

Qué nos recomiendan las Guías?

03 de Junio 2011

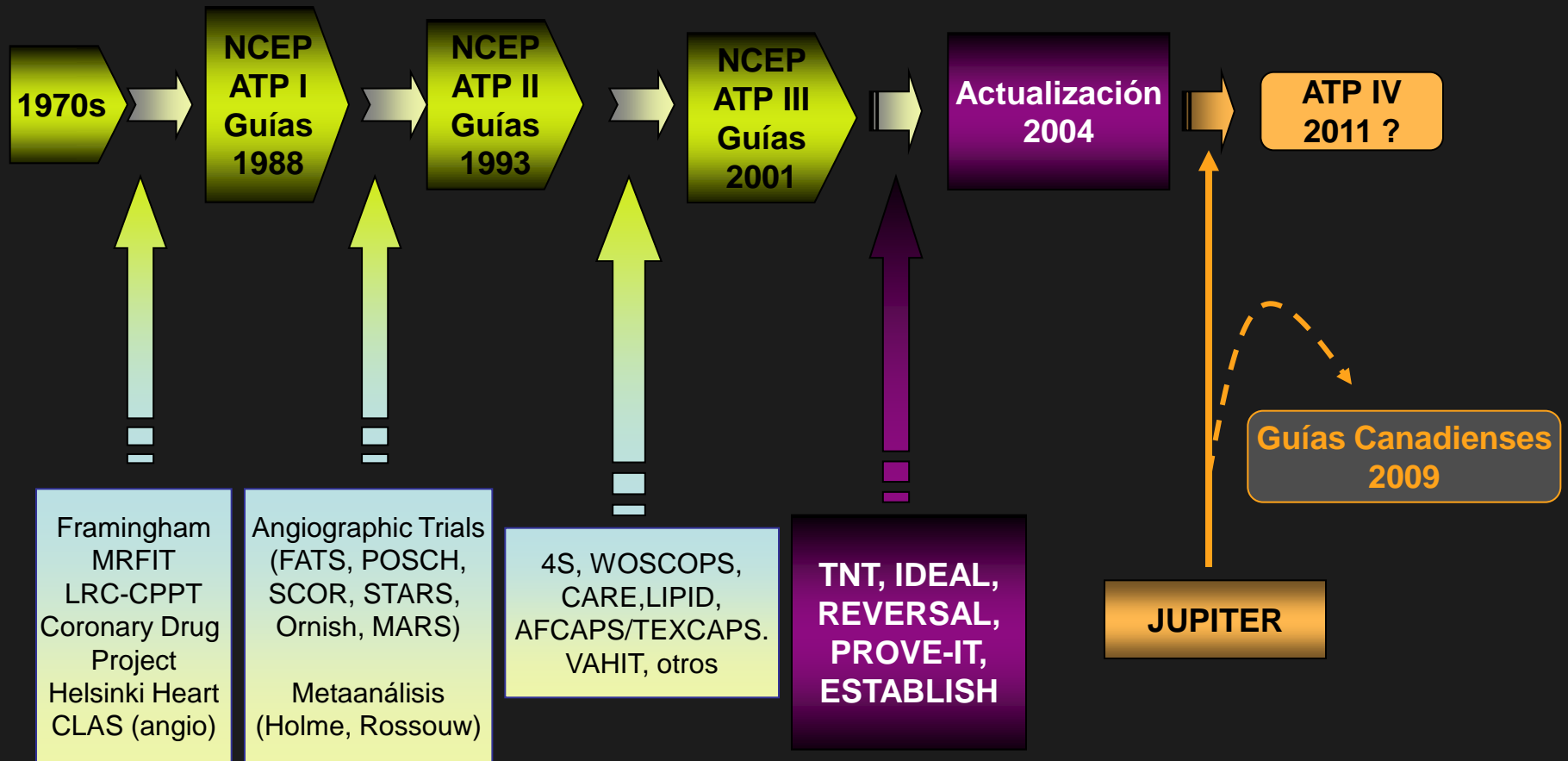
Adalberto Serrano Cumplido

DESCARGO DE RESPONSABILIDAD

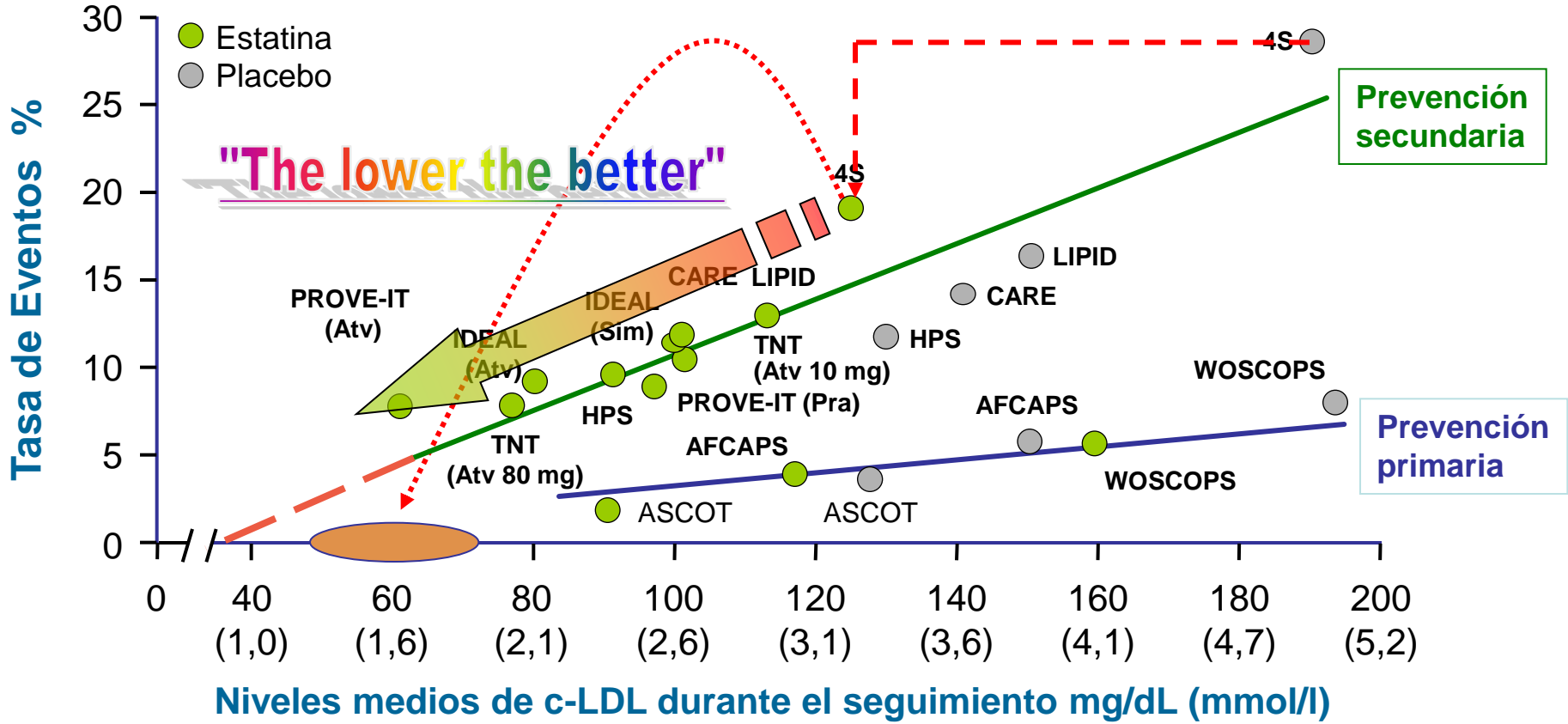
“Las presentaciones de esta mesa son de carácter educativo y el contenido de las mismas refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de AstraZeneca.

