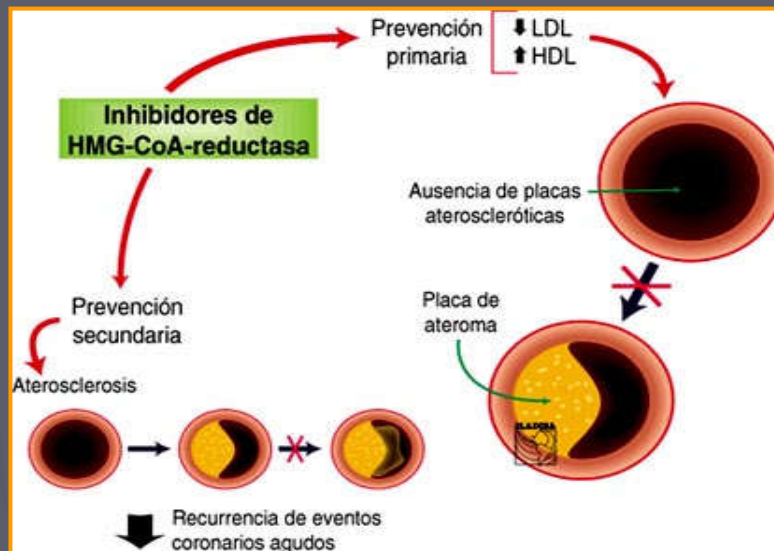
<200	Deseable
200-239	En el límite
≥ 240	Alto

HDL-colesterol mg/dl

<40	Bajo
≥ 60	Alto

† Adaptado ATP III

Mecanismo acción estatinas

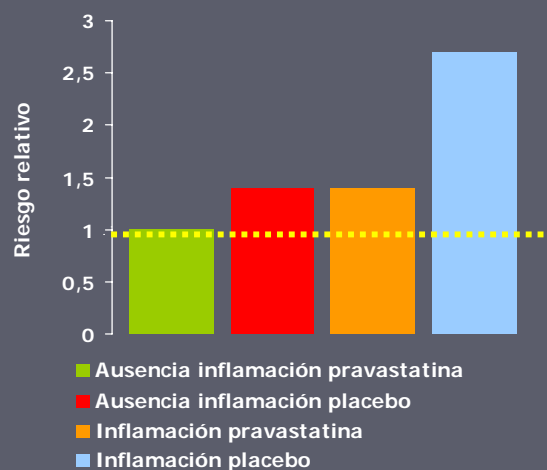


Mecanismos de acción estatinas



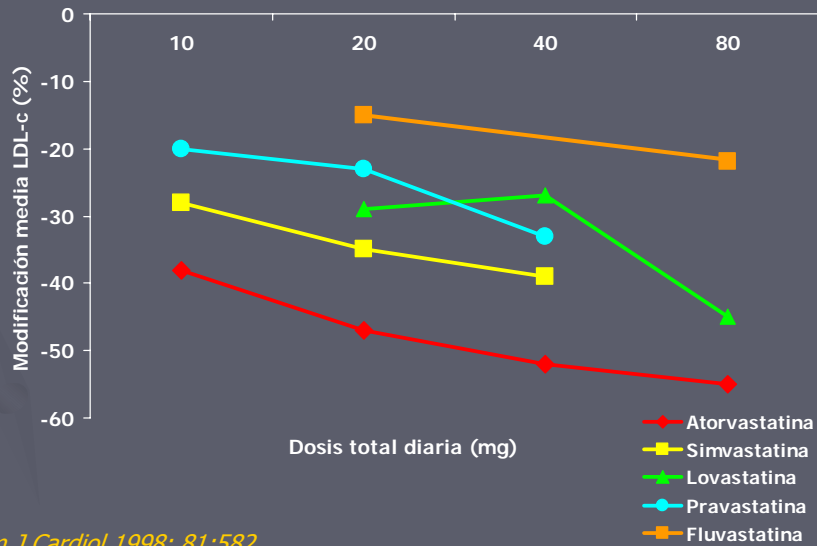
- ▶ Regresión y disminución progresión aterosclerosis
- ▶ Estabilización de la placa
- ▶ Reducción inflamación
- ▶ Reducción trombogenicidad
- ▶ Disfunción endotelial

