

# Evidencias Clínicas en Prevención Primaria

Vivencio Barrios

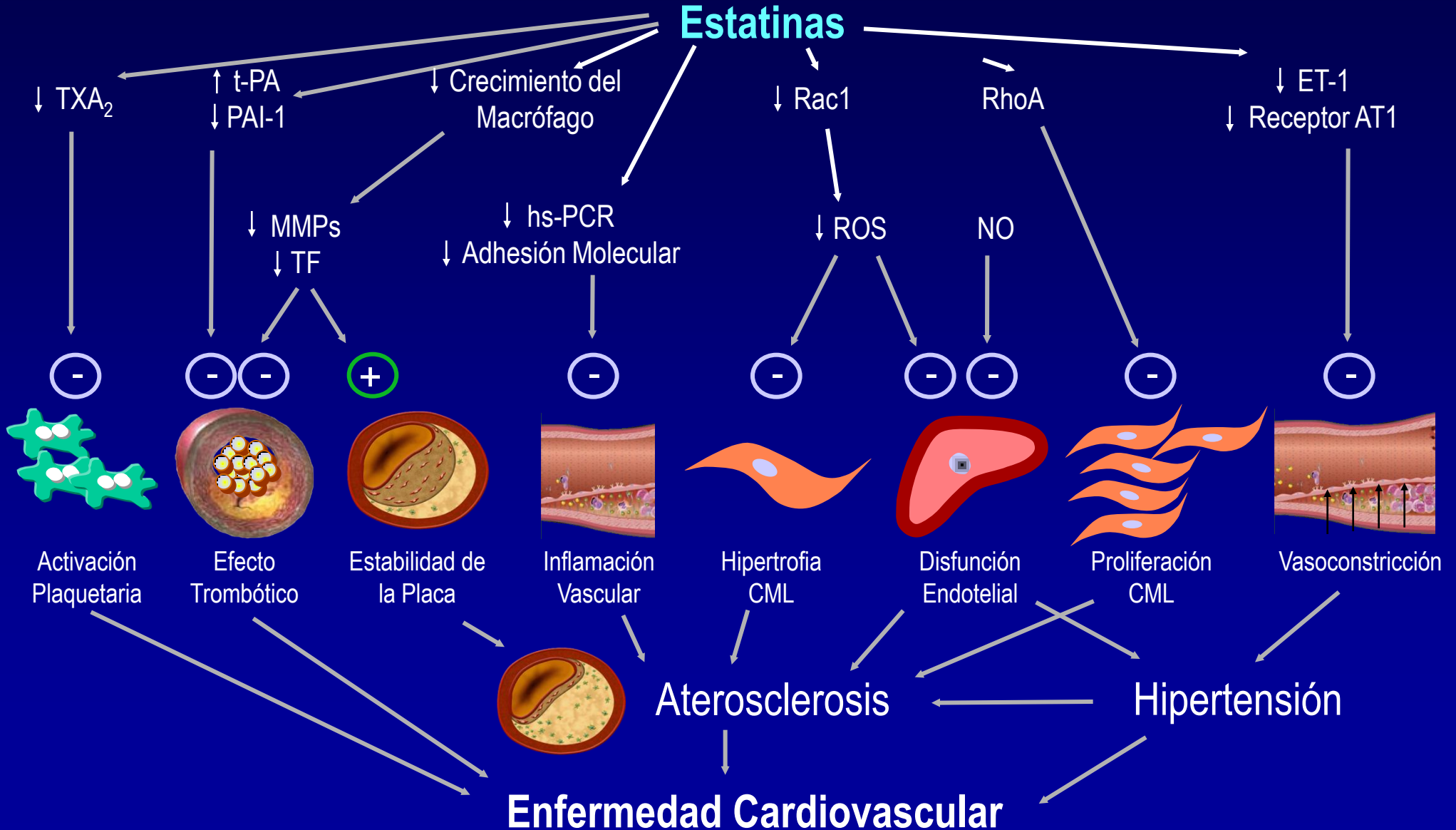
Hospital Ramón y Cajal, Madrid

# DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

*“Las presentaciones de esta mesa son de carácter educacional y el contenido de las mismas refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca.*”

*Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con la correspondiente Ficha Técnica aprobada por las autoridades sanitarias competentes. Cualquier producto mencionado deberá ser estrictamente prescrito y utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España. Rosuvastatina 40 mg está aprobado pero no comercializado en España. Rosuvastatina no tiene indicación en aterosclerosis”*

# Múltiples efectos de las Estatinas sobre la pared arterial

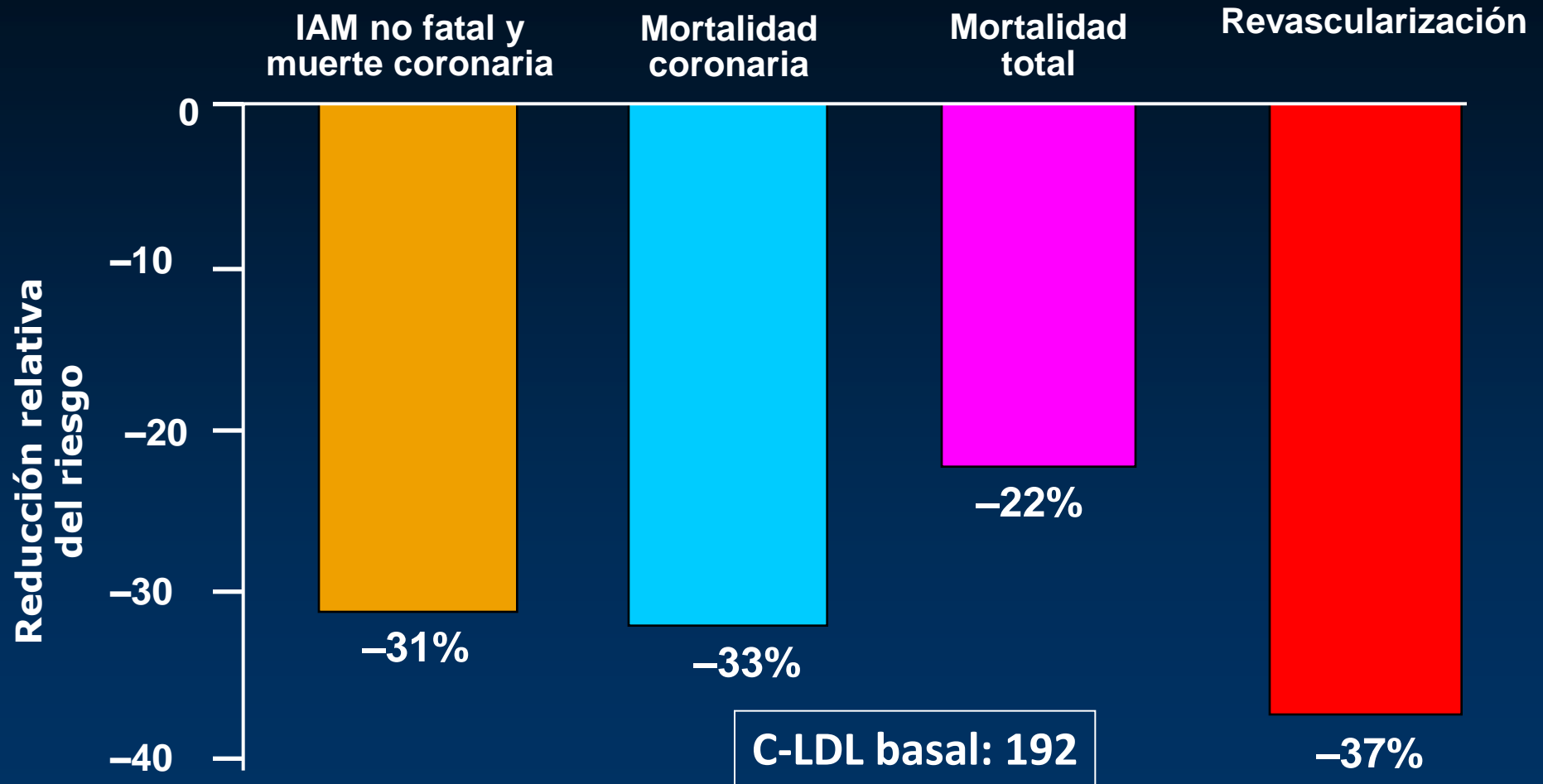


# Medicina basada en la evidencia y Estatinas

## 1994-2009 (> 117.000 pacientes)

		Año	LDL
• 4S	LANCET	1994	188
• CARE	N ENGL J MED	1996	139
• LIPID	N ENGL J MED	1998	150
• WOSCOPS	N ENGL J MED	1995	192
• AF CAPS	JAMA	1998	150
• HPS	LANCET	2002	131
• REVERSAL	JAMA	2004	150
• PROVE-IT	N ENGL J MED	2004	106
• TNT	N ENGL J MED	2005	98
• ASTEROID	JAMA	2006	130
• METEOR	JAMA	2007	150
• JUPITER	LANCET	2008	108