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”

Evolución del tratamiento lipídico



Relación entre c-LDL e incidencia de episodios CV

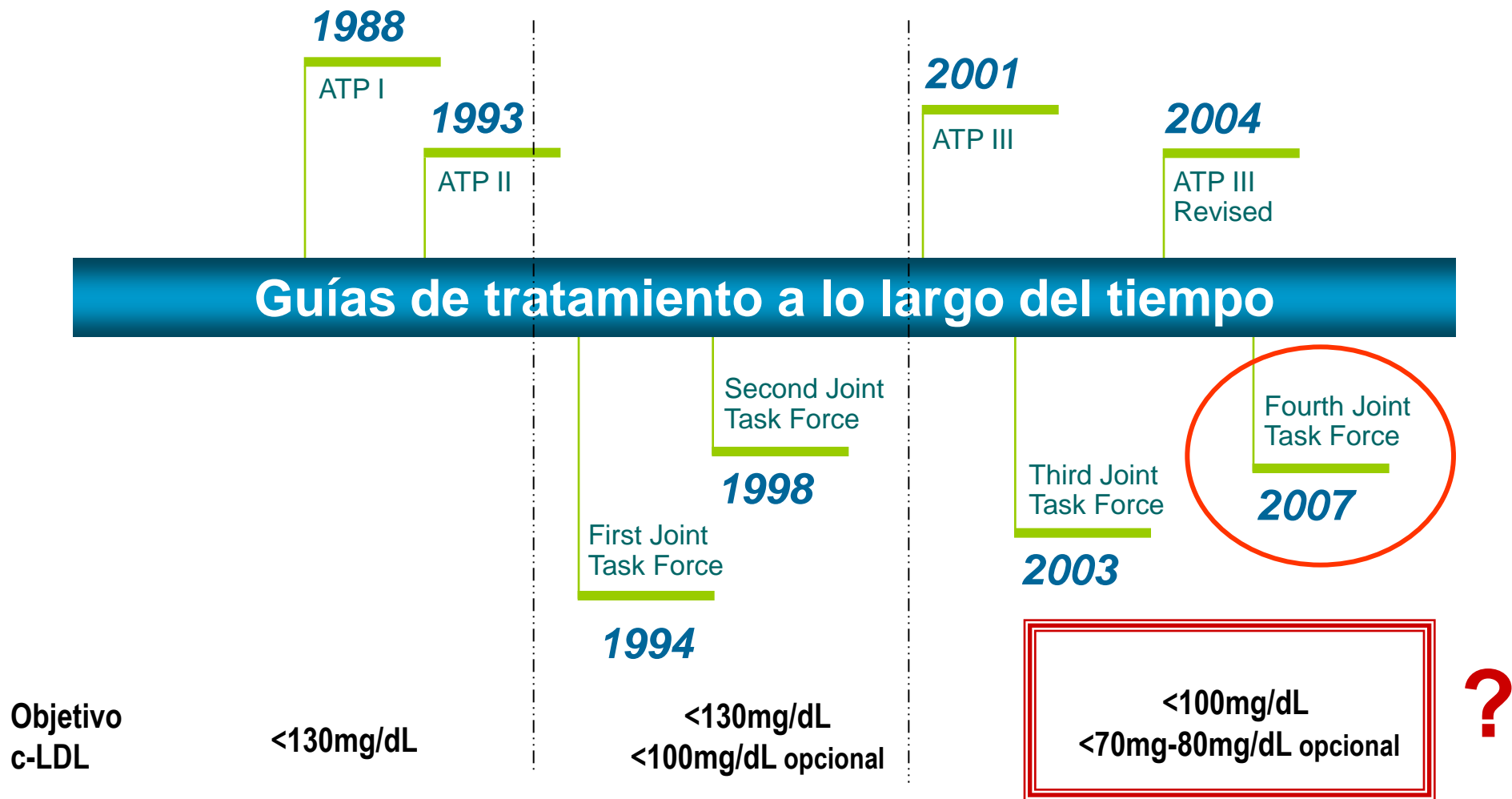


CV: Cardiovascular

Atv = atorvastatina; Pra = pravastatina; Sim = simvastatina; PROVE-IT = Pravastatin or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL = Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering; ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; AFCAPS = Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study

Rosenson RS. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9:269–279; LaRosa JC, et al. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–1435; Pedersen TR, et al. *JAMA*. 2005;294:2437–2445.