Valor predictivo de inflamación post-IAM atenuado por pravastatina



CARE trial. Circulation 1998; 98: 839

Comparación eficacia de estatinas en reducción LDL-c



Am J Cardiol 1998; 81:582

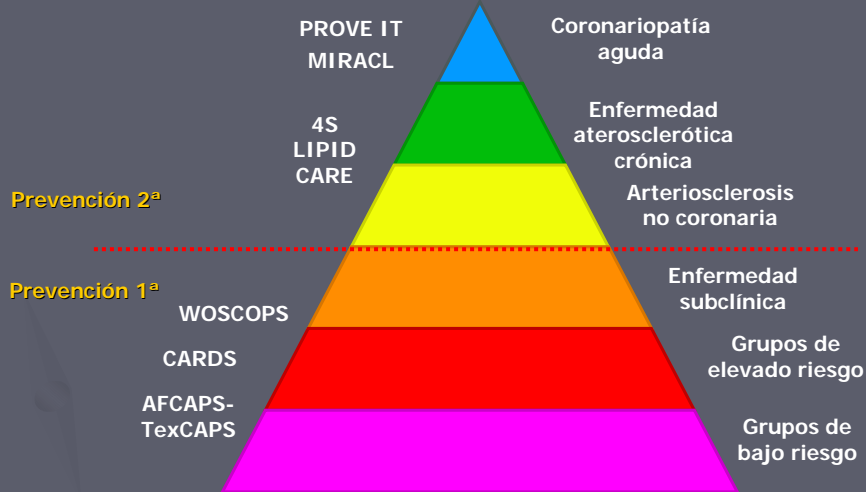
Efectos secundarios



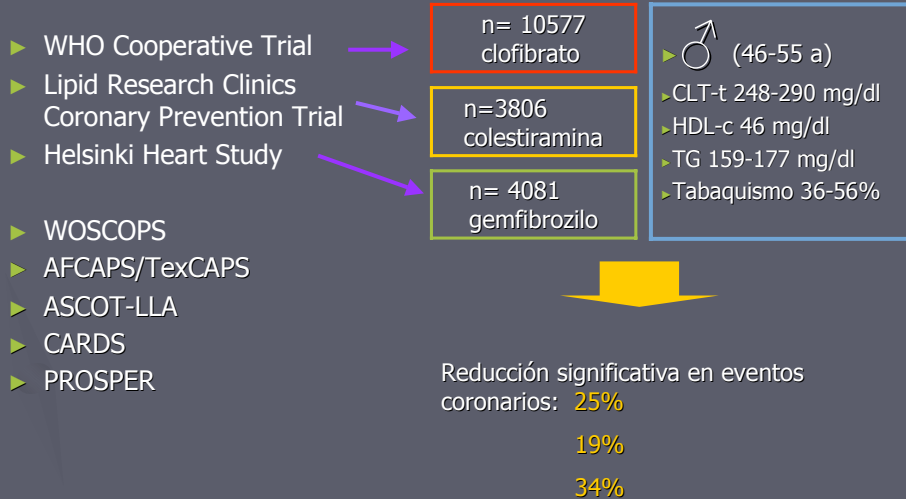
- ▶ Gastrointestinales: flatulencia, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, náuseas, dispepsia
- ▶ Elevación persistente de transaminasas
 - Dosis-dependiente
 - 0.5-3%
 - Hepatitis tóxica
- ▶ Miopatía (mialgia ----> rabdomiolisis)
 - IRC, enf hepática, hipotiroidismo
- ▶ Cefalea
- ▶ Exantema cutáneo y/o prurito
- *Teratogenicidad
- *Interacciones medicamentosas: ciclosporina, eritromicina, ACO...