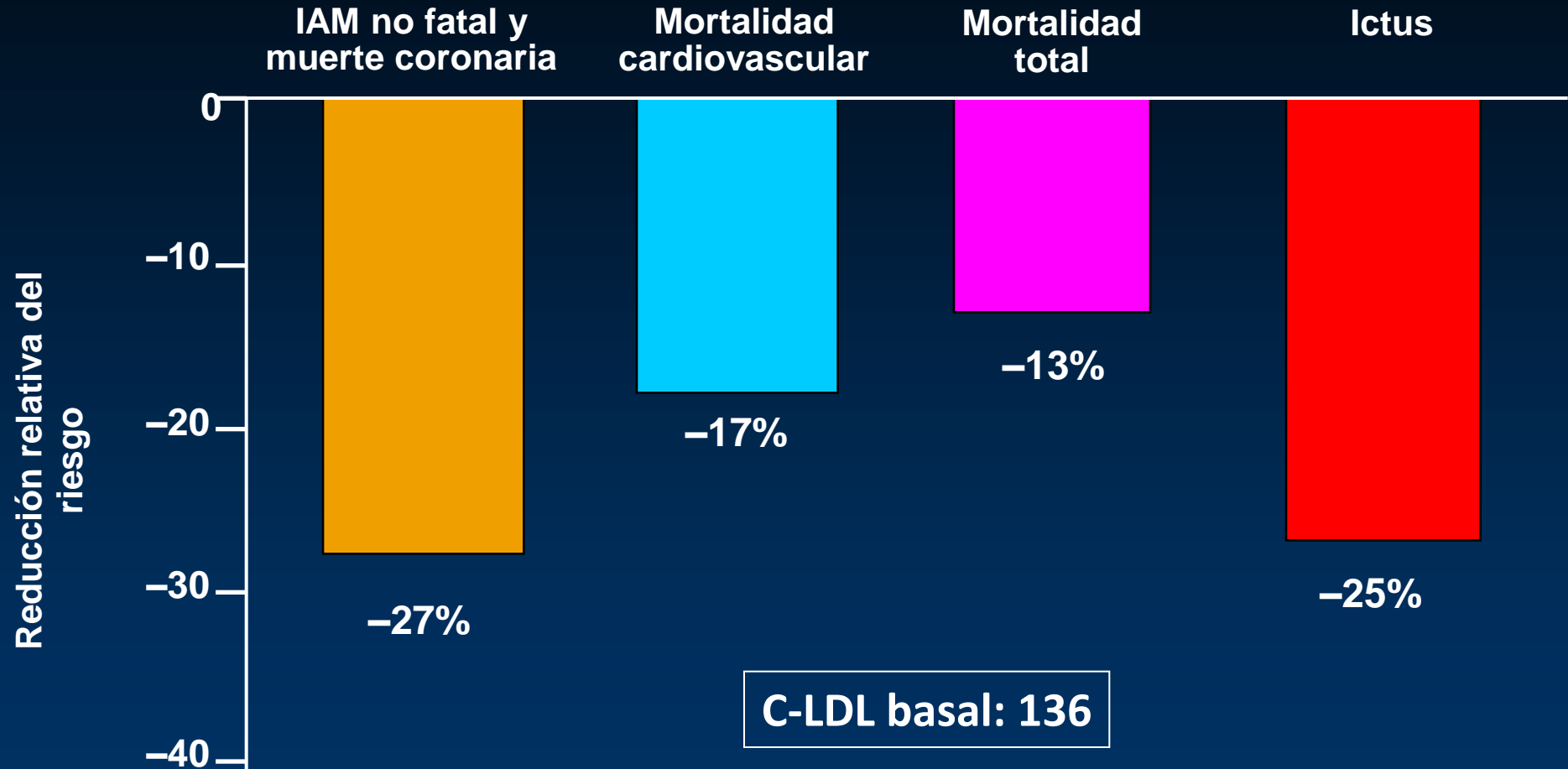
# Estudio WOSCOPS



*6.595 pacientes (100% varones, edad 55 años) con elevado riesgo vascular (C-LDL medio 192 mg/dL). Pravastatina 40 mg vs placebo durante 4,9 años.*

*Shepherd et al. N Engl J Med 1995;333:1301-07*

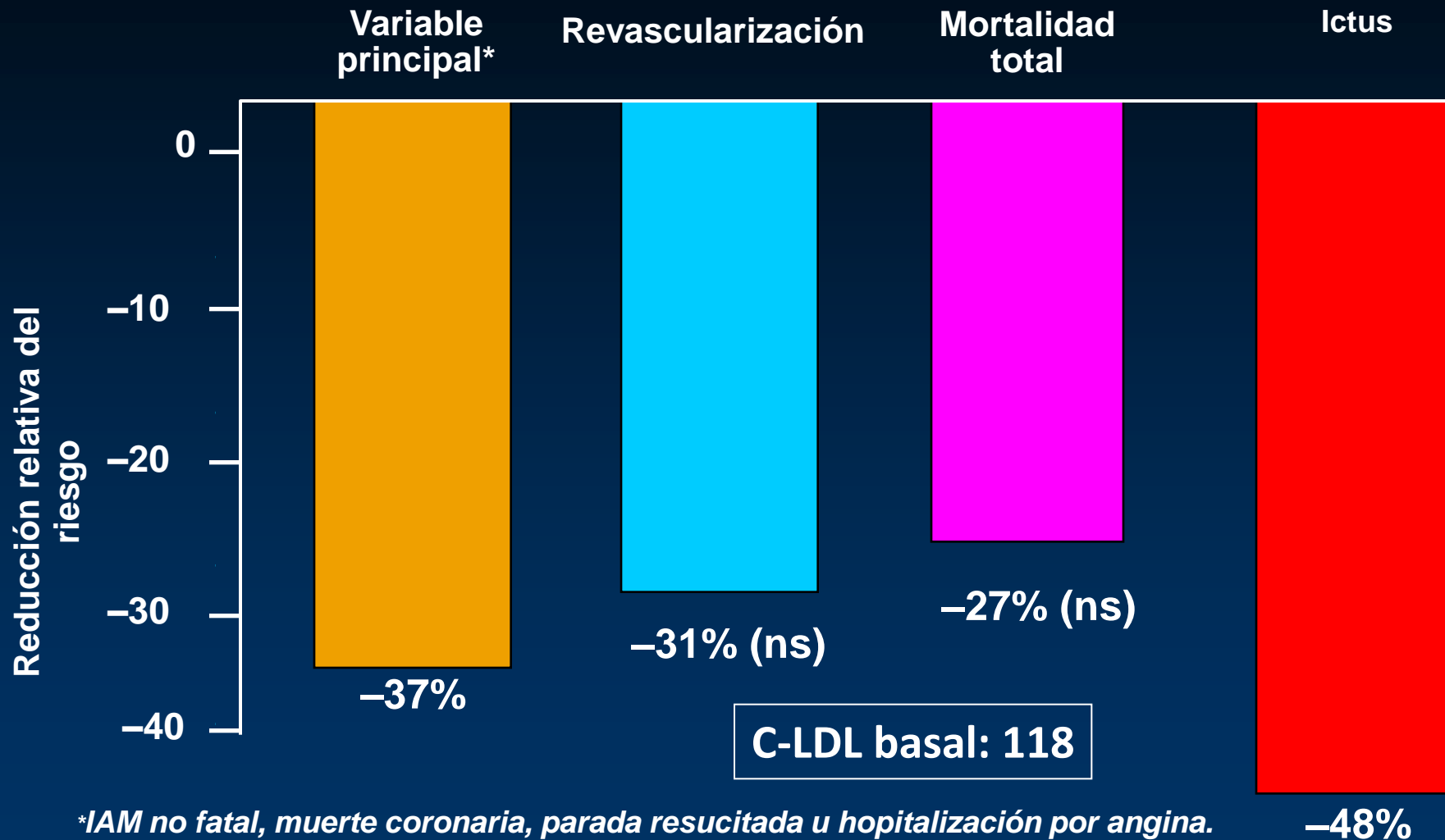
# Estudio HPS



**20.536 pacientes en prevención 1ª y 2ª (75% varones) y con elevado riesgo vascular (65% enfermedad coronaria, el resto enfermedad cerebrovascular, arterial periférica o diabetes). c-LDL medio 136 mg/dL. Simvastatina 40 mg vs placebo durante 4,9 años.**

**HPS Collaborative group. Lancet 2002;360:7-22**

# Estudio CARDS

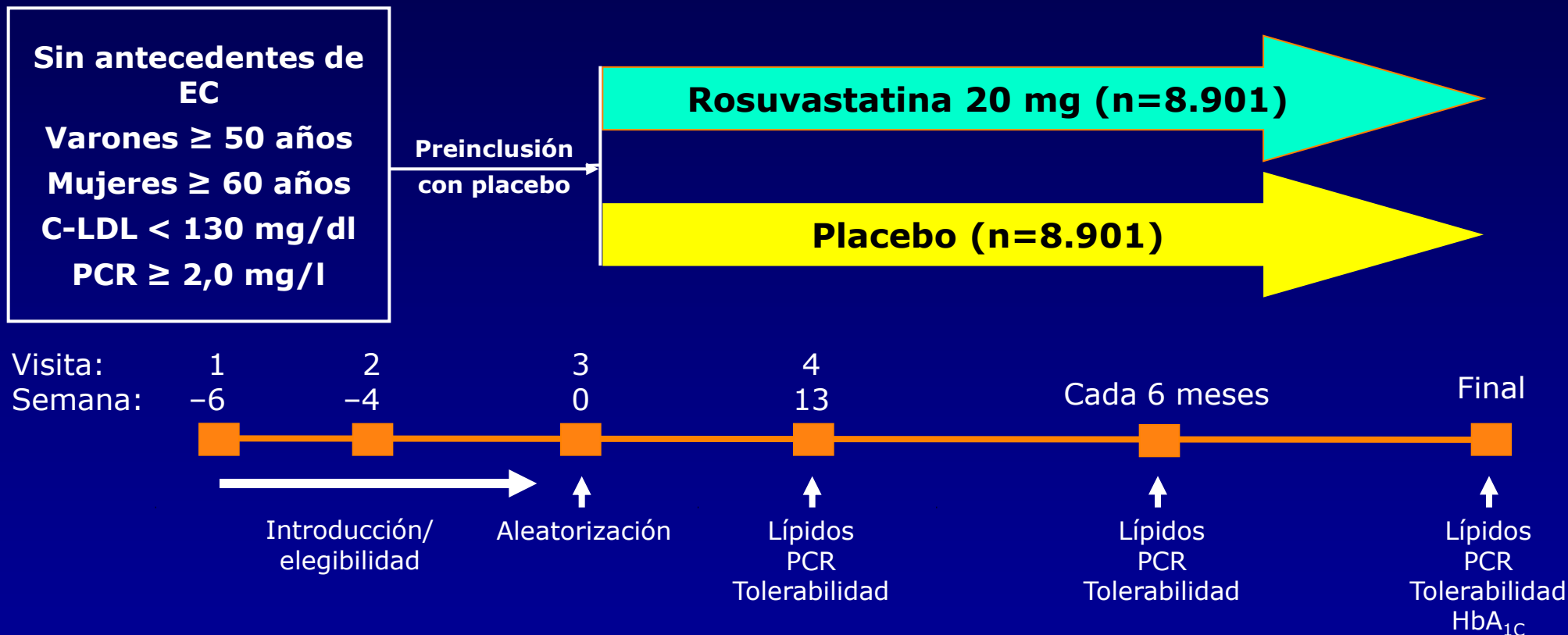


2.838 pacientes en prevención 1ª (68% varones, edad 62 años) con diabetes mellitus (C-LDL medio 118 mg/dL). Atorvastatina 10 mg vs placebo durante 3,9 años.

