

Estudio SHARP (Study of Heart and Renal Protection)

Dra Pilar Mazón

Sº Cardiología.Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
Sección de HTA, Sociedad Española de Cardiología

El estudio SHARP fue sponsorizado, diseñado, dirigido y analizado por la Universidad de Oxford. Financiado por Merck, la UK MRC, la British Heart Foundation, Australiana NHMRC.



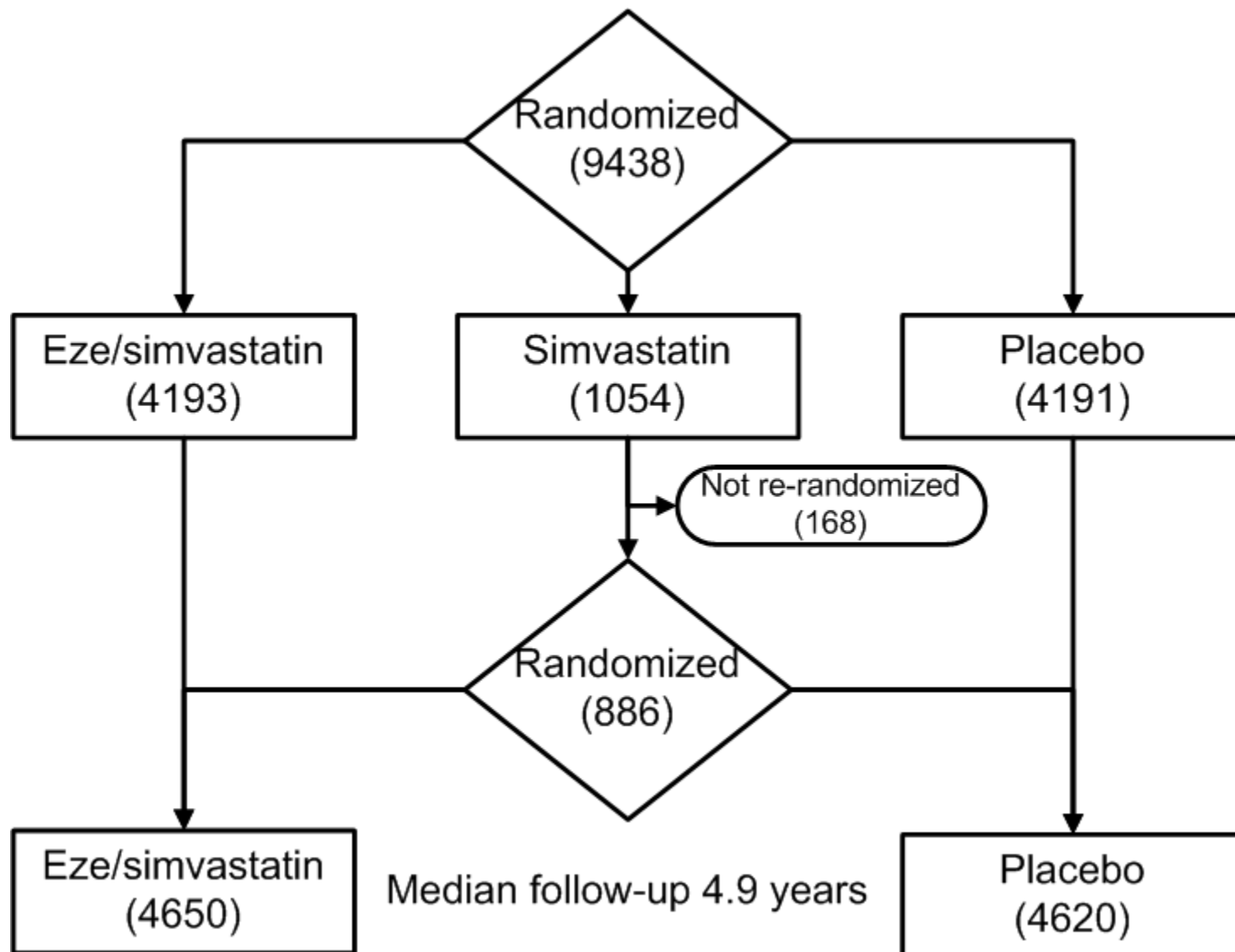
SHARP: ¿Por que este estudio?

- En los pacientes con enfermedad renal crónica, el riesgo de eventos vasculares es elevado.
- En esta población no existe una clara asociación entre los niveles de colesterol y el riesgo de enfermedad vascular.
- El patrón de la enfermedad vascular es atípico.
- Los ensayos clínicos previos con terapia reductora del cLDL en enfermos renales crónicos, no son concluyentes.

SHARP: Criterios de Inclusión

- Pacientes con historia de enfermedad renal crónica
 - No dializados: creatinina elevada en 2 ocasiones
 - Hombres: ≥ 1.7 mg/dL (150 $\mu\text{mol/L}$)
 - Mujeres: ≥ 1.5 mg/dL (130 $\mu\text{mol/L}$)
 - En diálisis: hemodiálisis o diálisis peritoneal.
- Edad ≥ 40 años
- Sin historia de infarto de miocardio o revascularización coronaria.

SHARP: Diseño



SHARP: Características Basales

Característica	Media (SD) o %
Edad	62 (12)
Varones	63%
PA sistólica (mm Hg)	139 (22)
PA diastólica (mm Hg)	79 (13)
Índice de masa corporal	27 (6)
Fumadores	13%
Enfermedad vascular	15%
Diabetes mellitus	23%
Pacientes no dializados	(n=6247)
eGFR (ml/min/1.73m ²)	27 (13)
Albuminuria	80%

SHARP: Plan de análisis de datos y características basales.