Más frecuentes

Población y estudios

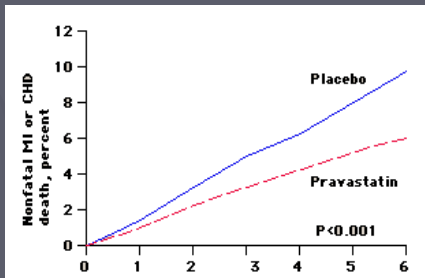


Prevencción primaria



WOSCOPS

- ▶ n=6595 ♂ (45-64 a)
- ▶ Hipercolesterolemia
- ▶ Pravastatina (40mg/d) vs placebo
- ▶ Seguimiento 5 años



RESULTADOS:

- ▶ Reducción CLT-t 20% / LDL-c 26%
- ▶ Reducción IAM no fatal o muerte CV 31% ($p < 0.001$)
- ▶ Reducción cualquier causa de muerte CV 32% ($p = 0.033$)
- ▶ Reducción mortalidad total 22% ($p = 0.051$)
- ▶ Reducción intervencionismo coronario 31-37% ($p < 0.01$)

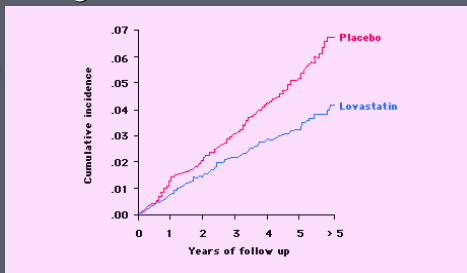
*Análisis de Kaplan-Meier: eficacia pravastatina en Prevención 1ª Enf coronaria
N Eng J Med; 1995; 333: 1031*

WOSCOPS



AFCAPS/TexCAPS

- ▶ n= 6605 ♂ y ♀ (postmenopausia)
- ▶ Cifras de colesterol normales
- ▶ Lovastatina (20-40 mg/d) vs placebo
- ▶ Seguimiento 5.2 a



*Reducción de eventos en pacientes con concentraciones de LDL normales
JAMA 1998; 279:1615*

RESULTADOS:

- ▶ Reducción CLT-t 19%
- ▶ Reducción LDL-c 25%
- ▶ Reducción eventos coronarios mayores (IAM, Angina Inestable, MS) **37%**
p<0.001; RR 0.63
IC95% [0.50-0.79]

ASCOT-LLA

- ▶ ♂ y ♀ (40-79 a)
- ▶ Diseñado para evaluar eficacia de regímenes antiHTA
- ▶ n=19342 (10305 LLA)
- ▶ Pacientes **alto riesgo** → HTA + 3 FR: HVI u otras alt específicas en ECG, DM 2, enf vascular periférica, ACV/TIA previo, varones, ≥ 55 a, microalbuminuria o proteinuria, tabaquismo, hª familiar de enf coronaria... y **nivel medio de CLT-t <251**
- ▶ Atorvastatina (10 mg/d) vs placebo
- ▶ Seguimiento 3.3 a (se detuvo precozmente LLA por beneficio significativo)

RESULTADOS:

- ▶ Reducción significativa en tasa de eventos/1000p
 - IAM no fatal y EC fatal 6.0 vs 9.4
 - Eventos y procedimientos CV en total 24.1 vs 30.6
 - ACV fatal y no fatal 5.4 vs 7.4

Lancet 2003; 361:1149-58

CARDS

- ▶ n= 2838 (40-75 a)
- ▶ DM tipo 2
- ▶ LDL-c ≤ 160 , TG ≤ 600 y al menos 1 FR: retinopatía, albuminuria, tabaquismo o HTA
- ▶ Atorvastatina (10mg/d) vs placebo
- ▶ Seguimiento 3.9 a (interrumpido 2 a antes, objetivo de eficacia logrado)

RESULTADOS:

- ▶ Reducción de la tasa de eventos CV **37%**
- ▶ Reducción de la tasa de enf coronaria **36%**
- ▶ Reducción revascularización **31%**
- ▶ Reducción ACV **48%**

Lancet 2004; 364:685-96

PROSPER

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

- ▶ n= 5804 (70-82)
- ▶ Historia de enfermedad vascular o FRCV
- ▶ Colesterol-t basal 150-350 mg/dl
- ▶ Pravastatina (40 mg/d) vs placebo
- ▶ Seguimiento 3.2 a

RESULTADOS:

- ▶ Objetivo 1º: Combinado de muerte coronaria, IAM no fatal y ACV. Reducción **15%** ($p=0.014$)
- ▶ IAM no fatal y muerte coronaria **19%** ($p=0.006$)
- ▶ Mortalidad coronaria **24%** ($p=0.043$)
- ▶ Reducción AIT **25%** ($p=0.051$)