Colhoun et al. Lancet 2004;364:685-96

# JUPITER

## Diseño del Estudio



**Mediana de seguimiento 1,9 años**

EC = enfermedad coronaria; C-LDL = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; PCR = proteína C reactiva; HbA<sub>1c</sub> = hemoglobina glucosilada

**Ridker PM et al. N Engl J Med 2008;359:2195-207**



# JUPITER

## Criterios inclusión principales

---

- **Varones  $\geq 50$  años; mujeres  $\geq 60$  años.**
- **Valores C-LDL en ayunas  $<130$  mg/dl (3,4 mmol/l) ,**
- **Valores TG  $<500$  mg/dl (5,7 mmol/l) en cribado inicial y**
- **Valores de PCRas  $\geq 2,0$  mg/l**

# JUPITER comparado con estudios previos en pacientes sin ECV establecida

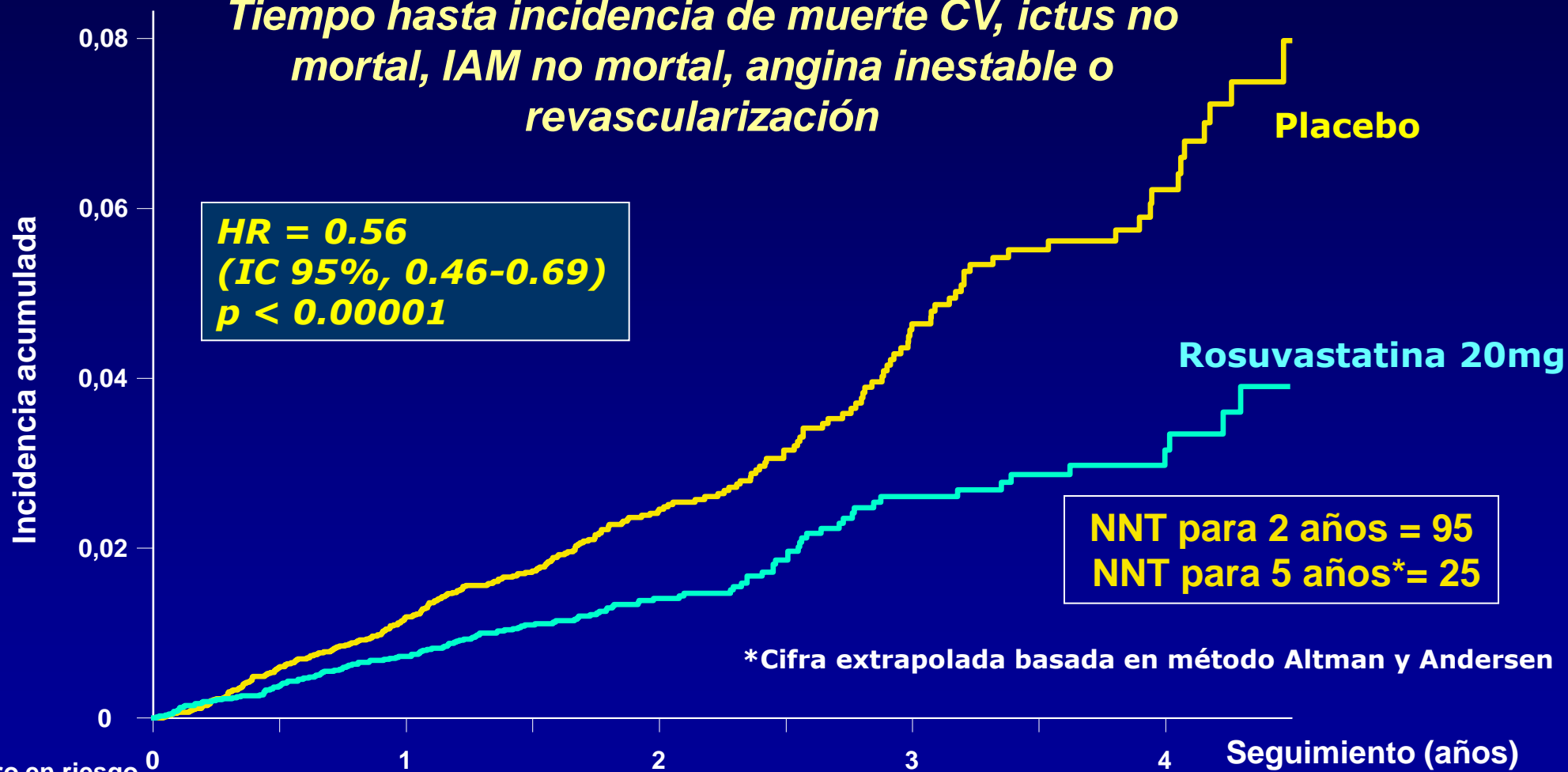
	<b>AFCAPS</b>	<b>WOSCOPS</b>	<b>JUPITER</b>
<b>Pacientes, n</b>	<b>6.605</b>	<b>6.595</b>	<b>17.802</b>
<b>% varones, n</b>	<b>85</b>	<b>100</b>	<b>62</b>
<b>Duración, años</b>	<b>5,2</b>	<b>4,9</b>	<b>1,9</b>
<b>Diabetes, %</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Lípidos basales, mg/dl*</b>			
<b>Colesterol Total</b>	<b>221</b>	<b>272</b>	<b>183</b>
<b>Col-LDL</b>	<b>150</b>	<b>192</b>	<b>108</b>
<b>Col-HDL</b>	<b>36-40</b>	<b>44</b>	<b>51</b>
<b>Triglicéridos</b>	<b>158</b>	<b>164</b>	<b>138</b>
<b>PCRas, mg/l</b>	<b>0,2</b>	<b>NP</b>	<b>4,3</b>
<b>Estatinas</b>	<b>Lovastatina 20-40 mg</b>	<b>Pravastatina 40 mg</b>	<b>Rosuvastatina 20 mg</b>

*Ridker PM et al. Am J Cardiol 2007;100:1659-64*  
*Ridker PM et al. N Engl J Med 2001;344:1959-65*

# JUPITER

## Variable principal

*Tiempo hasta incidencia de muerte CV, ictus no mortal, IAM no mortal, angina inestable o revascularización*