Las guías recomiendan cada vez objetivos más bajos de c-LDL

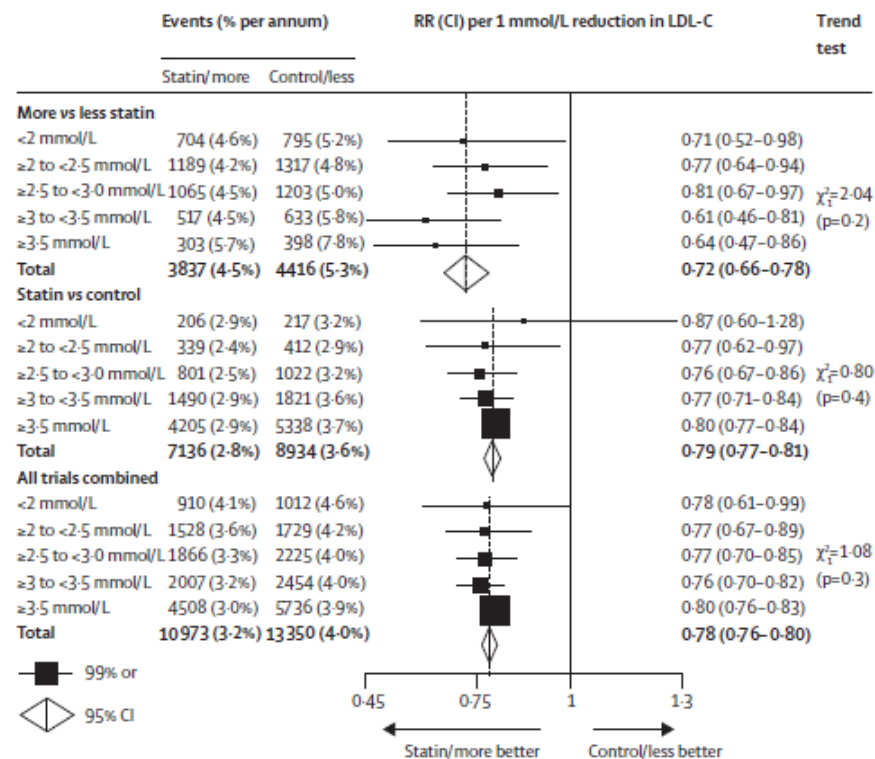
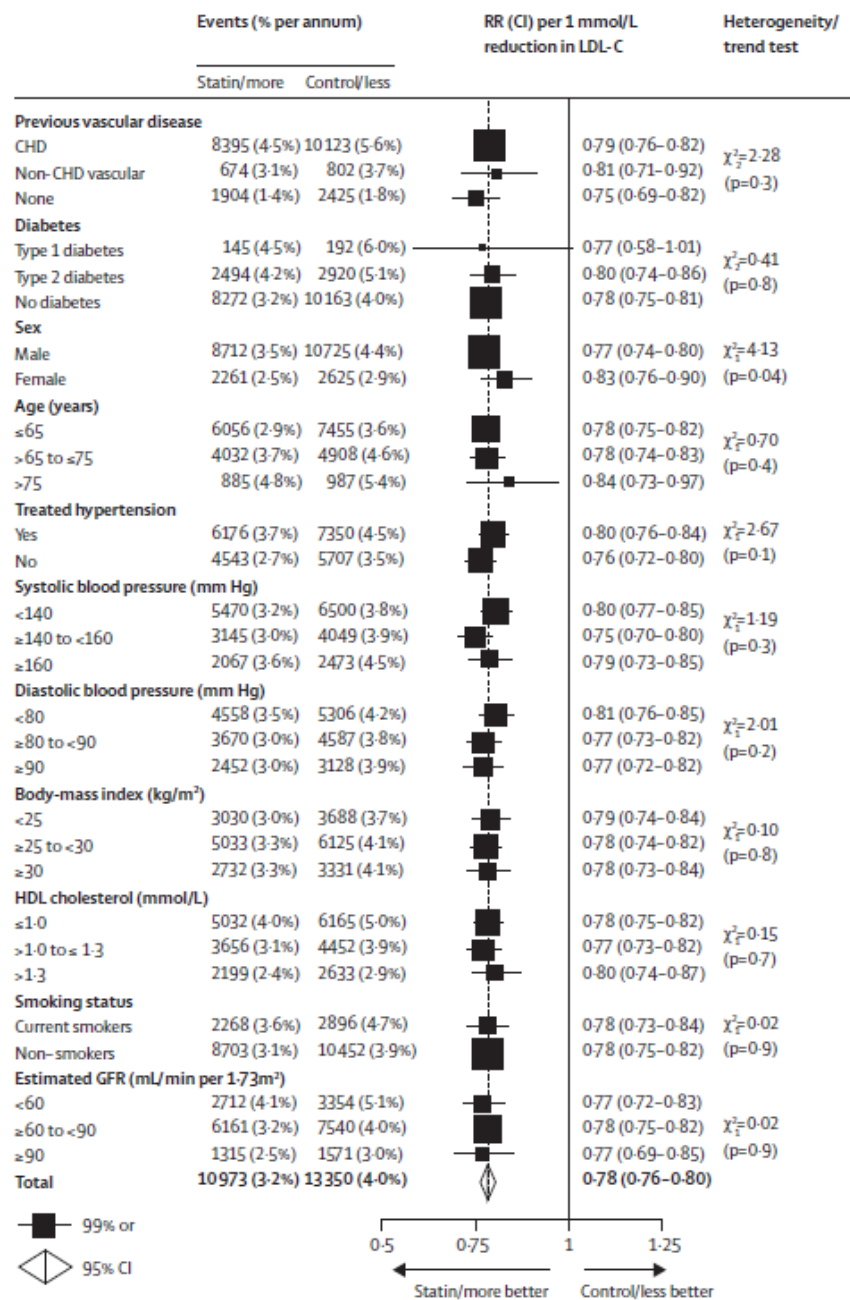


Adapted from Expert Panel. *Arch Intern Med.* 1988;148(1):36–69; Pyörälä K, et al. *Atherosclerosis.* 1994;110(2):121–161; Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA.* 1993;269(23):3015–3023; Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA.* 2001;285(19):2486–2497; Wood D, et al. *Atherosclerosis.* 1998;140(2):199–270; De Backer G, et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2003;10(4)(suppl 1):S1–S78; Grundy SM, et al. *Circulation.* 2004;110:227–239; Graham I, et al. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(suppl 2):S1–S113.

- **Muchos de los estudios incluidos en los meta-análisis valoran la eficacia de una estatina a una dosis concreta**
- **El tiempo de seguimiento empleado en los diferentes estudios es inferior a los 5 años**
- **Las características de los estudios incluidos en los metaanálisis difieren en sus características: edad de los sujetos, eficacia de la estatina, duración de la exposición al fármaco, distintos niveles de riesgo cardiovascular, diferentes objetivos**
- **No se marcan objetivos claros de c-LDL ni de otros parámetros**

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration*



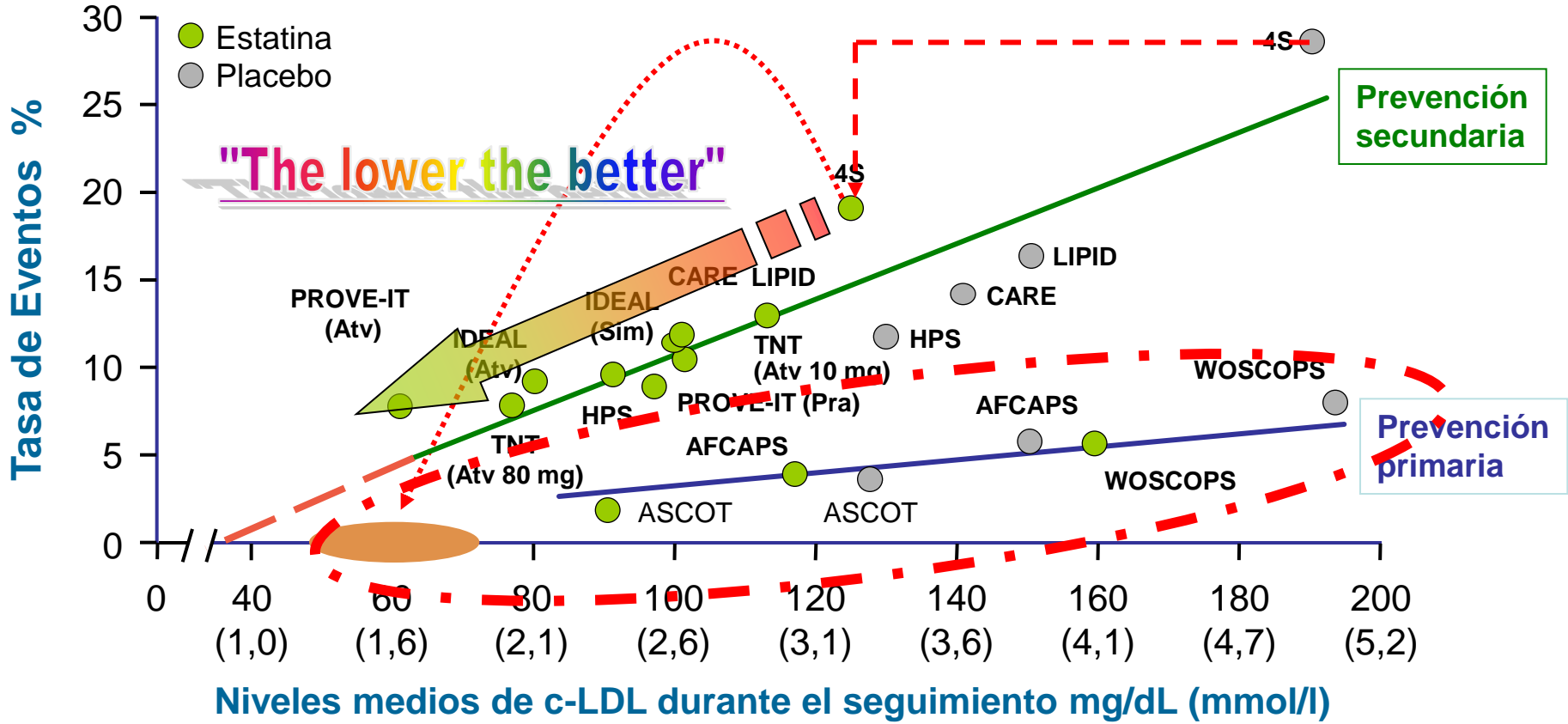
pretation Further reductions in LDL cholesterol safely produce definite further reductions in the incidence of heart attack, of revascularisation, and of ischaemic stroke, with each 1.0 mmol/L reduction reducing the absolute rate of these major vascular events by just over a fifth. There was no evidence of any threshold within the cholesterol range studied, suggesting that reduction of LDL cholesterol by 2-3 mmol/L would reduce risk by about 40-50%.