Lancet 2002; 360: 1623-30

Prevención secundaria

- ▶ Escandinavian Simvastatin Survival Study-**4S**
- ▶ Cholesterol and Recurrent Events-**CARE**
- ▶ Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease-**LIPID**
- ▶ Heart Protection Study-**HPS**
- ▶ Reversal of atherosclerosis with lipid lowering-**REVERSAL**
- ▶ Pravastatina or Atorvastatina evaluation and infection- Thrombolysis in Myocardial Infarction 22-**PROVE IT-TIMI 22**
- ▶ Treating to New Targets-**TNT**

4S

- ▶ n=4444 (35-70 a)
- ▶ Enfermedad coronaria establecida (IAM/angina)
- ▶ Colesterol-t 212-309; LDL 187
- ▶ Tratamiento inicial dieta y posteriormente randomizados a simvastatina (10-20 mg/d) vs placebo
- ▶ Seguimiento 5.4 a

Subgrupos con mayor beneficio: ancianos, HDL-c bajo y TG altos, portadores del alelo apoE4

RESULTADOS:

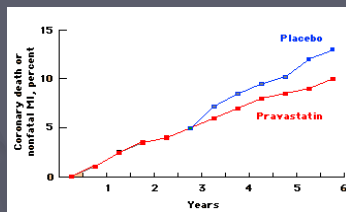
- ▶ Reducción de mortalidad global **8%/12%** -incluso al cabo de 7.4 a-
- ▶ Reducción estadísticamente significativa en eventos coronarios mayores (**19%/28%**), muerte CV (**42%**), procedimientos de revascularización (**37%**) y eventos cerebrovasculares fatales o no fatales (**2.7%/4.3%**)
- ▶ No hubo diferencias: mortalidad no CV

Reducción LDL-c 1% → reducción 1.7% riesgo

Lancet 1994; 344:1383-9

CARE

- ▶ n=4159 (21-75 a)
- ▶ Características: IAM en los 2 a previos y niveles medios de CLT-t, LDL-c y HDL-c (209 mg/dl-139 mg/dl-39 mg/dl)
- ▶ Pravastatina (40 mg/d) vs placebo
- ▶ Seguimiento 5 años



*Kaplan-Meier análisis de la incidencia de enf coronaria o IAM no fatal en pacientes post-IAM tratados con Pravastatina
N Eng J Med 1996; 335:1001*

RESULTADOS:

- ▶ Reducción significativa en IAM fatal y no fatal (5.9 vs 9.2%) y ACV (2.6 versus 4.1%)
- ▶ Reducción muerte coronaria e IAM no fatal 10.2% vs 13.2%, p=0.003
- ▶ Reducción necesidad de revascularización (Qx-ACTP) 14.1%/18.8%, p<0.001
- ▶ Reducción frecuencia de ACV (2.6 vs 3.8%, p=0.03) y ACV + TIA (4.4 vs 6.0%, p=0.02)

*Los beneficios se vieron en pacientes con LDL-c >125 y especialmente en ♀, >60 a y con niveles altos de LDL pretratamiento

LIPID

- ▶ n=9014 ♂ y ♀
- ▶ IAM o A. Inestable recientes
- ▶ LDL-c 150
- ▶ Pravastatina (40mg/d) vs placebo
- ▶ Seguimiento 60 m (interrumpido precozmente por hallazgos concluyentes)

RESULTADOS:

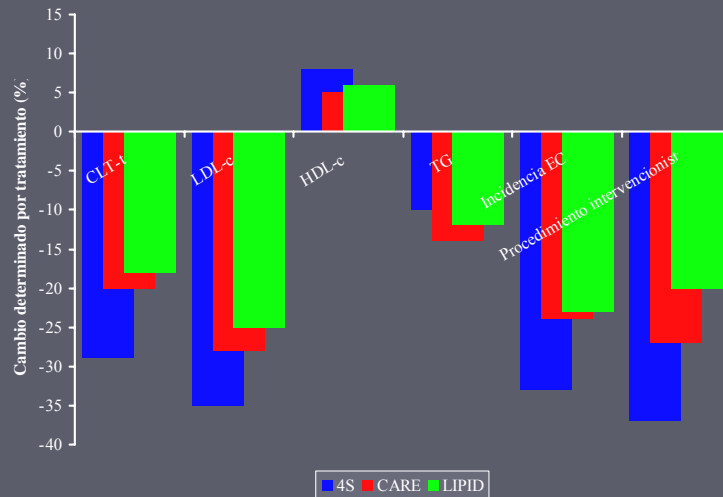
- ▶ Reducción
 - mortalidad CV 6.4 vs 8.3%, p<0.001
 - mortalidad global 11 vs 14%, p<0.001
 - ictus 20%
 - Necesidad de cirugía coronaria 8.9 vs 11.3%
 - IAM fatal y no fatal 7.4 vs 10.1%