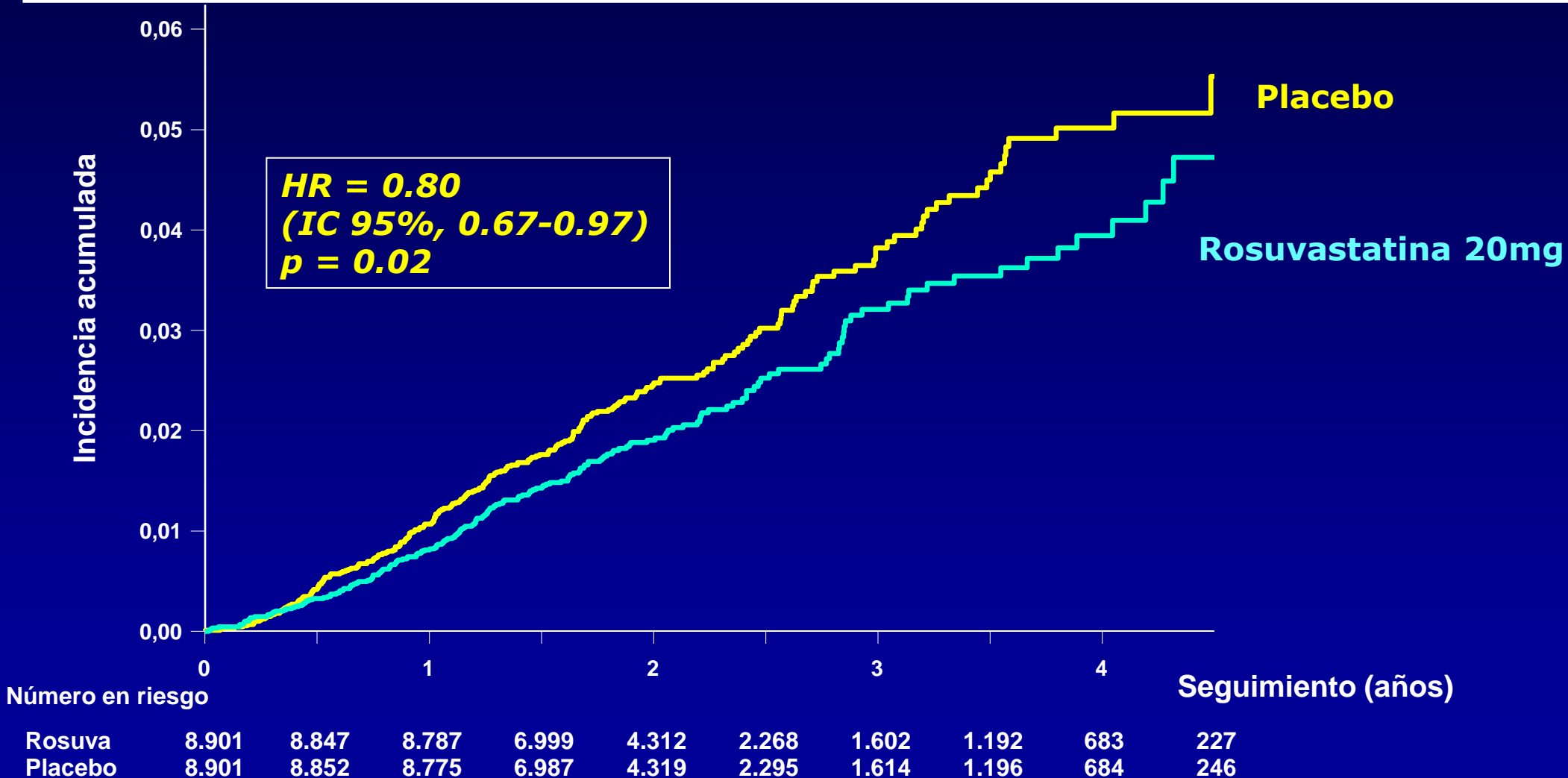


Número en riesgo	0	1	2	3	4	5
Rosuva	8.901	8.631	8.412	6.540	3.893	1.958
Placebo	8.901	8.621	8.353	6.508	3.872	1.963



# JUPITER

## Mortalidad global



**Ridker P et al. N Engl J Med 2008;359:2195-207**

# Guías Canadienses Manejo Dislipemias y Prevención CV 2009

---

## SPECIAL ARTICLE

---

### 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations

Jacques Genest MD<sup>1</sup>, Ruth McPherson MD PhD<sup>2</sup>, Jiri Frohlich MD<sup>3</sup>, Todd Anderson MD<sup>4</sup>, Norm Campbell MD<sup>4</sup>,  
André Carpentier MD<sup>5</sup>, Patrick Couture MD<sup>6</sup>, Robert Dufour MD<sup>7</sup>, George Fodor MD<sup>2</sup>, Gordon A Francis MD<sup>3</sup>,  
Steven Grover MD<sup>1</sup>, Milan Gupta MD<sup>8</sup>, Robert A Hegele MD<sup>9</sup>, David C Lau MD<sup>10</sup>, Lawrence Leiter MD<sup>11</sup>,  
Gary F Lewis MD<sup>12</sup>, Eva Lonn MD<sup>13</sup>, GB John Mancini MD<sup>14</sup>, Dominic Ng MD PhD<sup>11</sup>, Glen J Pearson PharmD<sup>15</sup>,  
Allan Sniderman MD<sup>16</sup>, James A Stone MD PhD<sup>10</sup>, Ehud Ur MD<sup>14</sup>

---

J Genest, R McPherson, J Frohlich, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25(10): 567-579.

The present article represents the 2009 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult.

**Key Words:** *Atherosclerosis; Cardiovascular risk factors; Cholesterol; Coronary artery disease; Dyslipidemia; Lipids; Secondary prevention*

---

Les lignes directrices canadiennes 2009 de la Société canadienne de cardiologie pour le diagnostic et le traitement de la dyslipidémie ainsi que pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez l'adulte – Des recommandations pour 2009

Le présent article contient la mise à jour 2009 des lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie pour le diagnostic et le traitement de la dyslipidémie et pour la prévention des maladies cardiovasculaires chez l'adulte.

# Nivel Riesgo Moderado

---

Tratamiento farmacológico indicado si:

- C-LDL  $>130$  mg/dL (apoB  $> 1.00$  g/L)
- Cociente CT/C-HDL  $>5.0$
- PCR-as  $>2$ mg/L en varones  $>50$  a, mujeres  $>60$  a
  - PCR-as se debería determinar selectivamente

***Considerar coste/beneficio terapia preventiva***  
***Discutir y valorar el deseo del paciente***

# Objetivos según Riesgo

Nivel Riesgo	Iniciar tratamiento si:	Obj. Primario Col-LDL	Obj. Primario Alternativo
<p><b><u>Alto</u></b>                      EAC, EAP                      Aterosclerosis                      Mayoria Ptes con Diabetes                      FRS &gt;20%                      RRS &gt;20%</p>	<p>Considerar en todos pacientes</p>	<p>&lt;77 mg/dL                      or ↓50% LDL-C</p>	<p>ApoB &lt;0.80</p>
<p><b><u>Moderado</u></b>                      FRS 10-19%</p>	<p>(evaluar hacia →)                      C-LDL &gt;130 mg/dL                      CT/HDL &gt;5.0                      PCRas &gt;2 mg/L                      ➔ varones 50+, mujeres 60+  <i>Historia Familiar y PCRas modulan riesgo</i></p>	<p>&lt;77 mg/dL                      o ↓50% C-LDL</p>	<p>ApoB &lt;0.80</p>
<p><b><u>Bajo</u></b>                      FRS &lt;10%</p>	<p>LDL-C &gt;190 mg/dL</p>	<p>↓50% C-LDL</p>	<p>Clase IIa Nivel A</p>

# Nueva indicación de Rosuvastatina en basada en el estudio JUPITER

---

Rosuvastatina está ahora indicada para:

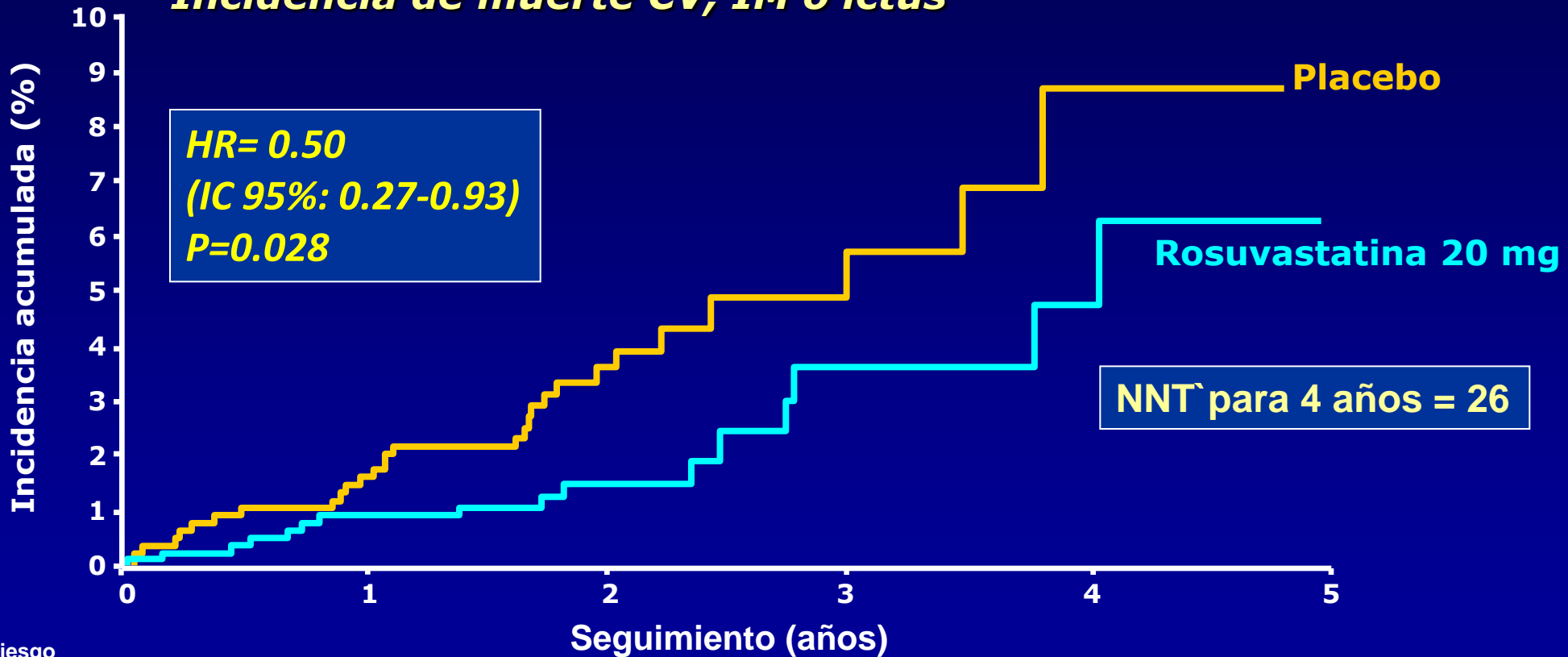
“Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo”

Esta indicación está basada en un nuevo análisis del estudio Júpiter en pacientes con un riesgo por la escala de Framingham  $> 20\%$  o un riesgo por SCORE  $\geq 5\%$  (modelo de extrapolación)