**El gran problema es
como extrapolamos
los resultados de
los estudios y
de los meta-análisis
a las Guías
y de estas
a un paciente concreto**

A un paciente que...

- ... va a tener patologías y tratamientos asociados
- ... en muchos casos va a estar menos controlado que en los estudios
- ... va a precisar tratamiento durante más de los 5 años

Relación entre c-LDL e incidencia de episodios CV

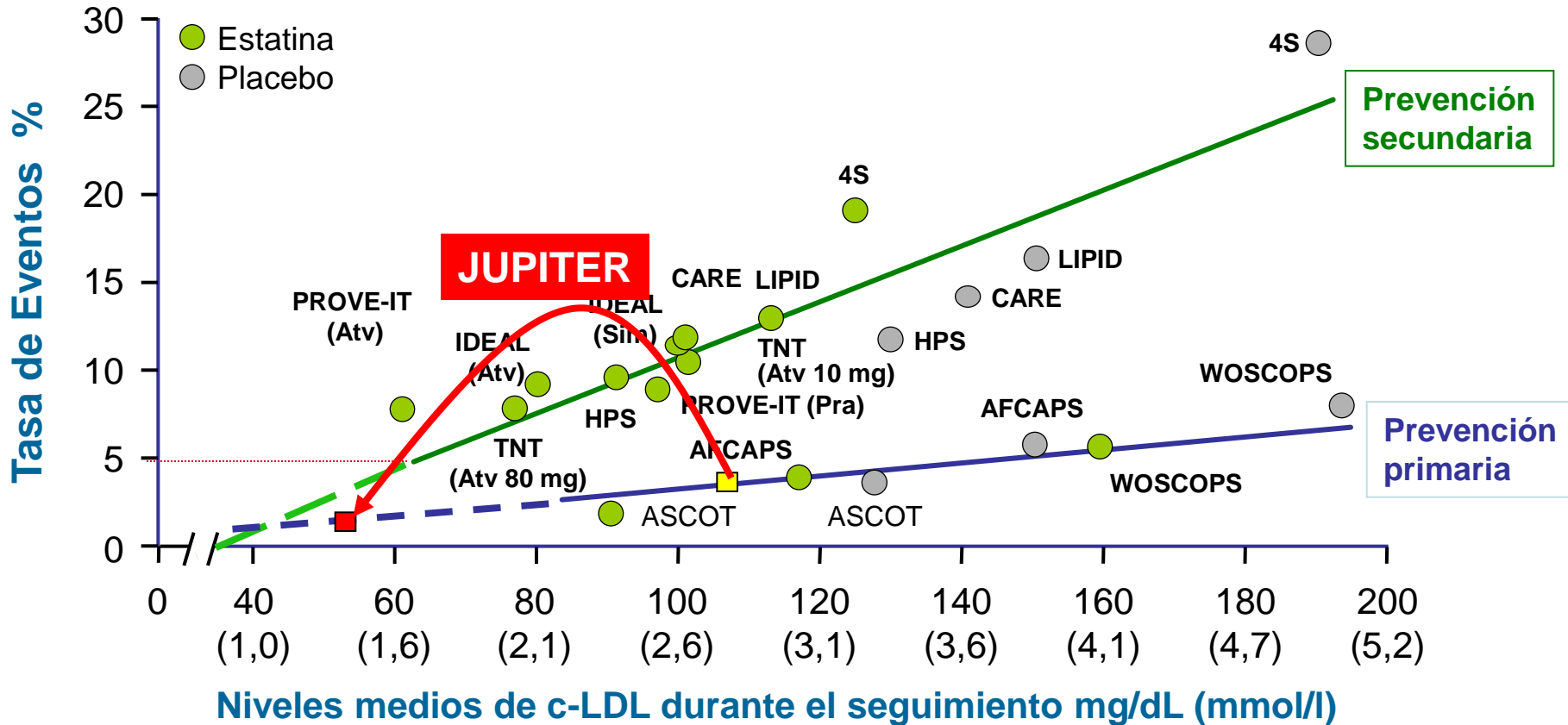


CV: Cardiovascular

Atv = atorvastatina; Pra = pravastatina; Sim = simvastatina; PROVE-IT = Pravastatin or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL = Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering; ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; AFCAPS = Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study

Rosenon RS. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9:269–279; LaRosa JC, et al. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–1435; Pedersen TR, et al. *JAMA*. 2005;294:2437–2445.

Relación entre c-LDL e incidencia de episodios CV



CV: Cardiovascular

Atv = atorvastatina; Pra = pravastatina; Sim = simvastatina; PROVE-IT = Pravastatin or AtorVastatin Evaluation and Infection Therapy; IDEAL = Incremental Decrease in Endpoints through Aggressive Lipid Lowering; ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; AFCAPS = Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study

Rosenson RS. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004;9:269–279; LaRosa JC, et al. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–1435; Pedersen TR, et al. *JAMA*. 2005;294:2437–2445.

Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention

A Meta-analysis of 11 Randomized Controlled Trials Involving 65 229 Participants

Kausik K. Ray, MD, MPhil, FACC, FESC; Sreenivasa Rao Kondapally Seshasai, MD, MPhil; Sebat Erqou, MD, MPhil, PhD; Peter Sever, PhD, FRCP, FESC; J. Wouter Jukema, MD, PhD; Ian Ford, PhD; Naveed Sattar, FRCP

Arch Intern Med 2010;170(12):1024-31

Objetivo	RR	95% CI
Mortalidad Total	0.91	0.83 – 1.01

The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials

J J Brugts, doctor,¹ T Yetgin, doctor,¹ S E Hoeks, epidemiologist,¹ A M Gotto, professor, doctor,² J Shepherd, professor, doctor,³ R G J Westendorp, professor, doctor,⁴ A J M de Craen, epidemiologist,⁴ R H Knopp, professor, doctor,⁵ H Nakamura, professor, doctor,⁶ P Ridker, professor, doctor,⁷ R van Domburg, epidemiologist,¹ J W Deckers, doctor¹

n: 70388 (23681; DM 16078)

Cite this as: *BMJ* 2009;338:b2376
doi:10.1136/bmj.b2376

Objetivo	RR	95% CI
Mortalidad Total	0.88	0.81 – 0.96
Eventos coronarios Mayores	0.70	0.61 – 0.81
Eventos Cerebrovasculares Mayores	0.81	0.71 – 0.93

Statins for the primary prevention of cardiovascular disease.