*El análisis post-hoc mostró resultados similares:

- subgrupo de 2073 pacientes con LDL-c bajo (≤ 140), HDL-c tb bajo (40) y TG ≤ 300
- subgrupo 536 pacientes con LDL-c muy bajo (116), aunque no estadísticamente significativo

N Engl J Med 1998;339:1349-57

4S-CARE-LIPID



HPS

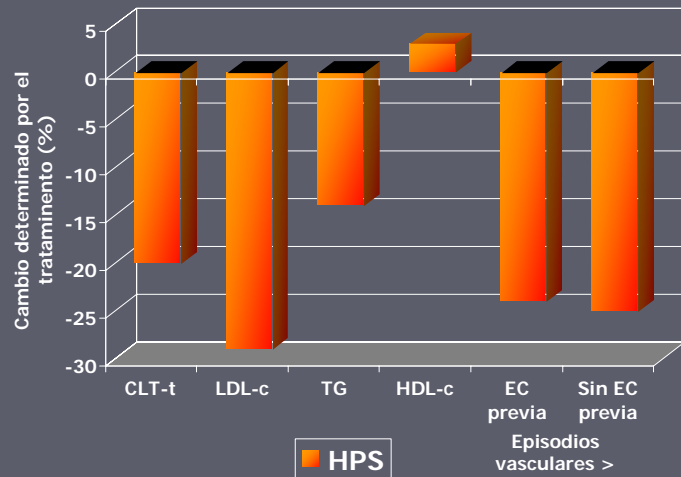
- ▶ n=20536
- ▶ Enf vascular (coronaria, cerebral o periférica) DM o HTA tratada (mayoría Prevención 2ª)
- ▶ LDL-c
 - <116-----33%
 - 116-135-----25%
 - >135-----42%
- ▶ Simvastatina (40mg/d) vs placebo
- ▶ Seguimiento 5.5 a

RESULTADOS:

- ▶ Reducción significativa en mortalidad global 12.9 vs 14.7%
- ▶ Reducción mortalidad CV 5.7 vs 6.9%
- ▶ Reducción eventos CV mayores 19.8 vs 25.2%
- ▶ Reducción de ictus como 1er evento 4.3 vs 5.7%
- ▶ En 3892 DM sin enf vascular previa, reducción 28% de IAM e ictus
 - *El porcentaje de reducción fue similar en los tres grupos y también en aquellos con LDL-c <100

Lancet 2002; 360:109-13

HPS



Lancet 2002; 360:109-13

REVERSAL

LDL, PCR, tratamiento con estatinas y Enfermedad Coronaria

- ▶ n=502
- ▶ Enfermedad coronaria documentada mediante angiografía
- ▶ CLT-t 232; LDL-c 150
- ▶ Terapia hipolipemiente intensiva: Atorvastatina 80 mg/d vs moderada: pravastatina 40mg/d
- ▶ Evaluación progresión aterosclerosis
 - Medición Volumen placa basal
 - Medición Volumen placa al cabo de 18m

RESULTADOS:

- ▶ Objetivo 1º: Modificación Volumen placa de ateroma → Progresión en grupo de atorvastatina menor -0.4 vs 2.7%
- ▶ Cifra m LDL-c: 79 vs 110 mg/dl
- ▶ % reducción LDL-c: 46 vs 25%
- ▶ % reducción PCR: 36 vs 5%
- ▶ Análisis de regresión: 10% reducción LDL-c → 1% reducción modificación placa
- ▶ A cualquier nivel de reducción LDL-c, la tasa de progresión era menor en atorvastatina → otros fc como PCR