# Análisis post hoc JUPITER alto riesgo (Framingham 10 años >20%)

## *Incidencia de muerte CV, IM o ictus*



Número a riesgo  
Rosuvastatina  
Placebo

749  
717

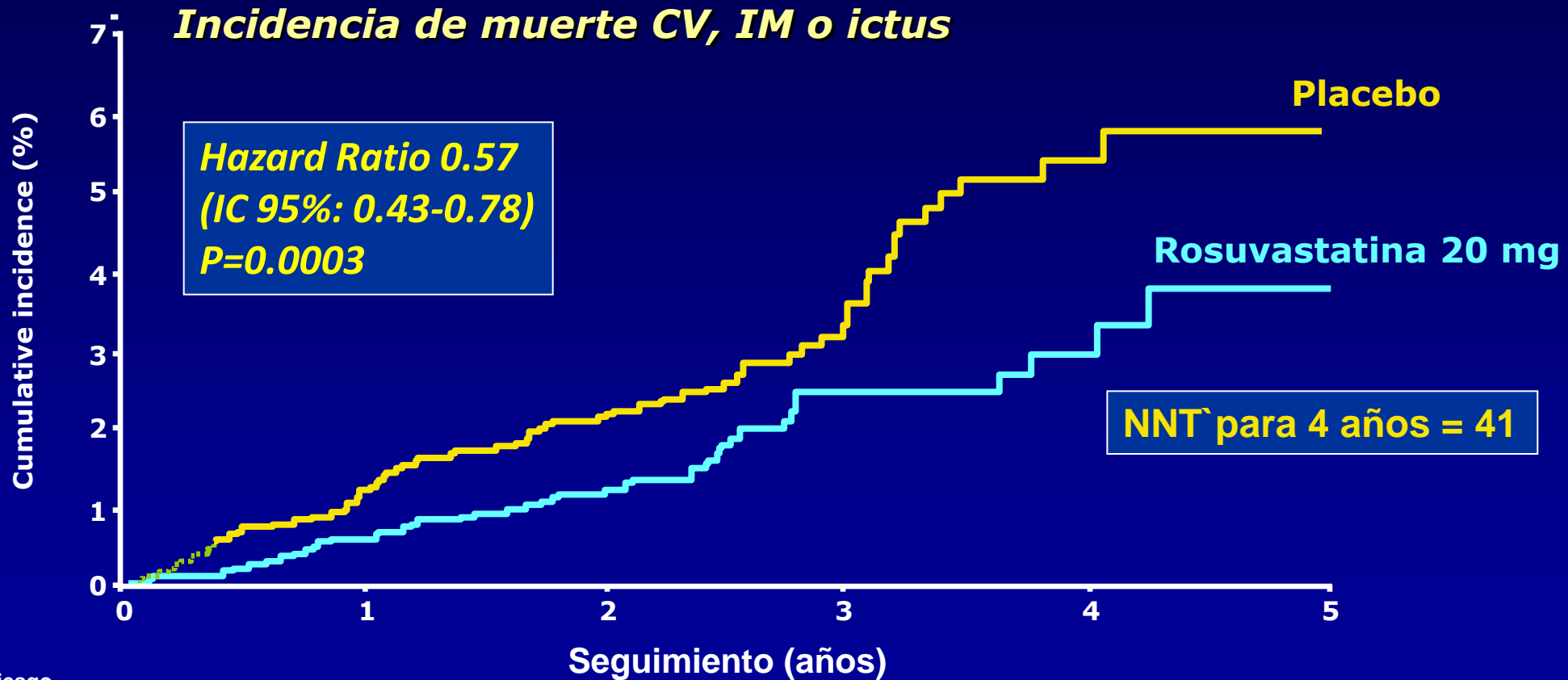
359  
335

131  
110

63  
43

24  
14

# Análisis post hoc JUPITER alto riesgo (SCORE $\geq$ 5%; mod extrapolado)



Número s riesgo

Rosuvastatina

4355

2215

670

280

102

Placebo

4351

2223

702

284

105

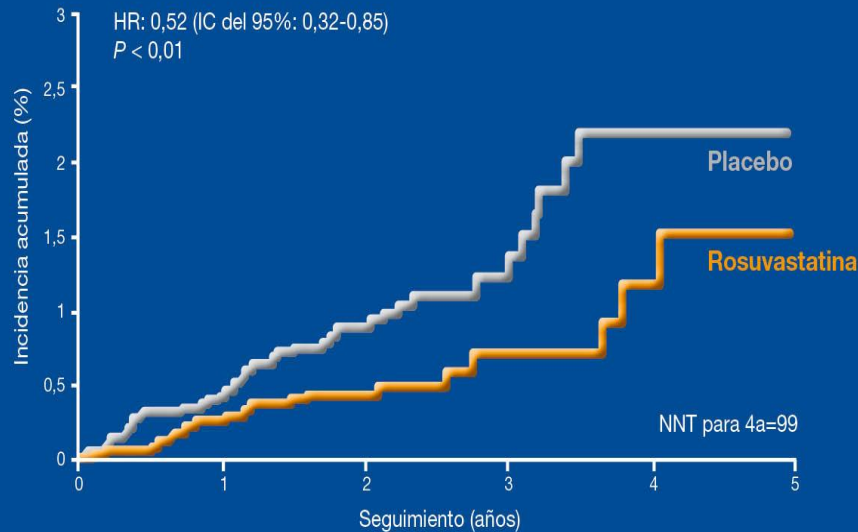
\*Modelo extrapolado

**Koenig W. Eur Heart J 2011;32(1):75-83. Epub 2010 Oct 22**

# Análisis post hoc JUPITER alto riesgo (SCORE $\geq$ 5%; mod extrapolado)

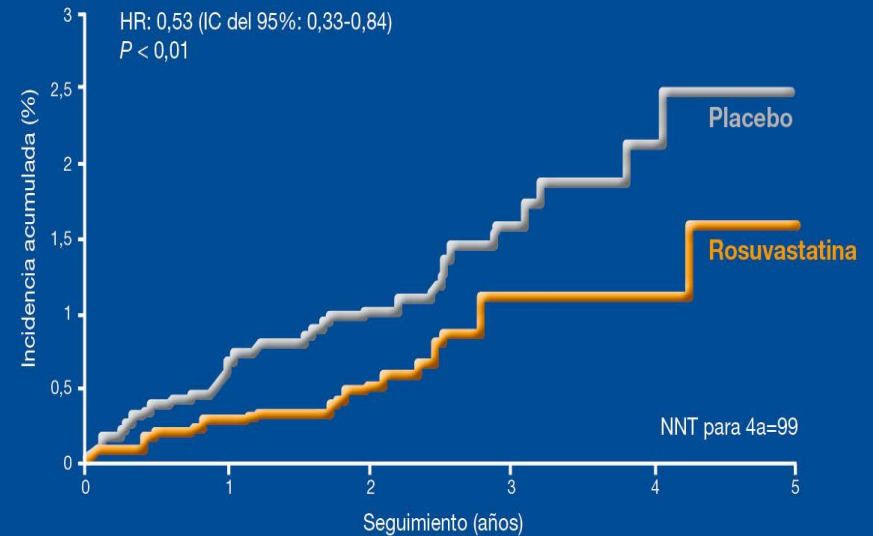
*IAM mortal o no mortal*

*Ictus mortal o no mortal*



Rosuvastatina	4.365	2.222	674	286	101
Placebo	4.373	2.239	708	286	105

NNT, número que es necesario tratar.