Cochrane Database of Systematic Reviews. 1, 2011.

Background

Reducing high blood cholesterol, a risk factor for cardiovascular disease (CVD) events in people with and without a past history of coronary heart disease (CHD) is an important goal of pharmacotherapy. Statins are the first-choice agents. Previous reviews of the effects of statins have highlighted their benefits in people with coronary artery disease. The case for primary prevention, however, is less clear.

Objectives

To assess the effects, both harms and benefits, of statins in people with no history of CVD.

Selection criteria

Randomised controlled trials of statins with minimum duration of one year and follow-up of six months, in adults with no restrictions on their total low density lipoprotein (LDL) or high density lipoprotein (HDL) cholesterol levels, and where 10% or less had a history of CVD, were included.

Data collection and analysis

Two authors independently selected studies for inclusion and extracted data. Outcomes included all cause mortality, fatal and non-fatal CHD, CVD and stroke events, combined endpoints (fatal and non-fatal CHD, CVD and stroke events), change in blood total cholesterol concentration, revascularisation, adverse events, quality of life and costs. Relative risk (RR) was calculated for dichotomous data, and for continuous data pooled weighted mean differences (with 95% confidence intervals) were calculated.

Main results

Fourteen randomised control trials (16 trial arms; 34,272 participants) were included. Eleven trials recruited patients with specific conditions (raised lipids, diabetes, hypertension, microalbuminuria). All-cause mortality was reduced by statins (RR 0.83, 95% CI 0.73 to 0.95) as was combined fatal and non-fatal CVD endpoints (RR 0.70, 95% CI 0.61 to 0.79). Benefits were also seen in the reduction of revascularisation rates (RR 0.66, 95% CI 0.53 to 0.83). Total cholesterol and LDL cholesterol were reduced in all trials but there was evidence of heterogeneity of effects. There was no clear evidence of any significant harm caused by statin prescription or of effects on patient quality of life.

Authors' conclusions

Although reductions in all-cause mortality, composite endpoints and revascularisations were found with no excess of adverse events, there was evidence of selective reporting of outcomes, failure to report adverse events and inclusion of people with cardiovascular disease. Only limited evidence showed that primary prevention with statins may be cost effective and improve patient quality of life. Caution should be taken in prescribing statins for primary prevention among people at low cardiovascular risk.

Objetivo	RR	95% CI
Mortalidad Total	0.83	0.73 – 0.95
Enfermedad CV fatal y no fatal	0.70	0.61 – 0.79
Revascularización	0.66	0.53 – 0.83

s'étonne le **Dr Carl Heneghan**
(Oxford, Grande-Bretagne) dans l'éditorial du même numéro de Cochrane

... mais tous discutables !

« Pour autant, ce bénéfice apparent ne doit pas être pris pour argent comptant : une analyse plus fine de ces travaux montrent de sérieuses lacunes de nature à remettre en question l'ensemble de ces conclusions » prévient le Dr Taylor.

Première objection :

Sur quatorze études, onze incluaient des sujets présentant des facteurs de risques notables (hypercholestérolémie, diabète, hypertension, micro-albuminurie).

La prescription d'une statine dans cette population ne peut donc pas être totalement assimilée à de la prévention primaire.

Sur le plan méthodologique, les auteurs regrettent que deux des plus grandes études sur le sujet aient été stoppées avant terme sous prétexte d'un bénéfice évident des statines.

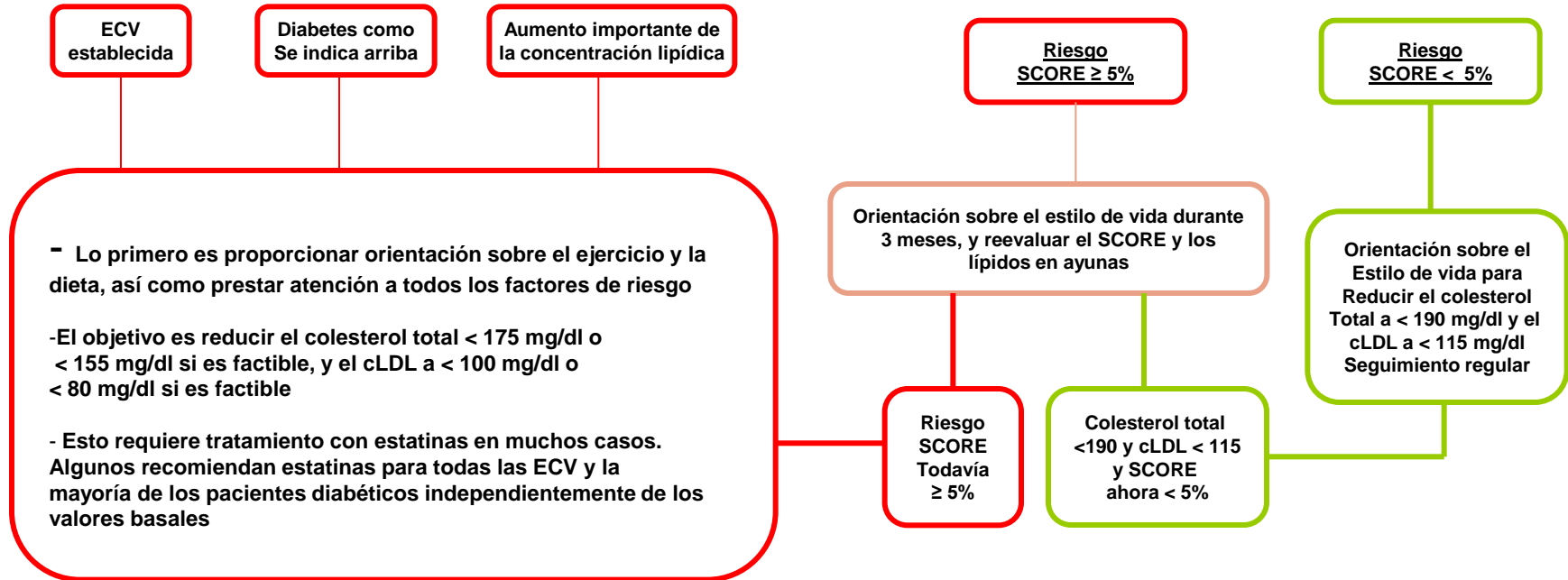
Or selon de nombreux spécialistes, ces interruptions prématurées sont de nature à fausser les résultats, en ignorant d'éventuels effets secondaires tardifs, ou en surévaluant un bénéfice initial qui se serait estompé avec le temps.

Enfin, la quasi-totalité de ces grands essais cliniques ont été commanditées et sponsorisées par l'industrie pharmaceutique, donc avec un objectif fixé consistant à prouver l'intérêt du médicament.