**Study of Heart and Renal Protection (SHARP):
Randomized trial to assess the effects of lowering
low-density lipoprotein cholesterol among 9,438
patients with chronic kidney disease**

SHARP Collaborative Group

Am Heart J 2010;0:1-10.e10

- Reducción en 1 año del c-LDL de 30 mg/dL con simvastatina 20 mg en monoterapia y de 43 mg/dL con la combinación de eze/simv 10/20mg (estudios UK-HARP I y II).
- Confirmación de la seguridad de ezetimiba cuando se combina con simvastatina (resultados a un 1 año en 3º rama)
- Revisión del plan de análisis, publicado como apéndice A, antes de romper el ciego de la base de datos.

SHARP: Cambios en parámetros lipídicos

Basal: Colesterol total T 189 ± 45 mg/dl; Col-LDL 108 ± 34 mg/dl

1 y

	Placebo	Simvastatin only	Ezetimibe plus simvastatin	P*
Total cholesterol, mg/dL	-1 (2)	-36 (4)	-54 (2)	<.0001
LDL cholesterol, mg/dL	1 (1)	-29 (3)	-42 (2)	<.0001
HDL cholesterol, mg/dL	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	.76
Triglycerides, mg/dL	-10 (5)	-21 (8)	-37 (4)	<.0001
Apolipoprotein B, mg/dL	-1 (1)	-22 (2)	-30 (1)	<.0001
Apolipoprotein A ₁ , mg/dL	1 (1)	5 (2)	5 (1)	.01

SHARP: Cambios en parámetros lipídicos

	2.5 y[†]		
	Placebo	Ezetimibe plus simvastatin	P
Total cholesterol, mg/dL	-8 (1)	-49 (1)	<.0001
LDL cholesterol, mg/dL	-6 (0.5)	-39 (0.6)	<.0001
HDL cholesterol, mg/dL	0 (0.2)	1 (0.2)	.21
Triglycerides, mg/dL	-21 (1)	-45 (1)	<.0001
Apolipoprotein B, mg/dL	-4 (0.4)	-27 (0.5)	<.0001
Apolipoprotein A ₁ , mg/dL	8 (0.4)	10 (0.4)	.04

SHARP: Cumplimiento y Reducción c-LDL en el Punto Medio del Estudio

	Eze /simv	Placebo
Cumplimiento	66%	64%
Otras Estatinas	5%	8%
Reducción de lípidos	71%	8%

~65% cumplimiento

Si con un 65% de cumplimiento se reducen 32 mg/dL de c-LDL, con un cumplimiento total se reducirían 50 mg/dL.

SHARP: Resultados

- **Principal**

- Principales eventos isquémicos (muerte coronaria, Infarto de miocardio, Ictus no-hemorrágico, o revascularización)