N Engl J Med 2005; 352: 29-38

PROVE IT-TIMI 22

Tratamiento hipolipemiante intensivo vs moderado tras Síndrome Coronario Agudo

- ▶ n=4162
- ▶ Pacientes hospitalizados por SCA en los 10 d previos
- ▶ Colesterol total ~180; LDL ~106
- ▶ Pravastatina 40 mg vs atorvastatina 80 mg
- ▶ Seguimiento 18-36 meses

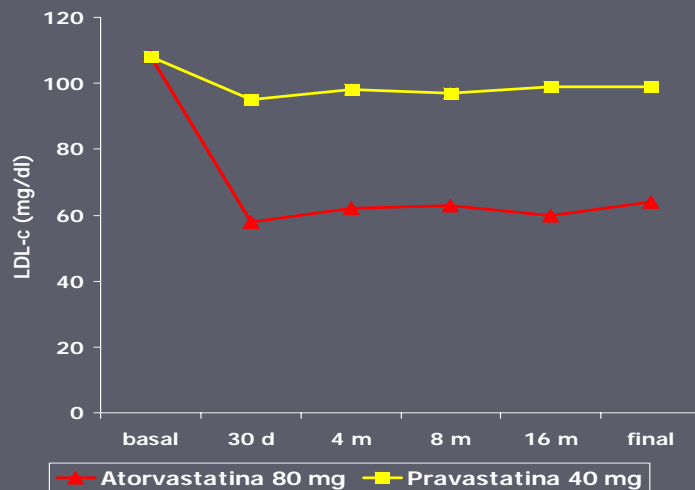
RESULTADOS:

- ▶ Objetivo 1º: Muerte por cualquier causa, IAM, angina inestable que precisó rehospitalización, revascularización e ictus
- ▶ Reducción **16%** RR eventos primarios a los 2 años a favor de atorvastatina

*Efectos adversos: Elevación de ALT por encima de la normalidad 1.1% pravastatina vs 3.3% atorvastatina, $p < 0.001$. Interrupción de tratamiento por mialgias y elevación de CPK en 2.7% pravast vs 3.3% atorvastatina, $p = 0.23$. No hubo rhabdomiolisis.

N Engl J Med 2004; 350: 1495-504

PROVE IT-TIMI 22



N Engl J Med 2004; 350: 1495-504

TNT

Tratamiento hipolipemiante intensivo en pacientes con Enf coronaria estable

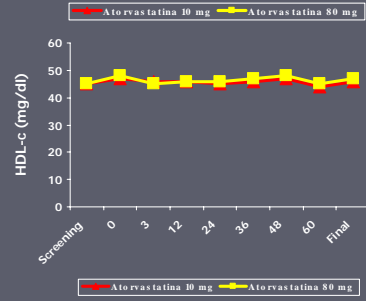
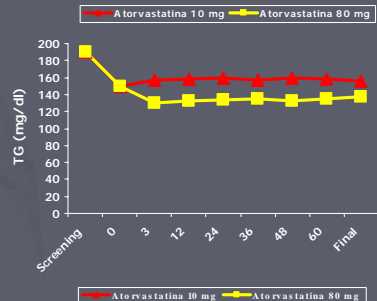
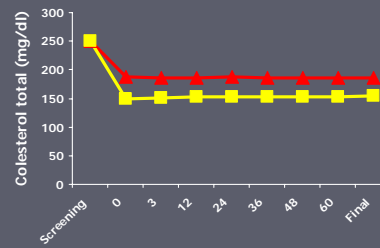
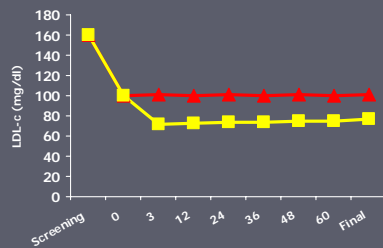
- ▶ n= 10001 (35-75 a)
- ▶ Enfermedad coronaria estable y LDL-c <130
- ▶ Atorvastatina, 10 mg vs 80 mg/d
- ▶ Seguimiento 4.9 a
- Efectos adversos: Más frecuentes en el grupo de 80 mg, 8.1 vs 5.8%, p<0.001
 - Interrupción de tratamiento 7.7 vs 5.3%, p<0.001
 - Mialgia 4.8 vs 4.7 p=0.72
 - Elevación persistente GOT, GPT 1.2 vs 0.2, p<0.001
 - No elevación persistente CPK
 - 5 casos rhabdomiolisis, 2 en el grupo de 80 mg