« Il est tout de même troublant de constater que huit travaux sur seize ne mentionnent aucun effet secondaire des statines, alors que les complications de ces molécules, notamment musculaires sont clairement démontrées »

Manejo del Riesgo Total de ECV: Lípidos

En todos los casos hay que buscar y manejar todos los factores de riesgo. Aquellos con ECV establecida, diabetes de tipo 2 o de tipo 1 con microalbuminuria o con hiperlipemia severa, ya tienen un riesgo elevado. Para las demás personas, se puede usar las tablas SCORE para calcular el riesgo total



Los objetivos del tratamiento no están definidos para el cHDL y los triglicéridos, pero un cHDL < 40 mg/dl para los varones y < 45 mg/dl para las mujeres, y unos triglicéridos en ayunas de > 150 mg/dl son marcador de riesgo cardiovascular aumentado

Cifras objetivo y niveles para aconsejar el inicio de tratamiento farmacológico de colesterol-LDL y de colesterol no-HDL

Tipo de Riesgo	Objetivo		Tratamiento farmacológico	
	LDL (mg/dl)	No-HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	No-HDL (mg/dl)
RIESGO ALTO CHD** o equivalente†† de riesgo de CHD Riesgo a 10 años > 20%	<100 (Opcional) < 70	< 130 (Opcional) < 100	≥ 100 (Opcional) < 100	≥ 130 (Opcional) < 130
RIESGO MODERADO ALTO 2 o más Factores de Riesgo‡ Riesgo a 10 años 10 – 20%	< 130	< 160	≥ 130 (Opcional) 100 – 129	≥ 160 (Opcional) 130 – 159
RIESGO MODERADO 2 o más Factores de Riesgo Riesgo a 10 años < 10%	< 130	< 160	≥ 160	≥ 190
RIESGO BAJO 0 – 1 Factores de Riesgo	< 160	< 190	≥ 190 (Opcional) 160 - 189	≥ 220 (Opcional) 190 - 219

NCEP- ATP III. Circulation 2002; 106: 3143
Grundy, S. M et al. Circulation 2004;110: 227-239

¿Qué aconsejará el ATP IV?

Curr Cardio Risk Rep (2010) 4:245–247

DOI 10.1007/s12170-010-0103-y

CLINICAL TRIAL REPORT

How Low to Go for Primary Prevention?

Jennifer G. Robinson

Pending the forthcoming recommendations from ATP IV, it probably makes the most sense to treat men ≥ 50 years and women ≥ 60 years with ≥ 1 risk factor regardless of CRP, as their 10-year cardiovascular risk is close to 10% (which corresponds to a 10-year CHD risk of about 7.5%)

Journal of the American College of Cardiology
© 2010 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 56, No. 8, 2010
ISSN 0735-1097/\$36.00
doi:10.1016/j.jacc.2009.11.090

Redefining Normal Low-Density Lipoprotein Cholesterol

A Strategy to Unseat Coronary Disease as the Nation's Leading Killer

James S. Forrester, MD

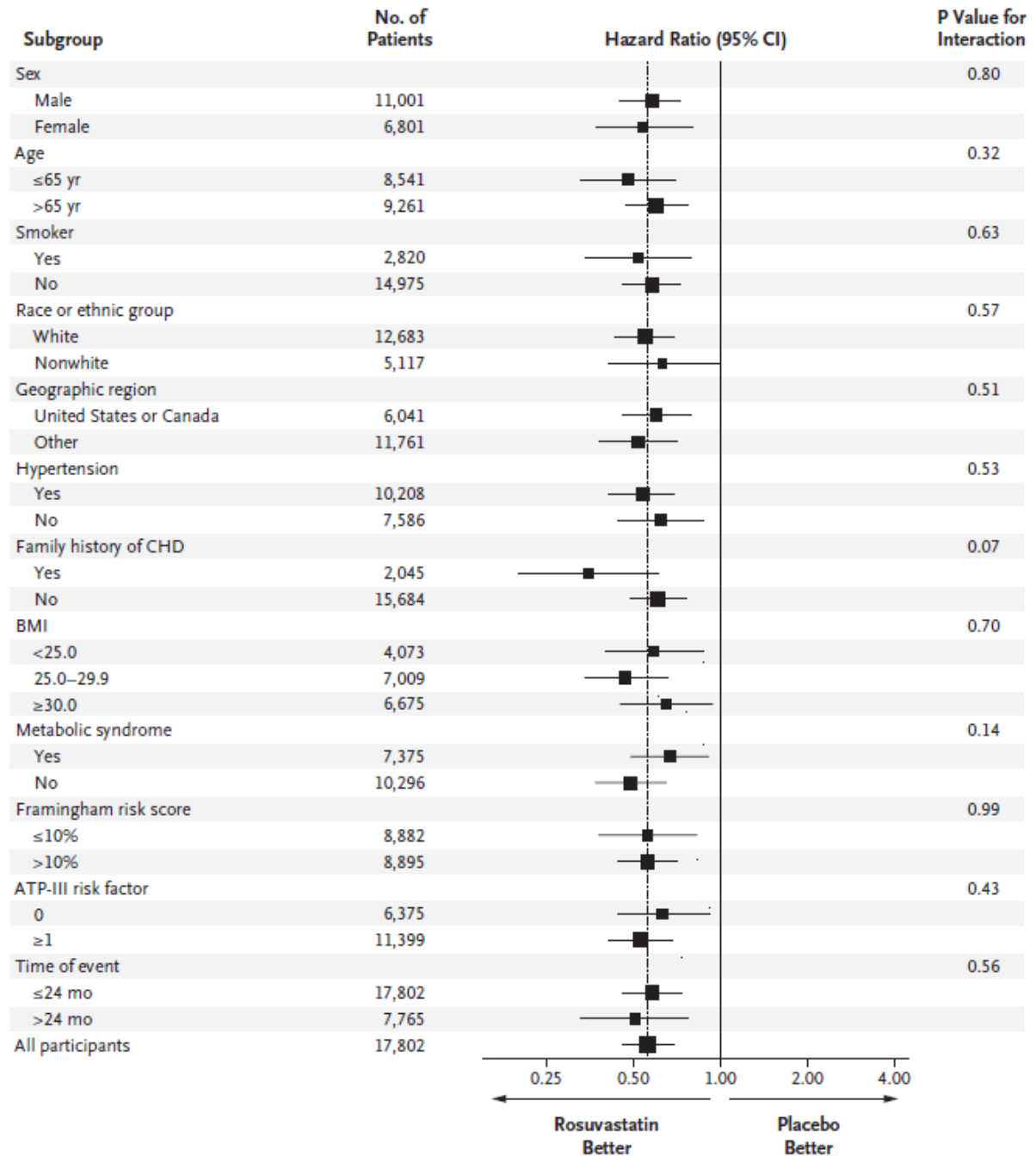
Los Angeles, California

symptoms develop. A further safety consideration is that the current optional <70 -mg/dl target should probably have a lower limit, even though there is little information to support any specific value. Because clinical trial data that show no toxicity signal in the lower range are still largely confined to LDL-C levels above 50 mg/dl, a prudent lower limit for LDL-C might be set at 50 mg/dl. Finally, the guidelines would reasonably include a recommendation for the creation of a post-publication database to allow more rigorous analysis of cost, toxicity, and effectiveness.

