



V

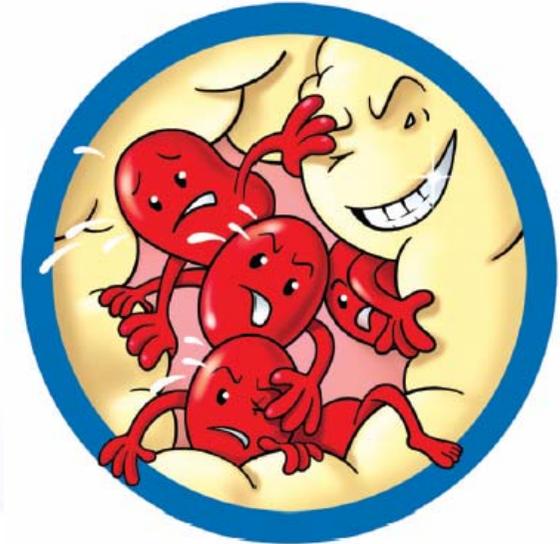
Escuela de Verano de Residentes de Medicina Interna

19 - 22 de Junio 2013 - Santiago de Compostela



V Escuela de Verano
de Residentes de Medicina Interna

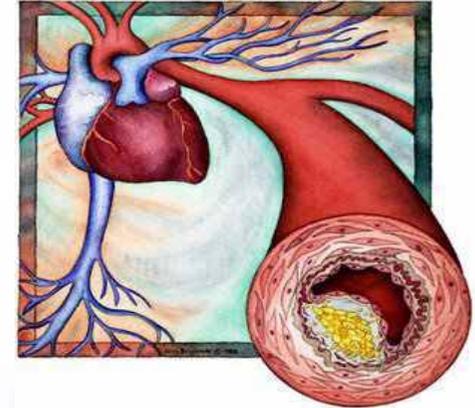
19 - 22 de Junio 2013 - Santiago de Compostela



Beatriz Galve Valle

MIR Medicina Interna, HSJ Huesca

**A FAVOR; Deberá un HOMBRE de 55 años,
TAS 120, COLESTEROL 250 Y SIN Hª de
cardiopatía isquémica, SER TRATADO CON
UNA ESTATINA?**



Problemática médica, social y económica:

- La ECV es la **primera causa de muerte y hospitalización** en España:
 - En 2008 > 125.000 muertes (35%):
 - 31% CI (♂39%, ♀25%)
 - 28% ECV (♂25%, 30♀%)
 - Ingresos hospitalarios > 5.1 millones/año
 - Gasto: 2000 millones € en CI al año
- España: menor morbimortalidad que otros países
 - La tendencia de las tasas de morbilidad hospitalaria de las ECV en los últimos años → en constante aumento
- Colesterolemia de la población española de 35 a 64 años:
 - 18% >/= 250 mg/dl
 - 57,8% >/= 200 mg/dl

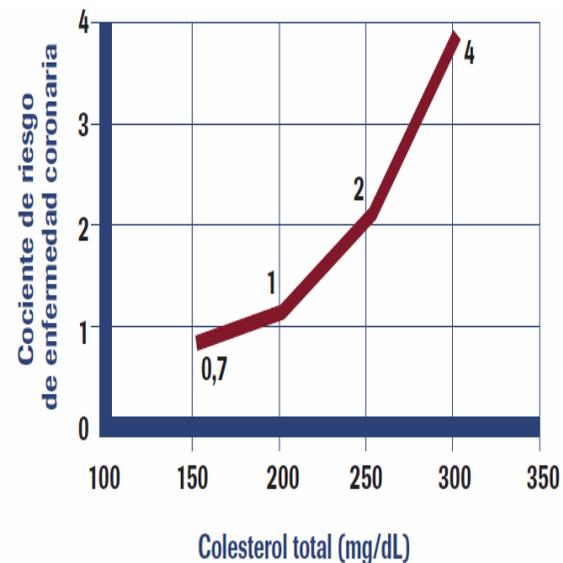
La hipercolesterolemia es
uno de los principales
factores de riesgo de
morbi-mortalidad
cardiovascular



Estudio MRFIT observó una relación continua y gradual entre la concentración de colesterol y el desarrollo de enfermedad coronaria.