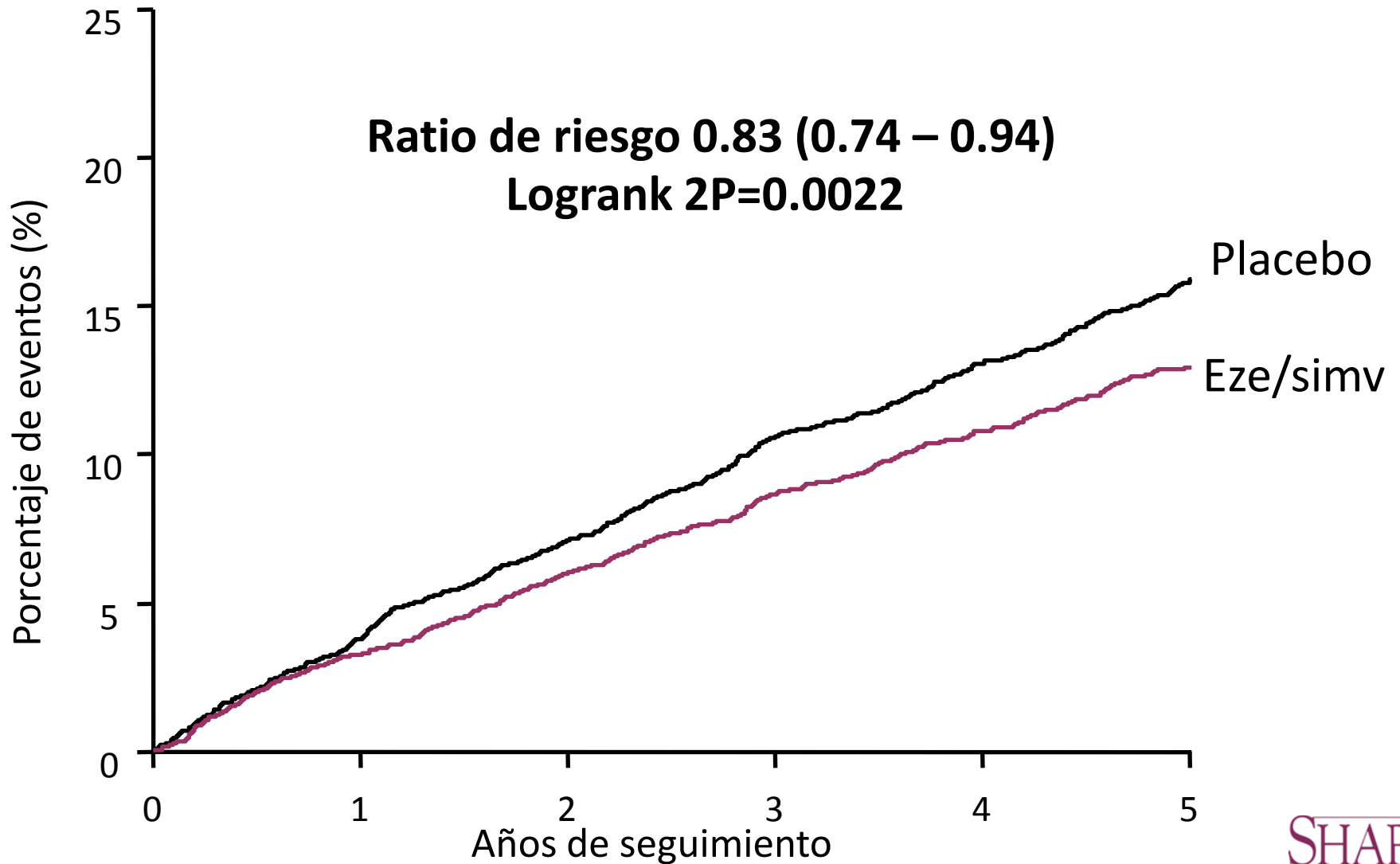
- **Secundarios**

- Principales eventos cardiovasculares (muerte de origen cardíaco, IM, ictus, o revascularización)
- Causas de los principales eventos isquémicos