Efecto de Rosuvastatina sobre el Objetivo Primario según Características basales

Estudio JUPITER

N Engl J Med 2008;359: 2195-207



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

Objetivos Lipídicos

Nivel de Riesgo	Iniciar tratamiento si:	Objetivos Primarios	
		c-LDL	Alternativa
Alto EC, EVP, diabetes, FRS \geq 20%, RRS \geq 20%	Considerar tratamiento en todos los pacientes	< 77 mg/dl o \geq 50% \downarrow c-LDL Clase I, nivel A	apoB < 0.8 g/L Clase I, nivel A
Moderado FRS 10% - 19%	c-LDL > 135 mg/dl CT/c-HDL > 5 PCR-us > 2 mg/L - Varones > 50 años - Mujeres > 60 años Historia Familiar y la PCR modulan el riesgo (RRS)	< 77 mg/dl o \geq 50% \downarrow c-LDL Clase IIa, nivel A	apoB < 0.8 g/L Clase IIa, nivel A
Bajo FRS < 10%	C-LDL \geq 190 mg/dl	\geq 50% \downarrow c-LDL Clase IIa, nivel A	

EC: enfermedad coronaria

EVP: enfermedad vascular periférica

EURIKA: Dislipemia

Logro de objetivos en Prevención Primaria

7641 pacientes \geq 50 años de edad sin ECV previa
12 países Europeos
48.4% ; 51.6%



1 Factor de Riesgo

registrado en Historia Clínica

HTA, Dislipemia, Diabetes,
Obesidad o Tabaco

	Dislipemia Pacientes en objetivos	
	Total europeo	España
Tratados con fármacos	74.4%	81.2%
Col. Total < 190 mg/dl	43.3%	32.8%
Col. Total <190 y c-LDL < 115	41.2%	31.0%

	Objetivos en Dislipemia	
	No diabéticos	Diabéticos
Col. Total	< 190	< 175
c-LDL	< 115	< 100

	Dislipemia tratados y controlados	
	Alto Riesgo N=529	Bajo Riesgo N= 821
Nº	529	821
%	39.2%	60.8%

EURIKA: Dislipemia

Logro de objetivos en Prevención Primaria

7641 pacientes \geq 50 años de edad sin ECV previa
12 países Europeos
48.4% ; 51.6%



1 Factor de Riesgo

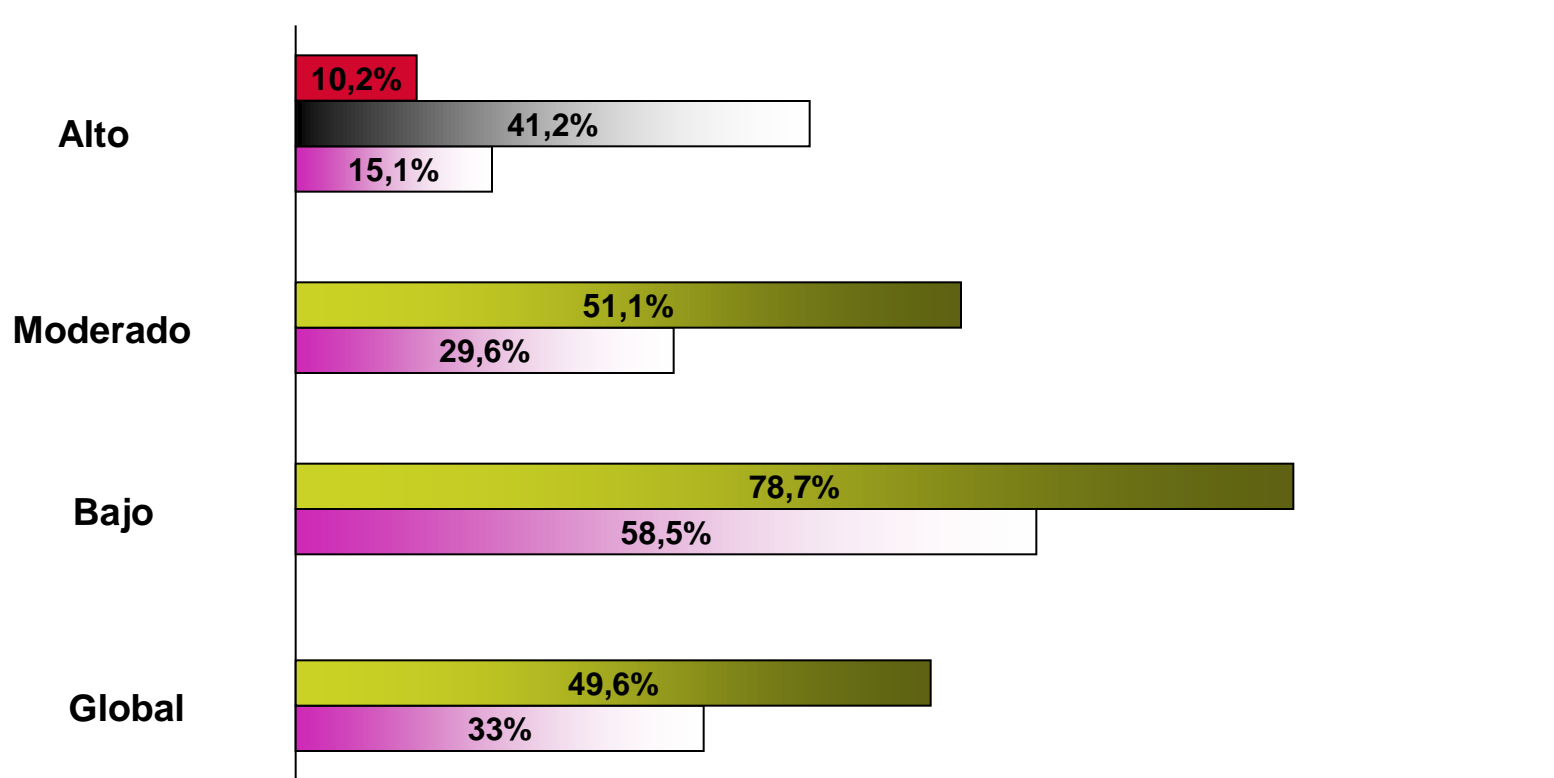
registrado en Historia Clínica

HTA, Dislipemia, Diabetes,
Obesidad o Tabaco

Control de la Dislipemia	
Col.Total < 190 y c-LDL < 115 mg/dl	
Comparadores	ODDS Ratio (95% IC)
Mujer vs Hombre	0.67 (0.58-0.77)
\geq 65 vs 50-64 años	1.30 (1.12-1.52)
Fumador vs No	0.90 (0.81-1.01)
Hipertensión	1.42 (1.13-1.78)
Diabetes Mellitus tipo 2 vs NO	1.03 (0.91-1.15)
Obesidad vs No	1.12 (0.92-1.36)
Inactividad Física vs No	1.00 (0.75-1.33)

Evolución en el control del colesterol en España

Hispalipid (2006) vs **Dysis-España** (2009)



Banegas JR et al. Atherosclerosis 2006;188:420-24

González-Juanatey JR et al. Clín e Invest en Arteriosclerosis, 2009; Vol 21, especial congreso :11

**Los pacientes que ingresan con
un síndrome coronario agudo
presentan cifras de c-LDL
cada vez más bajas**

Sachdeva A, et al. Am Heart J 2009;157:111-7
Pintó X et al. Clin Cardiol. 2010;33(7):418-23