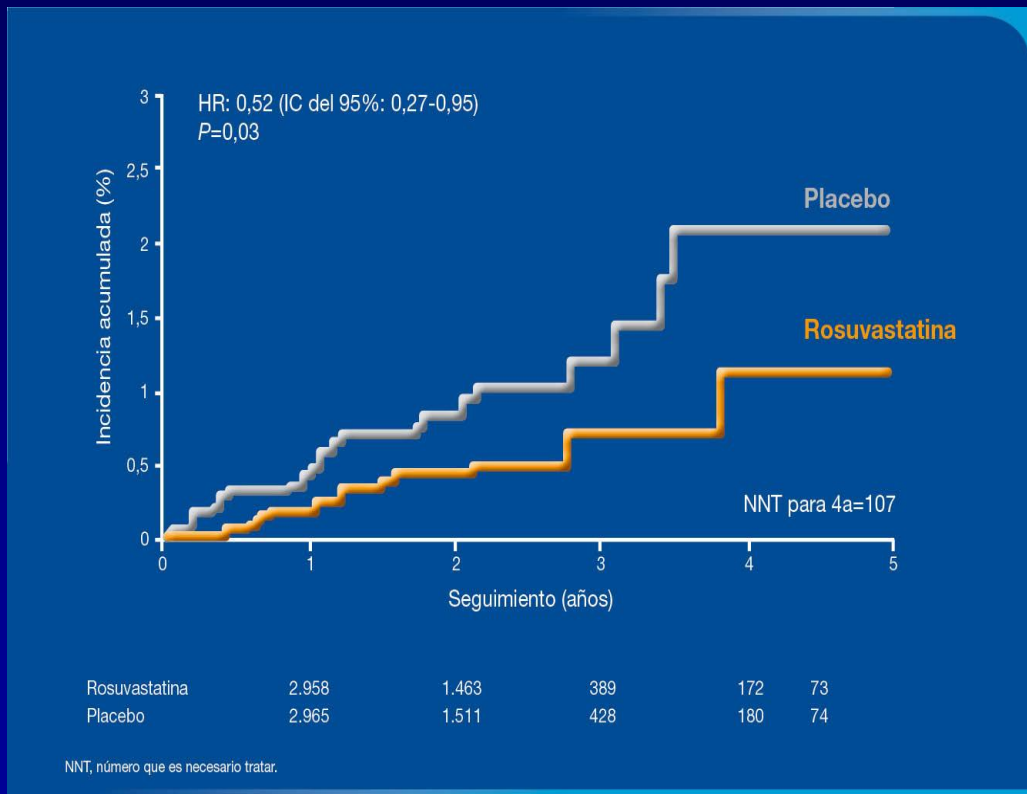


Rosuvastatina	4.362	2.221	672	286	104
Placebo	4.368	2.242	716	294	109

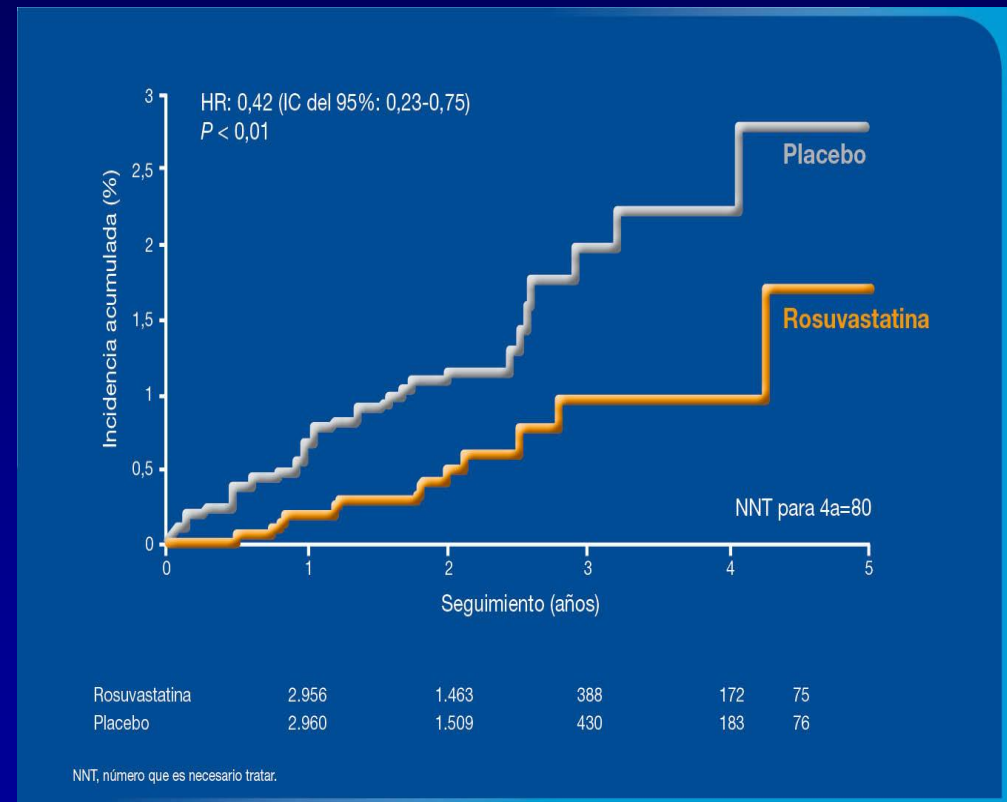
NNT, número que es necesario tratar.

# Análisis post hoc JUPITER alto riesgo (SCORE $\geq 5\%$ ; modelo de cálculo con límite superior)

*IAM mortal o no mortal*

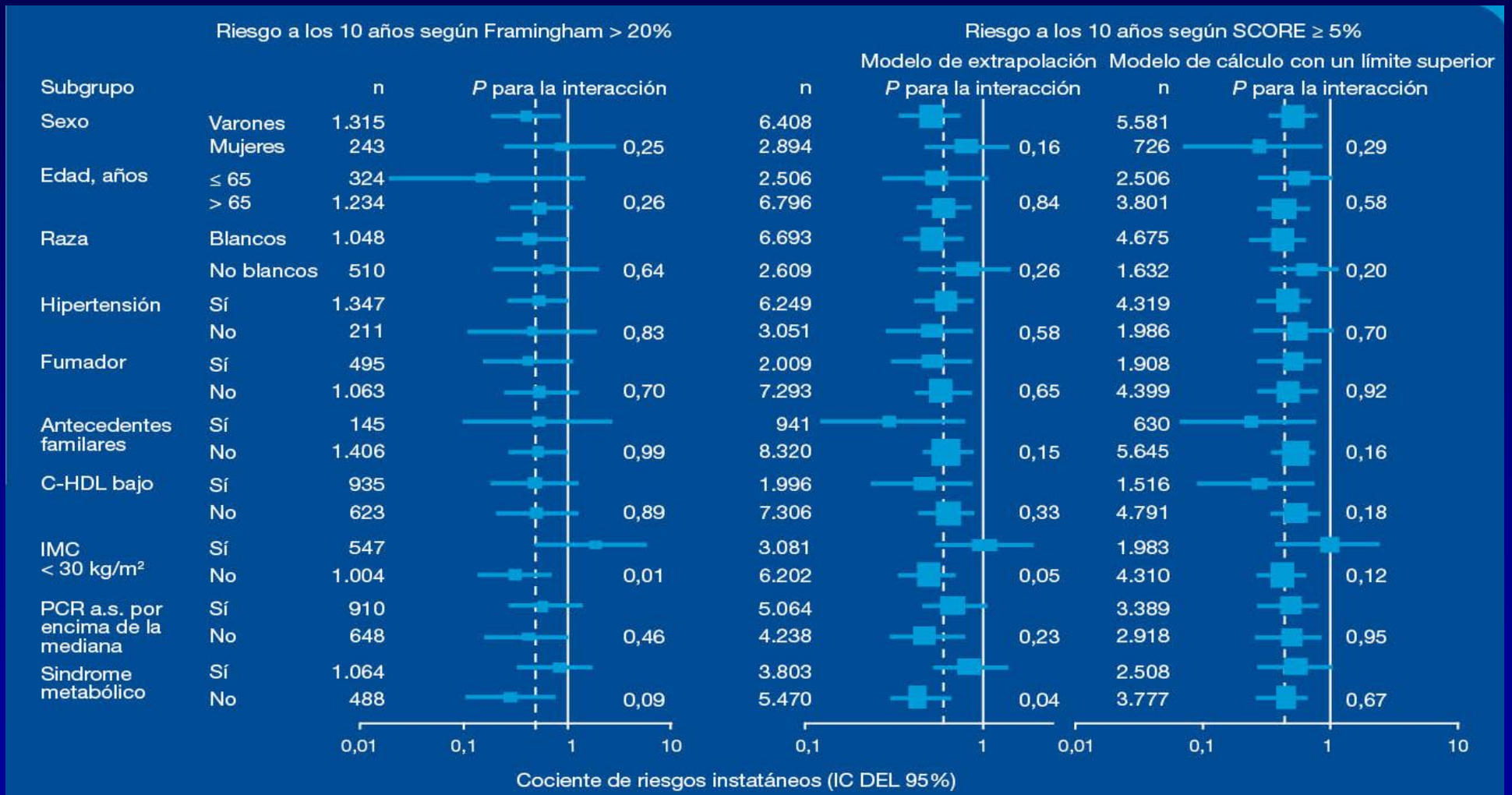


*Ictus mortal o no mortal*



# Análisis post hoc JUPITER

## Resultados según las características basales





# Análisis post hoc JUPITER

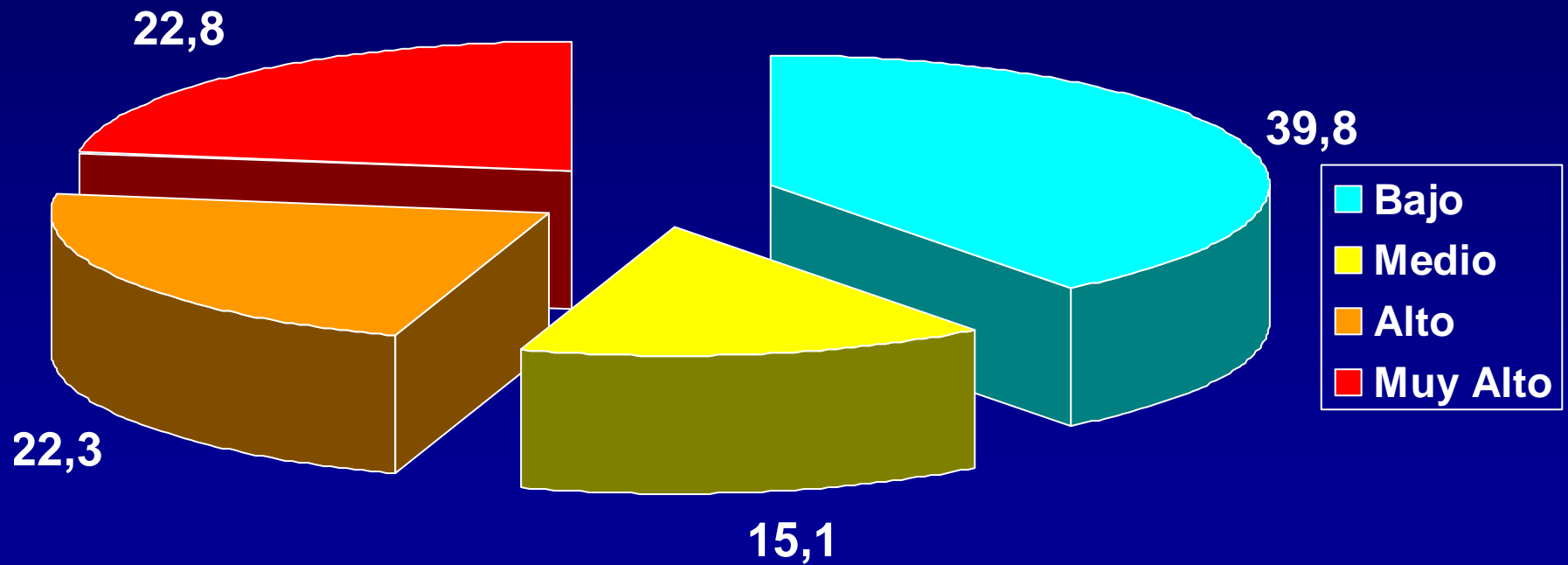
## Episodios CV mayores y mortalidad total