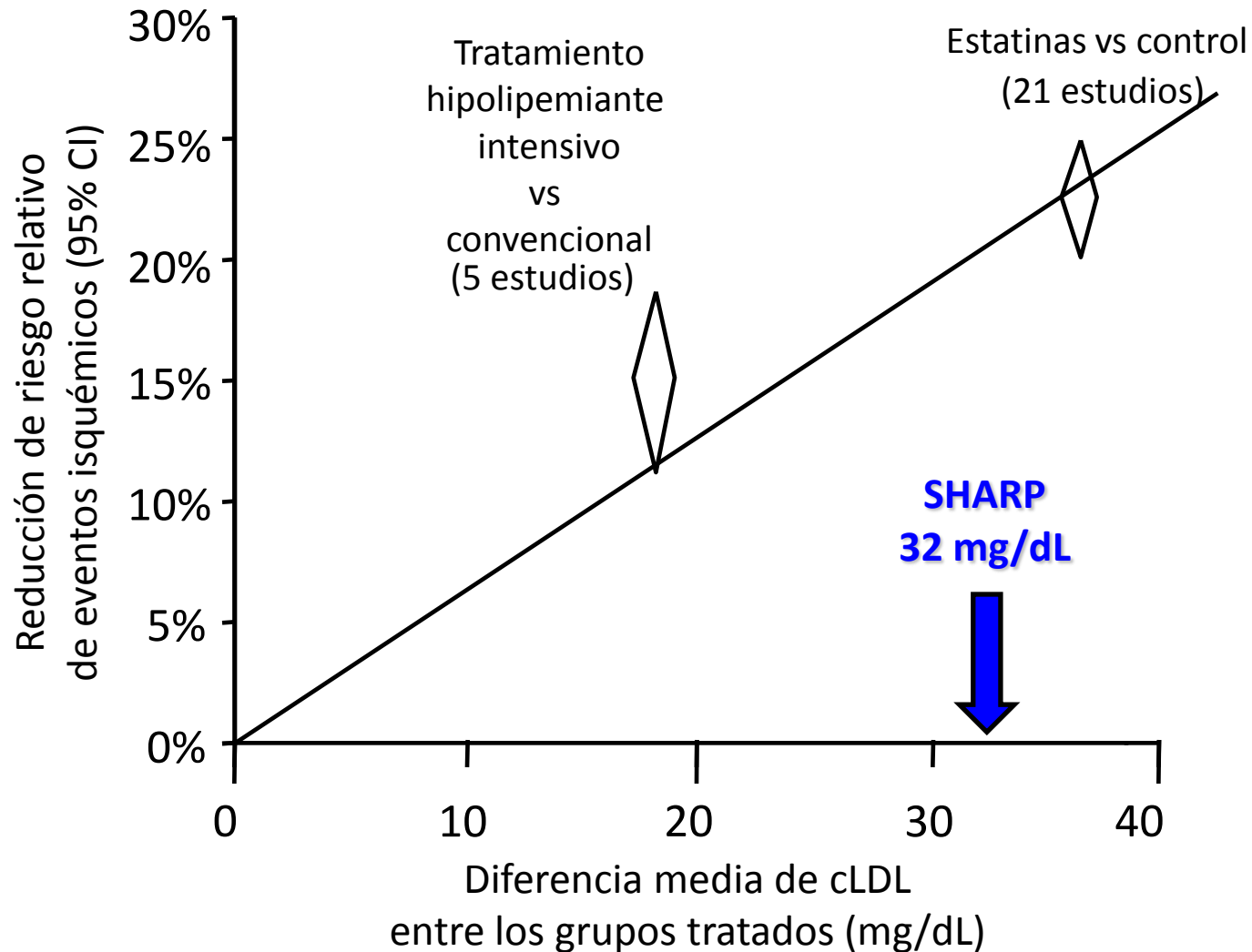
- **Sobre parámetros renales**

- Necesidad de diálisis o transplante al final del estudio

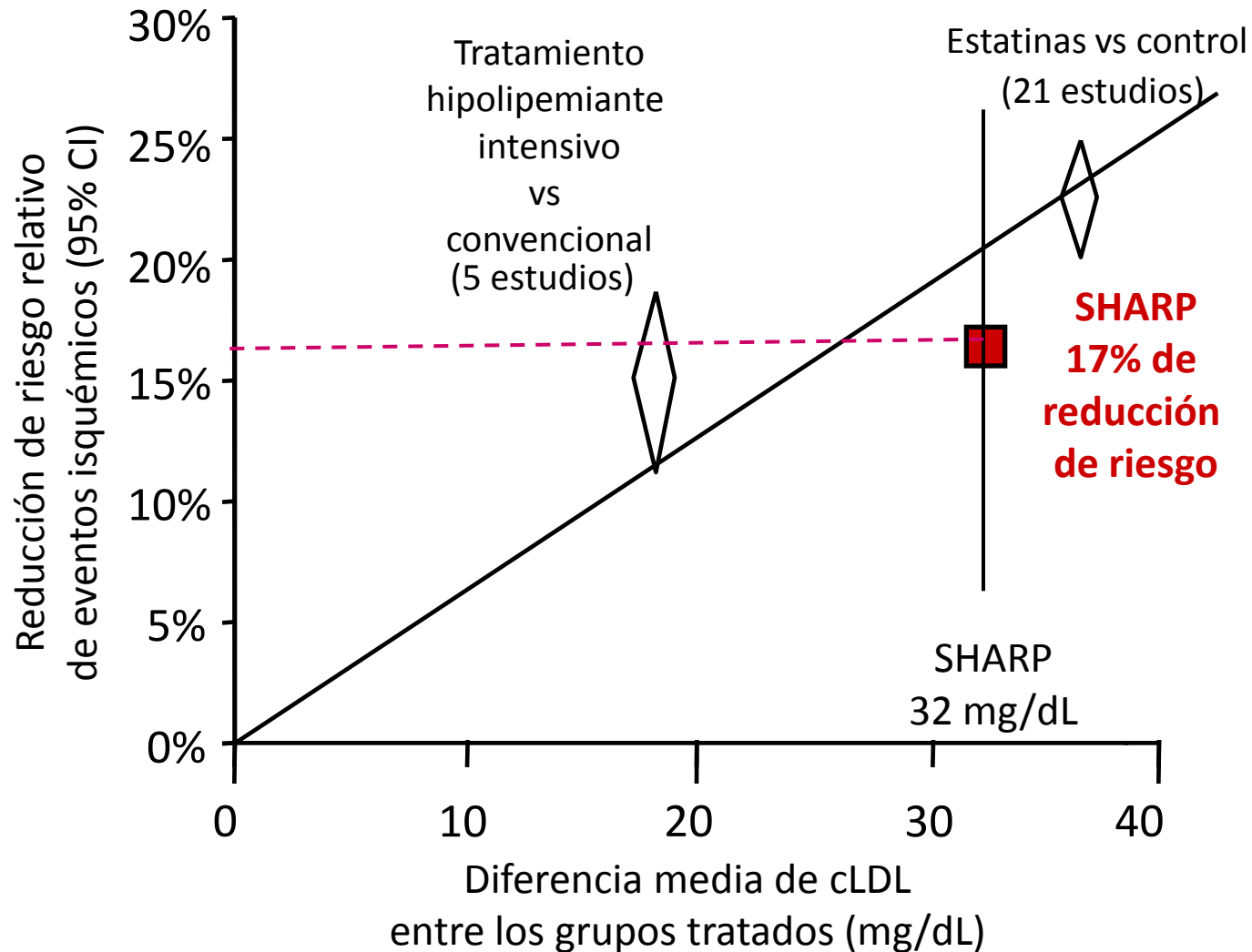
SHARP: Principales eventos isquémicos



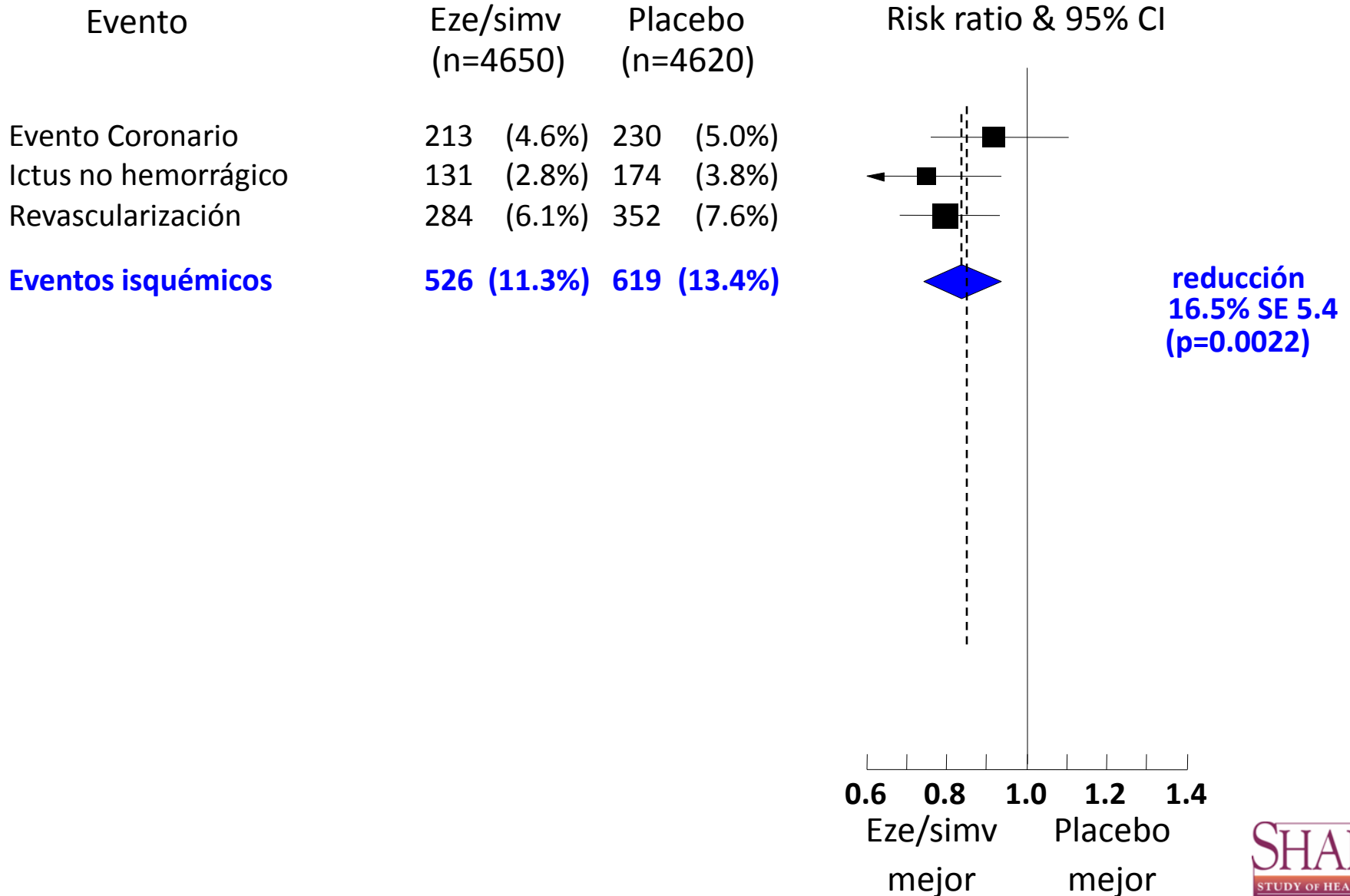
CTT: Efectos sobre los eventos isquémicos



CTT: Efectos sobre los eventos isquémicos

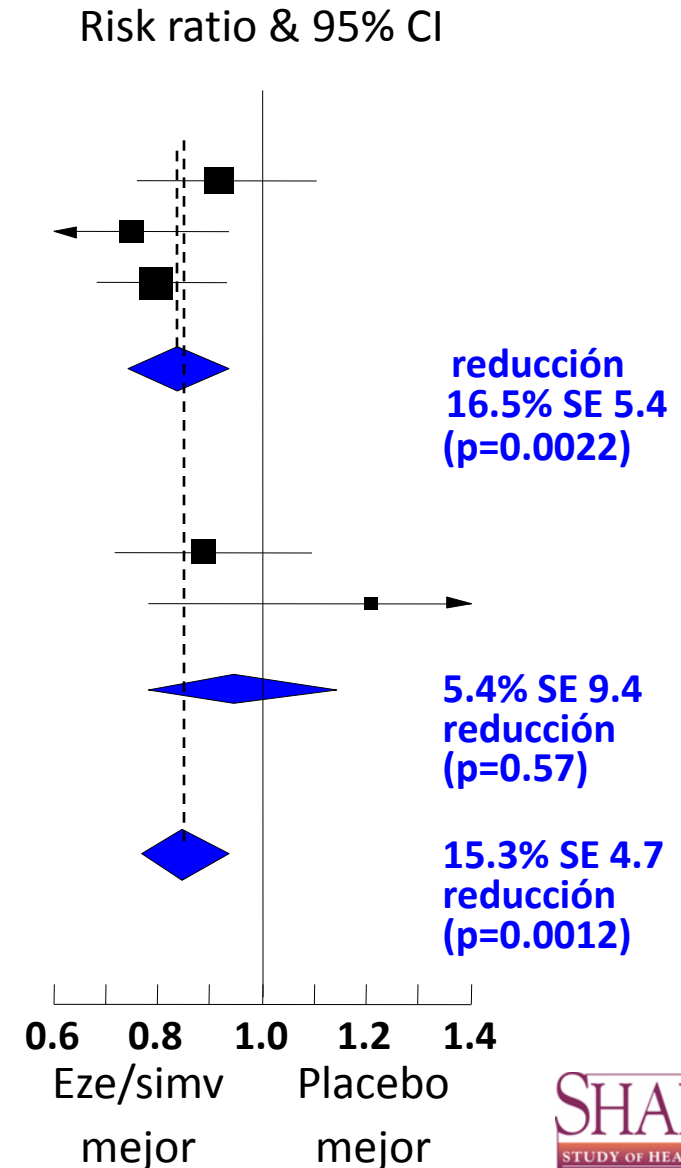


SHARP: Eventos isquémicos



SHARP: Eventos vasculares

Evento	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
Evento Coronario	213 (4.6%)	230 (5.0%)
Ictus no hemorrágico	131 (2.8%)	174 (3.8%)
Revascularización	284 (6.1%)	352 (7.6%)
Eventos isquémicos	526 (11.3%)	619 (13.4%)
Otras muertes origen cardíaco	162 (3.5%)	182 (3.9%)
Ictus hemorrágico	45 (1.0%)	37 (0.8%)
Otros eventos vasculares	207 (4.5%)	218 (4.7%)
Eventos vasculares	701 (15.1%)	814 (17.6%)