Necesitamos Guías

para orientarnos

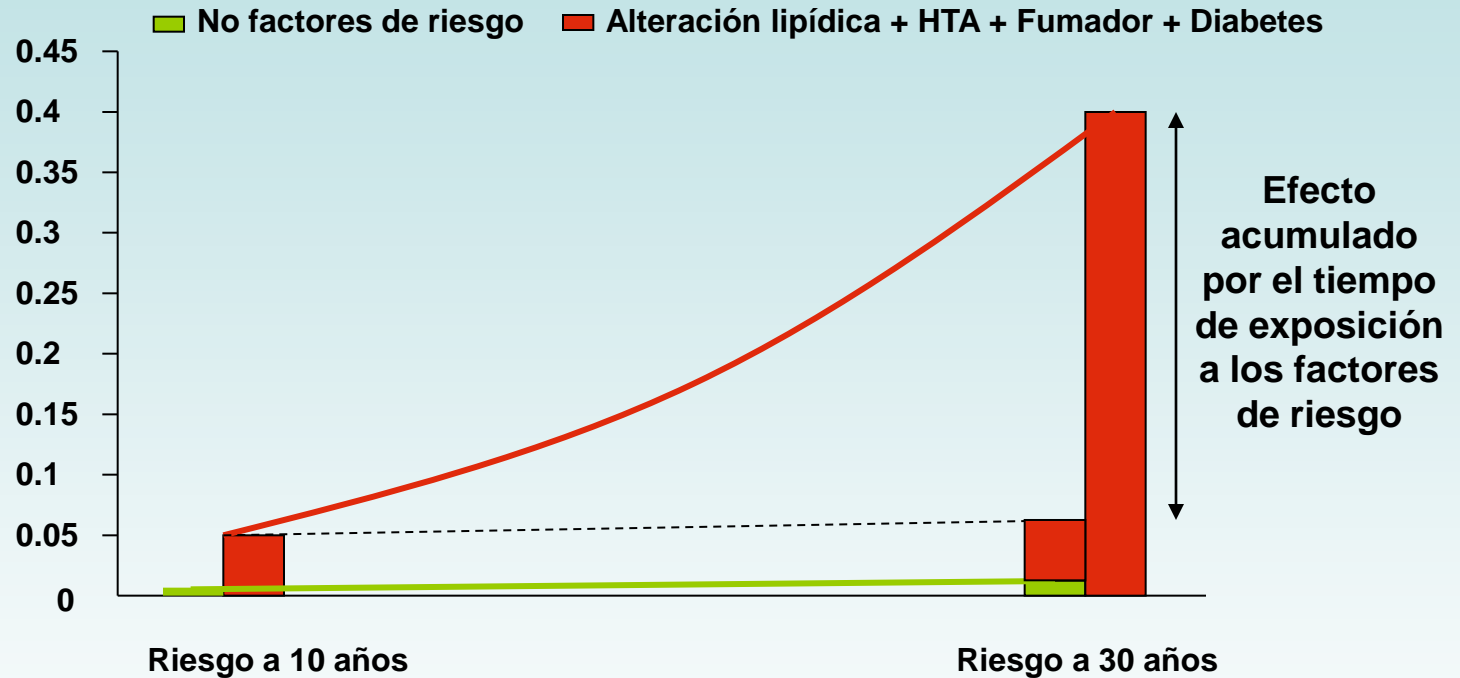
y

Médicos

para decidir

Siempre de acuerdo con el paciente

Riesgo a 10 vs 30 años de eventos duros CV en un varón de 25 años de edad

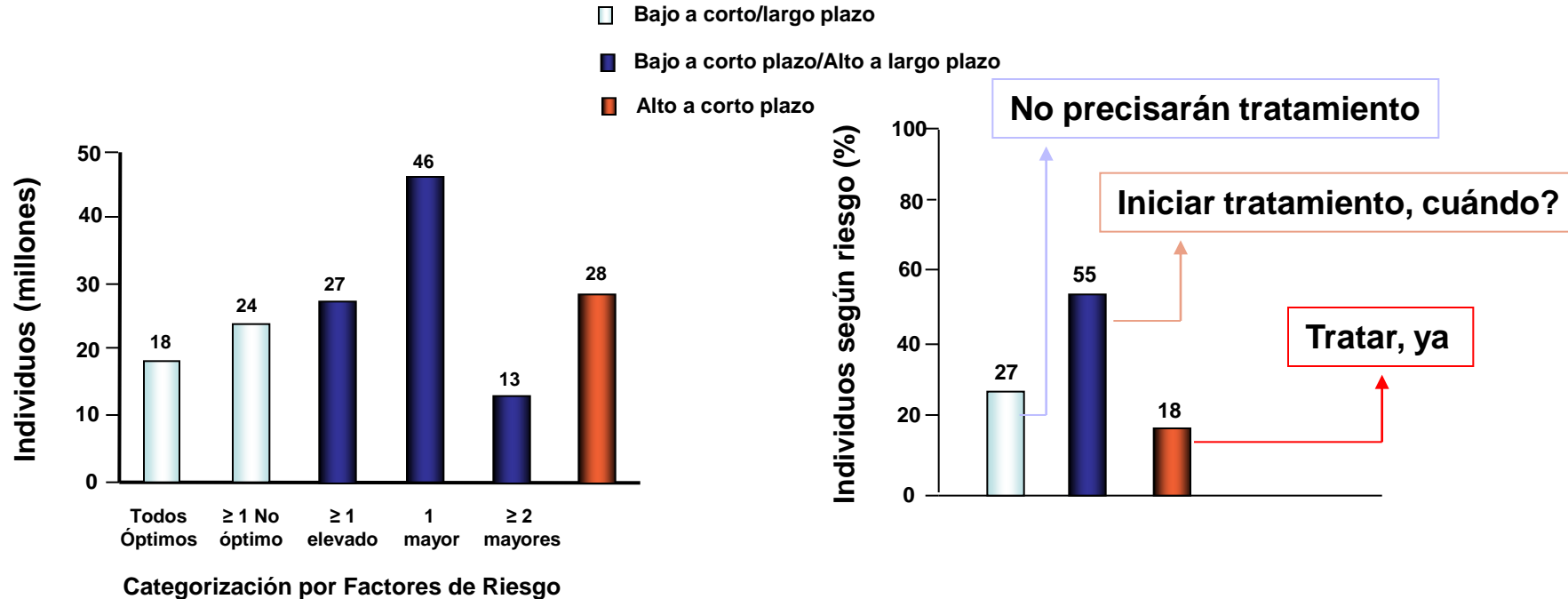


No Factores Riesgo: Colesterol Total = 150; HDL = 60; PAS sin tratamiento = 110; no fumador, no diabetes
Alteración Lipídica: Colesterol total = 260; HDL = 35; PAS sin tratamiento = 160

Distribution of 10-Year and Lifetime Predicted Risks for Cardiovascular Disease in US Adults

Findings From the National Health and Nutrition Examination Survey 2003 to 2006

Amanda K. Marma, MD; Jarett D. Berry, MD, MS; Hongyan Ning, MD, MS;
Stephen D. Persell, MD, MPH; Donald M. Lloyd-Jones, MD, ScM



Población estimada según categoría de riesgo en adultos americanos, no embarazadas y libres de ECV, con edades entre 20 y 79 años. Bajo riesgo a corto plazo se define como < 10% de riesgo a 10 años para eventos duros coronarios (IM o muerte coronaria) y ausencia de diabetes, calculado según ATP III. Bajo riesgo a lo largo de la vida se define como riesgo < 39% a lo largo de la vida de padecer ECV (IM, insuficiencia coronaria, angina, ictus aterotrombótico, claudicación intermitente o muerte CV)

Qué nos recomiendan las Guías?

03 de Junio 2011

Adalberto Serrano Cumplido