	Rosuvastatina		Placebo		RAT	CRI (IC del 95%)	Valor de P
	N.º de episodios	Tasa de episodios <sup>a</sup>	N.º de episodios	Tasa de episodios <sup>a</sup>			
Cohorte completa de JUPITER (n = 8.901 rosuvastatina, 8.901 placebo)							
Criterio de valoración principal	142	7,7	251	13,6	5,9	0,56 (0,46-0,49)	< 0,0001
Muerte por IM, ictus o causa CV	83	4,5	157	8,5	4,0	0,53 (0,40-0,69)	< 0,0001
Mortalidad total	198	10,0	247	12,5	2,5	0,80 (0,67-0,97)	0,02
Framingham en el periodo basal > 20% (n = 786 rosuvastatina, 772 placebo)							
Criterio de valoración principal	29	17,2	38	24,1	6,9	0,70 (0,43-1,14)	0,155
Muerte por IM, ictus o causa CV	16	9,4	29	18,2	8,8	0,50 (0,27-0,93)	0,028
Mortalidad total	31	17,2	40	23,6	6,3	0,73 (0,46-1,17)	0,193
SCORE en el periodo basal ≥ 5% (modelo de extrapolación; n = 4.619 rosuvastatina, 4.683 placebo)							
Criterio de valoración principal	111	11,5	183	18,8	7,3	0,61 (0,48-0,78)	< 0,0001
IM, ictus o muerte por causa CV	67	6,9	118	12,0	5,1	0,57 (0,43-0,78)	0,0003
Mortalidad total	149	14,4	185	17,5	3,2	0,82 (0,66-1,02)	0,076
SCORE en el periodo basal ≥ 5% (modelo de cálculo con límite superior de edad 65 años; n = 3.130 rosuvastatina, 3.177 placebo)							
Criterio de valoración principal	71	11,1	130	20,1	9,0	0,56 (0,42-0,74)	< 0,0001
Muerte por IM, ictus o causa CV	38	5,9	83	12,7	6,9	0,47 (0,32-0,68)	<0,0001
Mortalidad total	97	15	135	20,6	5,6	0,74 (0,57-0,96)	0,022

# Perfil riesgo pacientes dislipémicos

## Estudio LIPYCARE

**45.1% de pacientes sin ECV son de Riesgo Coronario alto o muy alto**



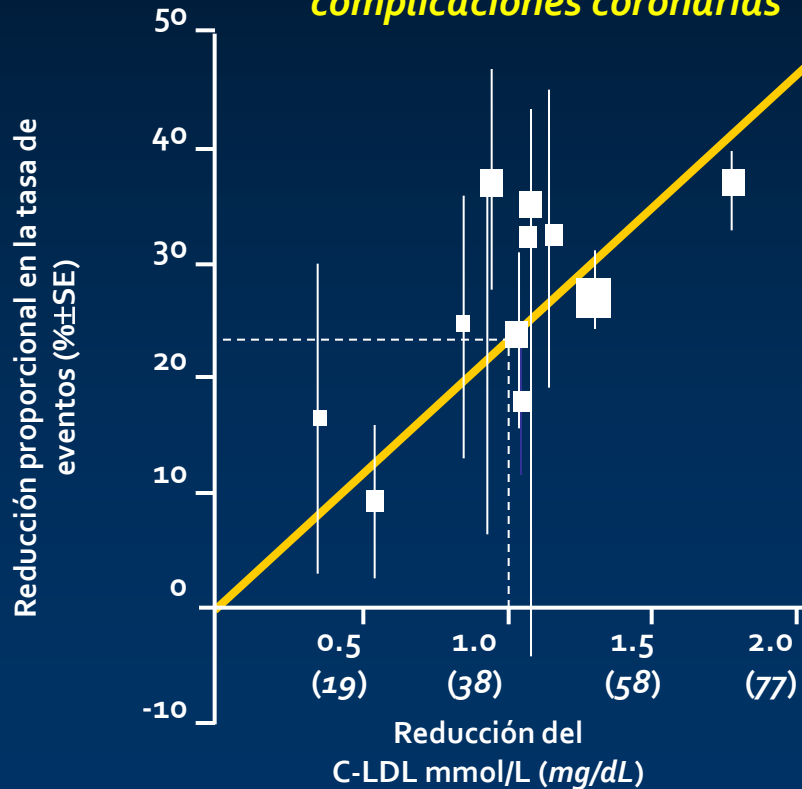
\* Riesgo Coronario según tablas de Framingham

# Relación entre descenso C-LDL y tasa de eventos tras 1 año de tratamiento

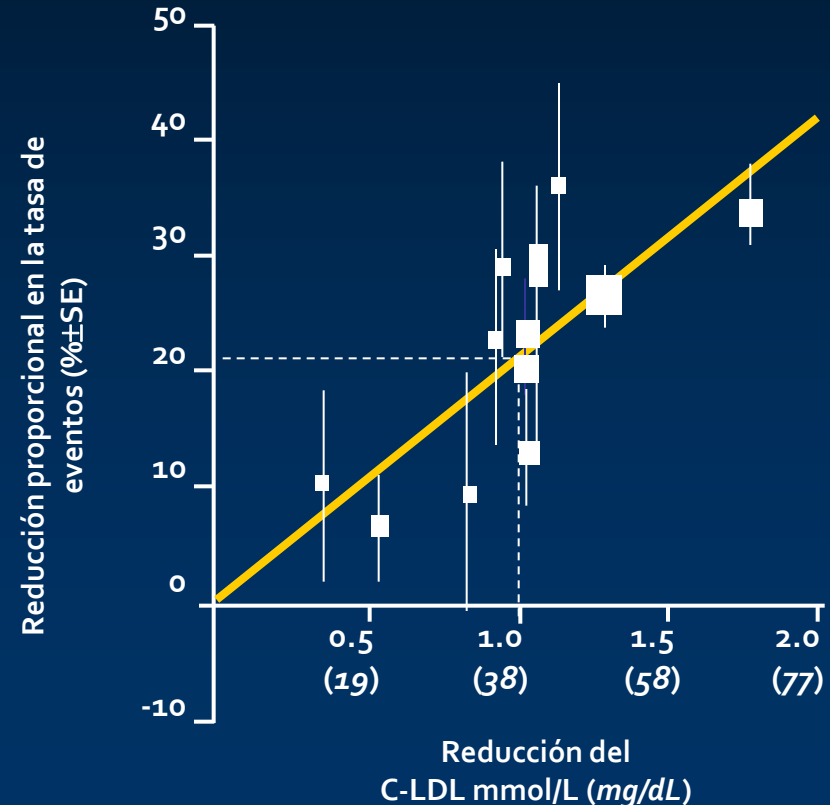
Meta-análisis de datos sobre 90.056 sujetos participantes en 14 ensayos clínico<sup>1</sup>