RESULTADOS:

- ▶ Objetivo 1º: evento CV mayor (muerte, IAM no fatal no relacionado con procedimientos, resucitación tras PC e ictus fatal o no fatal)
- ▶ Objetivo 2º: evento coronario mayor (muerte, IAM no fatal no relacionado con procedimientos, resucitación tras PC), evento cerebrovascular, hospitalización por IC, enf arterial periférica, muerte por cualquier causa y cualquier evento CV
- ▶ Reducción absoluta en la tasa de eventos CV mayores de **2.2%**
- ▶ Reducción relativa **22%** riesgo 0.78 (0.69-0.89) IC 95%, p<0.001

N Engl J Med 2005; 352: 1425-25

TNT



N Engl J Med; 352: 1425-25

GREACE

GreeK Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation

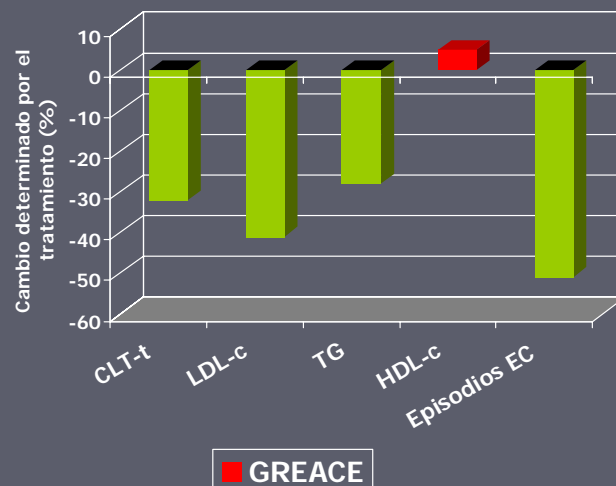
- ▶ n= 1600
- ▶ ♂ y ♀ < 70 a
- ▶ Enfermedad coronaria
- ▶ CLT-t 260; LDL-c 190
- ▶ Atorvastatina (10-80 mg/d) vs tto habitual
- ▶ Objetivo LDL < 100 recomendado por ATP III
- ▶ Seguimiento 3 a

RESULTADOS:

- ▶ 95% de pacientes de grupo atorvastatina alcanzó el objetivo (frente 3%)
- ▶ 51% menos de episodios coronarios
- ▶ 41% reducción mayor LDL en grupo de atorvastatina

... es un objetivo alcanzable ...

GREACE



Indicación y objetivos de tratamiento

Cambios propuestos por NHLBI, AHA, ACC

Categoría de riesgo	Objetivo LDL (mg/dl)	Recomendación acerca estilo de vida	Inicio tratamiento hipolipemiante
Enfermedad coronaria o equivalente *Riesgo 10 a >20%	<100 < 70	>100	≥130 *Opcional >100 ≥ 100
≥ 2 Fc. riesgo *Riesgo 10 a ≤ 20%	<130	≥130	▶ ≥ 130 *Riesgo 10 a 10-20% ▶ ≥ 160 * Riesgo 10 a <10%
0-1 Fc. riesgo	≤160	≥160	>190 *Opcional > 160

† Adaptación ATP III

CONCLUSIONES

- ▶ Se ha demostrado que la disminución de los niveles de colesterol reduce la morbimortalidad por enfermedad coronaria, tanto en prevención 1^a como 2^a
- ▶ Los inhibidores de la HMGCoA reductasa son la base del tratamiento farmacológico
- ▶ La decisión de inicio tratamiento se debe basar en la evidencia objetiva de enfermedad vascular y en la estimación individualizada del riesgo cardiovascular
- ▶ El objetivo del tratamiento es disminuir intensamente el LDL-c y los estudios actuales NO IDENTIFICAN UN NIVEL POR DEBAJO DEL CUAL NO HAYA BENEFICIO

... cuanto más bajo, mejor ...