SHARP: Reducción de eventos vasculares en los distintos subgrupos del estudio

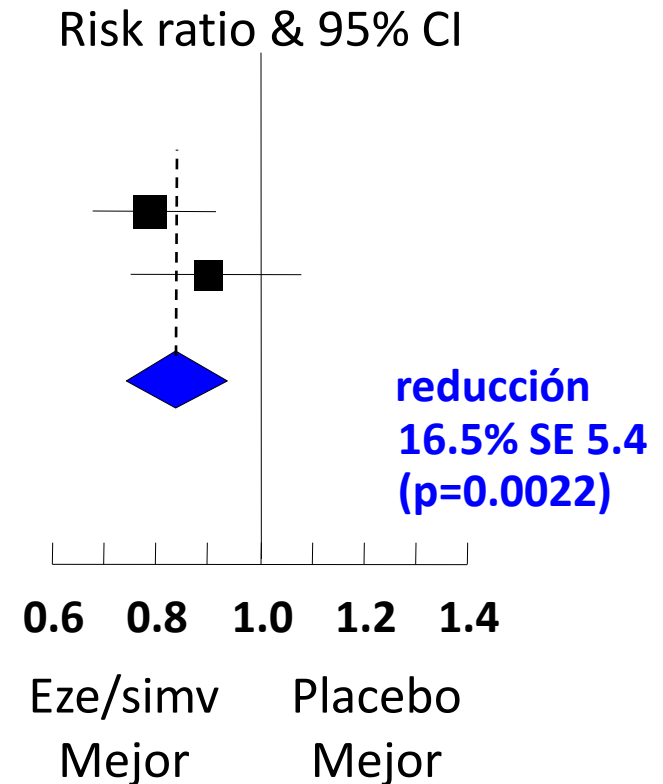
- De los 8384 pacientes aleatorizados inicialmente para eze/simv vs placebo, la tasa de riesgo de episodios vasculares = 0.84 (95% CI 0.75 – 0.93; p=0.0010)
- La reducción de eventos isquémicos fue similar en todos los subgrupos de estudio (incluyendo dializados y no dializados)

SHARP: Eventos isquémicos

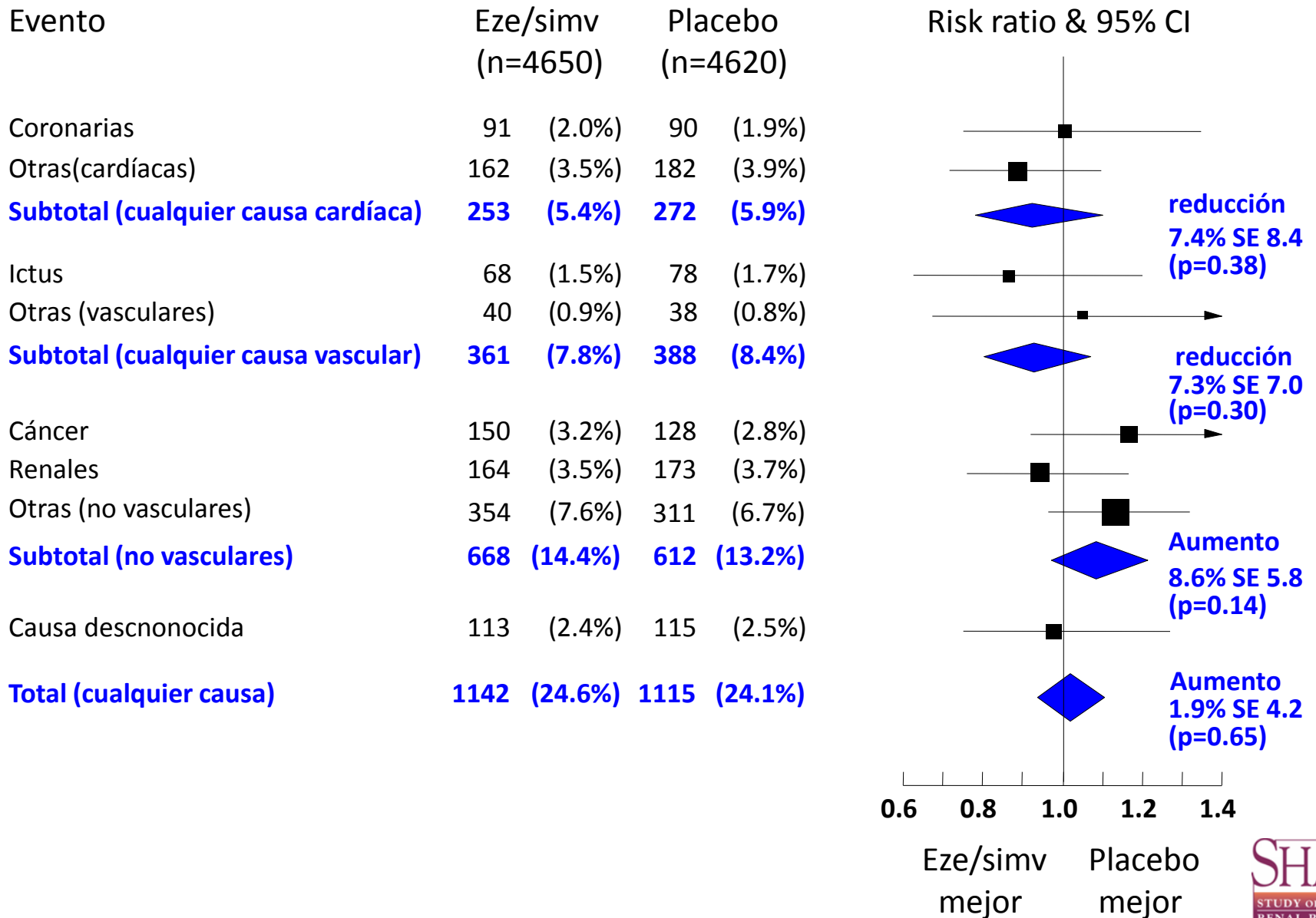
Según la función renal en la aleatorización