*Cada reducción de 1 mmol/L (39 mg/dL) en el C-LDL se acompaña de.....*

*.... 23% de reducción en complicaciones coronarias*



*.... 21% reducción en complicaciones cardiovasculares*

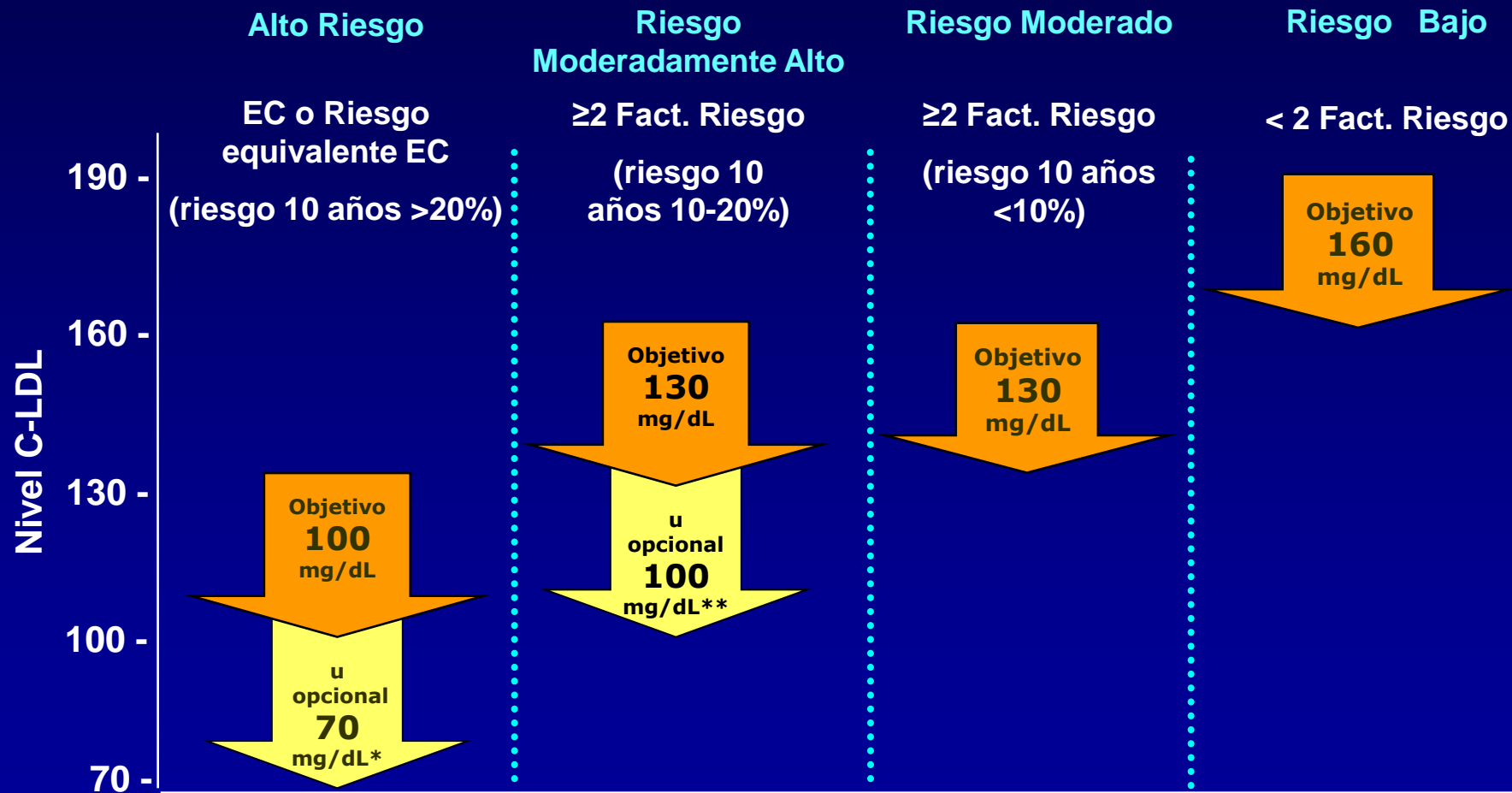




# La disminución de C-LDL se relaciona con reducción de eventos CV



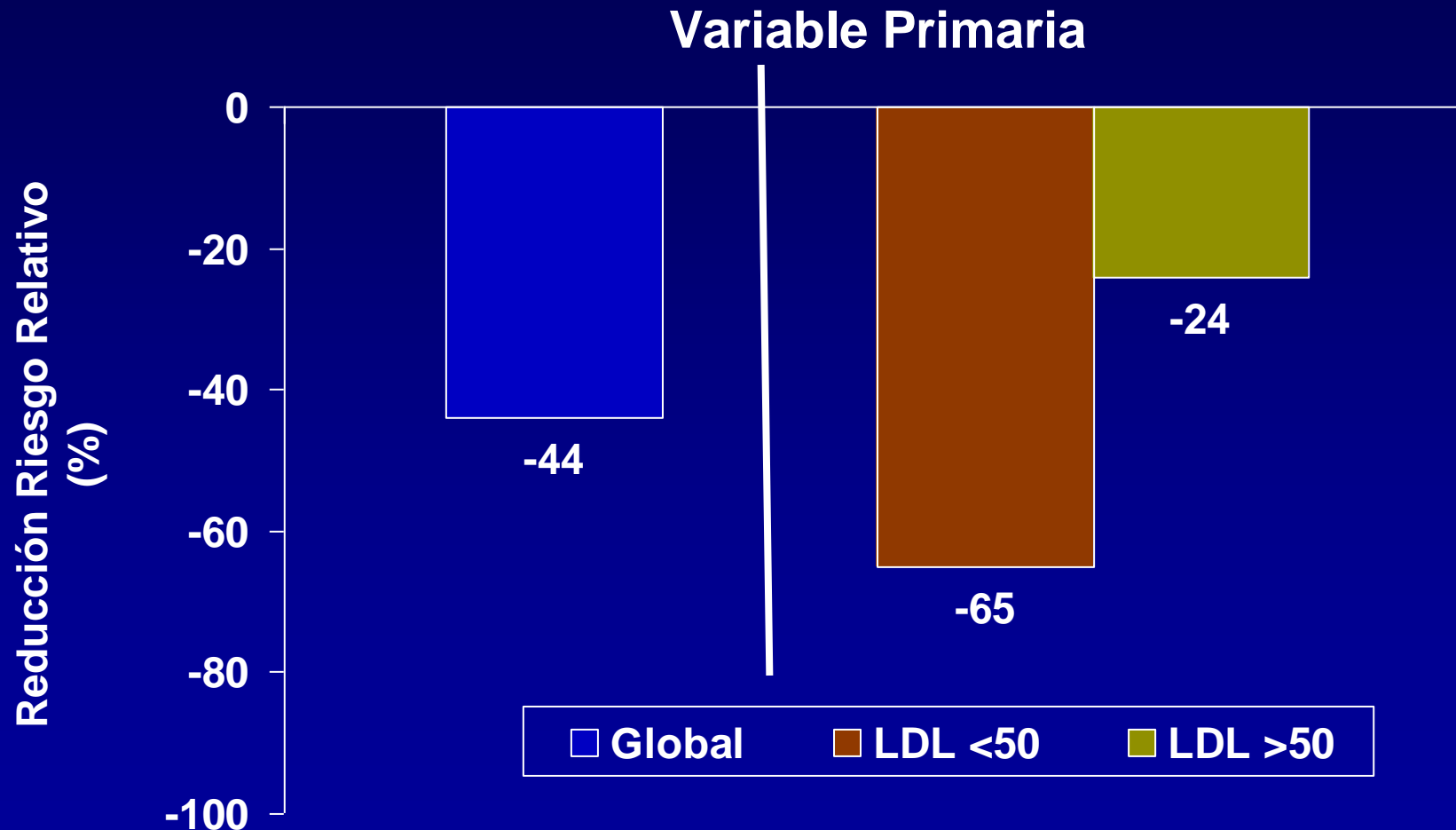
# Objetivos C-LDL en NCEP-ATP III (Propuesta 2004)



\*Opción terapéutica en pacientes de muy alto riesgo y en pacientes con TG alta, no-HDL <100 mg/dL; \*\*Opción terapéutica; 70 mg/dL = 1.8 mmol/L; 100 mg/dL = 2.6 mmol/L; 130 mg/dL = 3.4 mmol/L; 160 mg/dL = 4.1 mmol/L

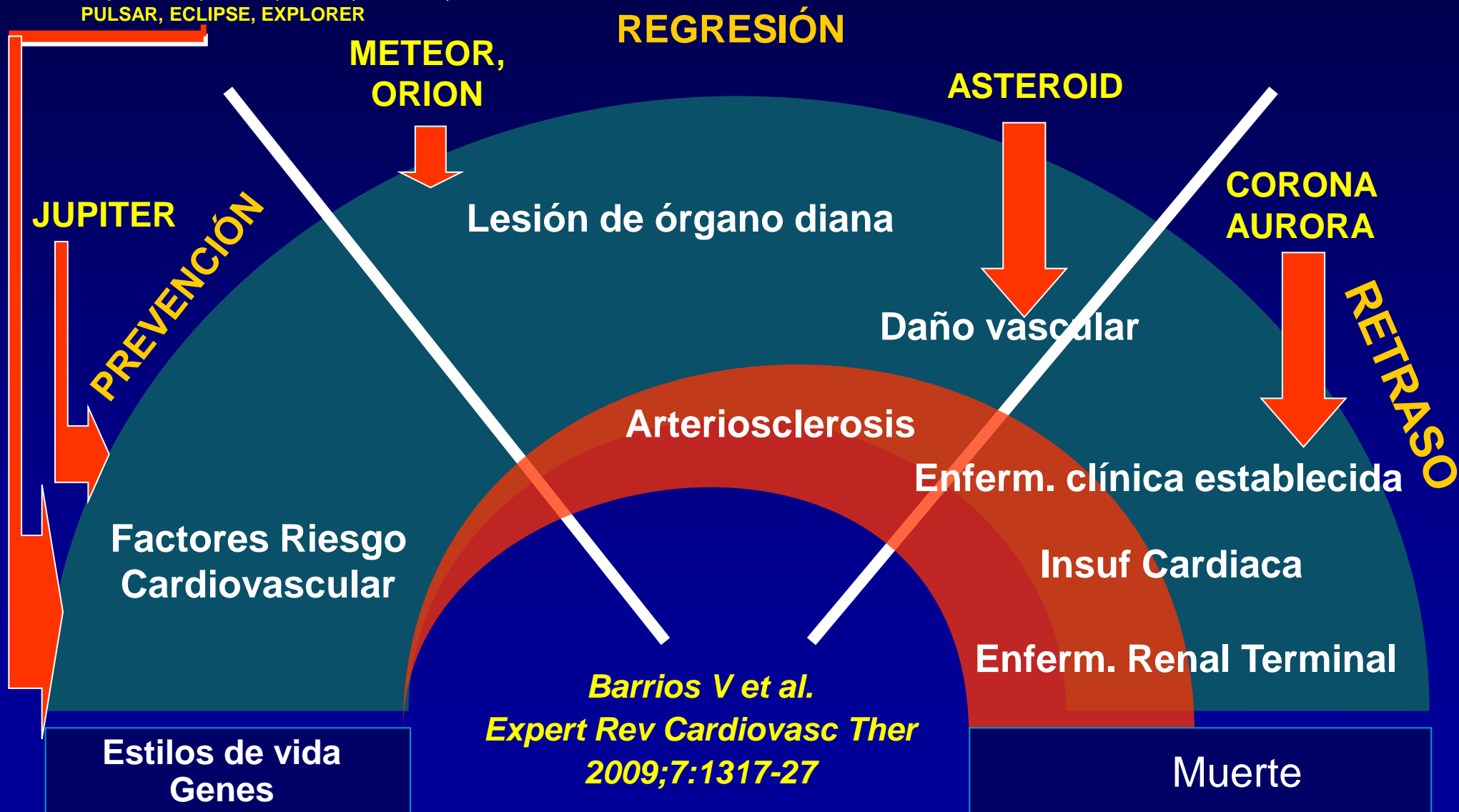
# Mayor beneficio con LDL muy bajo (<50)

## Estudio JUPITER



# +++ Beneficios de ROSUVASTATINA ---

STELLAR, MERCURY I, MERCURY II, ORBITAL,  
DISCOVERY, COMETS, LUNAR, PLUTO, POLARIS,  
PULSAR, ECLIPSE, EXPLORER



**Rosuvastatin and  
cardiovascular continuum.  
When time is important**

**V Barrios, C Escobar**

---

**J Am Coll Cardiol 2010;55:1645-46  
[Letter]**

# Conclusiones

- ✓ En prevención primaria la reducción del C-LDL se traduce en una reducción del riesgo CV
- ✓ En JUPITER se demostró que rosuvastatina 20 mg reduce la M-M en prevención primaria de forma homogénea en todos los subgrupos
- ✓ En los pacientes de alto riesgo rosuvastatina también redujo la M-M, lo que llevó a la aprobación de la nueva indicación por la EMA
- ✓ Una vez identificados los pacientes subsidiarios de ser tratados con estatinas, no se debe demorar el tratamiento