Coste-efectividad



Prevención 1ª

- ▶ La terapia con estatinas es coste-efectiva en pacientes de alto riesgo (LDL-c > 190 con 0-1 fc riesgo o LDL-c >160 y múltiples fc riesgo) y aquellos con equivalentes de Enf coronaria
- ▶ **WOSCOPS** Pacientes con riesgo a los 10 a de 15%. El análisis mostró un coste por QALY de 50000\$, asumiendo un coste de la terapia de 1000\$/año.
- ▶ **AFCAPS/TexCAPS** el coste por cada QALY fue >100000\$.

Prevención 2ª

- ▶ La terapia hipolipemiente es claramente coste-efectiva y generalmente más que en Prevención 1ª, excepto en el caso de equivalente de Enf coronaria como DM
- ▶ **4S** Pacientes con riesgo a 10 a de 36%, esto hizo terapia altamente coste efectiva (QALY 10000\$)
- ▶ **CARE** Paciente con riesgo a 10 a 26% (QALY 24000\$)

Con el actual valor de mercado, cuando el riesgo de EC a 10 a está en el rango 10-20%/año el tratamiento es coste-efectivo. Cuando riesgo es <10%/año, el tratamiento excede la coste-efectividad estándar y se debe usar de forma individualizada

ALLHAT-LLT

- ▶ n=10355
- ▶ Diseñado para evaluar terapia antiHTA
 - LLComponet compara Pravastatina con tratamiento habitual en términos de reducción de mortalidad global
- ▶ ♂ y ♀ (49%), ~ 55 a, moderadamente hiperCLT, HTA y al menos un FRCV adicional
- ▶ CLT-t 224, LDL-c 146, HDL_c 48 y TG 152
- ▶ Seguimiento 4.8 a

Jama 2002; 288:2998-3007

RESULTADOS:

- ▶ Objetivo 1º: Mortalidad global
 - no encontró diferencias: 14.9 vs 25.3%
- ▶ Objetivos 2º:
 - IAM no fatal o eventos CV fatales combinados, no encontró diferencias estadísticamente significativas 9.3 vs 10.4%
 - mortalidad causa-específica y cancer
- *Cuestiones metodológicas que pueden explicar los resultados negativos:
 - Centros de A Primaria
 - Falta de adherencia al tto con estatinas
 - Cruzamiento considerable en el otro grupo

Triglicéridos

- ▶ Hipertrigliceridemia está asociada con mayor riesgo de Enf coronaria y generalmente se acompaña de otros fc de riesgo
- ▶ Dentro del ATP III se incluye dentro de definición Sd Metabólico, pero no como objetivo independiente por su mayor variabilidad y la mayor flexibilidad de tratamiento en caso de "no HDL-c"
- ▶ En personas con TG altos (>200), VLDL-c debe combinarse con LDL-c constituyendo así "colesterol aterogénico" o "no-HDL-c" y un segundo objetivo del tratamiento
- ▶ Su variabilidad hace que no sean significativos en el análisis multivariado, no está aumentado EC en hiperTG extrema (por disminución LDL-c?) y ensayos confusos con fibratos

HDL-c

- ▶ HDL-c está asociado fuertemente y de forma inversa con el riesgo de Enf coronaria
- ▶ El mecanismo de acción no es bien conocido, se propone inhibición de aterogénesis por actividad antiinflamatoria y antioxidante pero también asociación con hiperTG y partículas densas de LDL constituyendo la *triada lipídica*
- ▶ En el ATP III: fc de riesgo negativo, esto es, resta otro fc riesgo
- ▶ Los estudios clínicos sugieren que elevar HDL-c reduciría el riesgo de Enf coronaria, pero se desconoce si esto por sí solo sería suficiente para reducir el riesgo
- ▶ No existe un objetivo de tratamiento, en general se recomienda cambios en estilo de vida y fármacos **nuevo F!*

Aproximación diagnóstica inicial

- ▶ El despistaje inicial de hiperlipidemias debería realizarse una vez cada 5 años en la población entre 20 y 65 años
- ▶ Como mínimo, una determinación antes de los 35 años en varones y antes de los 45 en mujeres