	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
No dializados (n=6247)	296 (9.5%)	373 (11.9%)
Dializados (n=3023)	230 (15.0%)	246 (16.5%)
Eventos isquémicos	526 (11.3%)	619 (13.4%)

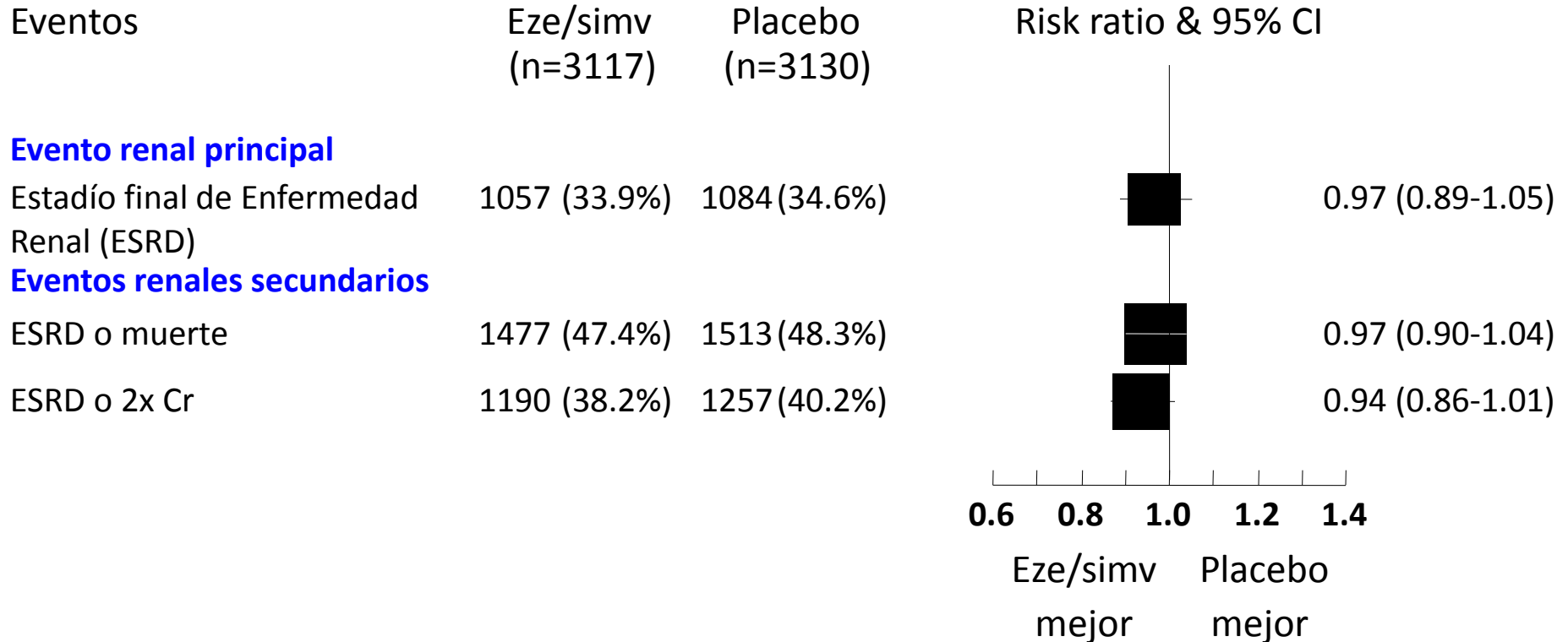
**NO hay diferencia significativa entre
pacientes dializados y no dializados
(p=0.25)**



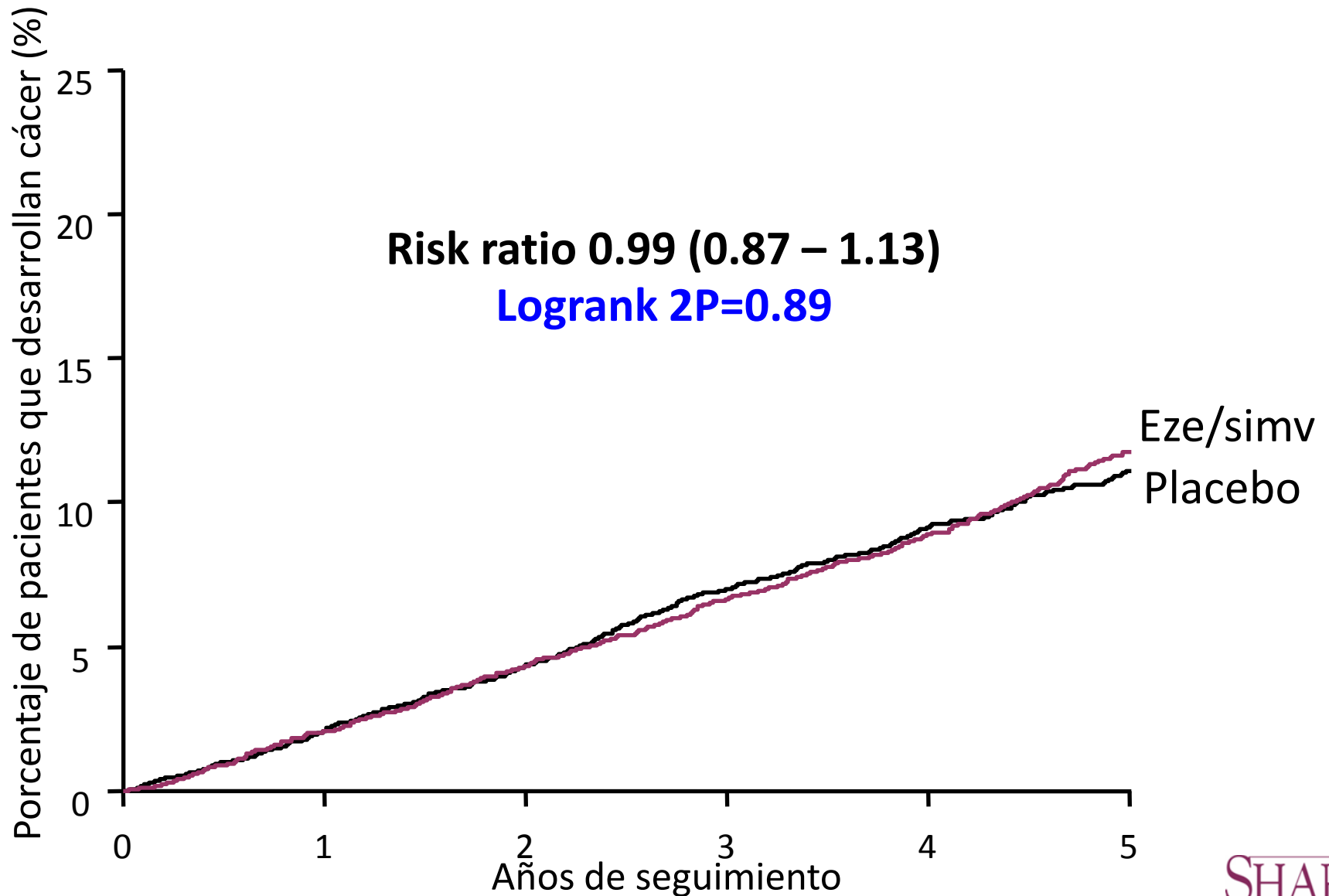
SHARP: Causas Específicas de Mortalidad



SHARP: Datos sobre parámetros Renales



SHARP: Incidencia de Cáncer



SHARP: Incidencia de Cáncer por Localización

	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
Orofaringe/esófago	14	16
Estómago	11	14
Intestino	53	35
Páncreas	9	10
Hepatobiliar	8	4
Pulmón	42	35
Otros (respiratorio)	3	4
Piel	136	153
Mama	29	21
Próstata	39	52
Riñón	31	23
Vejiga y tracto urinario	26	32
Genital	12	14
Hematológico	26	27
Otros (conocidos)	9	12
Otros (sin especificar)	13	7
Cualquier caso de cáncer	438 (9.4%)	439 (9.5%)

No hay diferencias significativas

SHARP: Seguridad

	Eze/simv (n=4650)	Placebo (n=4620)
Miopatía		
CK >10 x y ≤40 x ULN	17 (0.4%)	16 (0.3%)
CK >40 x ULN	4 (0.1%)	5 (0.1%)
Hepatitis	21 (0.5%)	18 (0.4%)
Aumento continuado ALT/AST >3x ULN	30 (0.6%)	26 (0.6%)
Complicaciones por cálculos biliares	85 (1.8%)	76 (1.6%)
Otras hospitalizaciones por cálculos biliares	21 (0.5%)	30 (0.6%)
Pancreatitis sin cálculos biliares	12 (0.3%)	17 (0.4%)

SHARP: Resumen

- Reducción de eventos isquémicos: RR 17%, $p < 0.0022$ con un 66% de cumplimiento.

El cumplimiento de un 100% reduciría el riesgo de eventos isquémicos en un 25%, evitando entre 30–40 eventos por cada 1000 pacientes tratados durante 5 años.

- Reducción de eventos CV: RR 15%, $p = 0.0012$
- Reducciones de eventos similares en dializados y no dializados

SHARP: Resumen

- Progresión a ESRD (*enfermedad renal en fase terminal*)
RR 3%, p=ns
- 2x SeCR (*creatinina sérica*) y ESRD RR 6%, p=ns
- No hay diferencias en la mortalidad puesto que la mayoría de las muertes no son de naturaleza isquémica.

SHARP: Resumen

- El efecto clínico obtenido con la combinación ezetimiba/simvastatina fue consistente con la relación entre la disminución de LDL y la reducción del riesgo cardiovascular del CTT
- Perfil de seguridad semejante en ambas ramas de estudio.
- No aumento de incidencia de cáncer o de mortalidad por cáncer.