El riesgo de enfermedad coronaria aumenta proporcionalmente más de lo que lo hacen las cifras de colesterol.

Relación entre
concentración de
colesterol en suero
y riesgo de padecer
enfermedad
coronaria



V Escuela de Verano de Residentes de Medicina Interna

19 - 22 de Junio 2013 - Santiago de Compostela



Se considera un riesgo cardiovascular aumentado todo aquel que, con las salvedades recogidas en la tabla, excede al 20%.

Cálculo del riesgo cardiovascular en varones

		Varones					Varones diabéticos															
		No fumadores		Fumadores			No fumadores		Fumadores													
mmol/L	mg/dL	<4,1	4,7	5,7	6,7	≥7,2	<4,1	4,7	5,7	6,7	≥7,2	<4,1	4,7	5,7	6,7	≥7,2						
		<160	180	220	260	≥280	<160	180	220	260	≥280	<160	180	220	260	≥280						
≥160/100		5	8	10	13	15	7	13	15	20	23	7	12	14	20	21	11	19	22	29	33	≥160/100
140-159/90-99	Edad	4	7	9	12	14	7	12	14	19	21	6	11	13	17	20	10	18	21	27	31	140-159/90-99
130-139/85-89	65-74 años	3	6	7	9	13	5	10	11	15	17	5	9	10	14	16	8	14	17	23	25	130-139/85-89
120-129/80-84		2	5	5	7	8	4	7	9	12	14	4	7	8	11	12	6	11	13	17	20	120-129/80-84
<120/80		5	5	5	7	8	4	7	9	12	13	4	7	8	11	12	6	11	13	17	20	<120/80
≥160/100		3	5	6	8	10	5	8	10	13	15	4	8	9	12	14	7	12	15	20	22	≥160/100
140-159/90-99	Edad	3	5	6	8	9	4	8	9	12	14	4	7	8	11	13	6	11	13	18	20	140-159/90-99
130-139/85-89	55-64 años	2	4	5	6	7	4	6	7	10	11	3	6	7	9	10	5	9	11	14	17	130-139/85-89
120-129/80-84		2	3	4	5	7	3	5	6	8	9	3	4	5	7	8	4	7	8	11	13	120-129/80-84
<120/80		5	3	4	5	5	3	5	6	8	9	3	4	5	7	8	4	7	8	11	13	<120/80
≥160/100		2	3	4	5	6	3	5	6	9	10	3	5	6	8	9	4	8	9	13	15	≥160/100
140-159/90-99	Edad	2	3	4	5	6	3	5	6	8	9	3	5	5	7	8	4	7	9	12	13	140-159/90-99
130-139/85-89	45-54 años	2	3	3	4	5	2	4	5	6	7	2	4	4	6	7	3	6	7	9	11	130-139/85-89
120-129/80-84		1	2	2	3	4	2	3	4	5	6	2	3	3	5	5	3	5	5	7	8	120-129/80-84
<120/80		1	2	2	3	4	2	3	4	5	6	2	3	3	5	5	3	5	5	7	8	<120/80
≥160/100		1	2	3	4	4	2	4	4	6	6	2	3	4	5	6	3	5	6	8	9	≥160/100
140-159/90-99	Edad	1	2	3	3	4	2	3	4	5	6	2	3	4	5	5	3	5	6	8	9	140-159/90-99
130-139/85-89	35-44 años	1	2	2	3	3	2	3	3	4	5	2	3	3	4	4	2	4	5	6	7	130-139/85-89
120-129/80-84		1	2	2	2	2	1	2	3	3	4	1	2	2	3	3	2	3	4	5	5	120-129/80-84
<120/80		1	2	2	2	2	1	2	3	3	4	1	2	2	3	3	2	3	4	5	5	<120/80

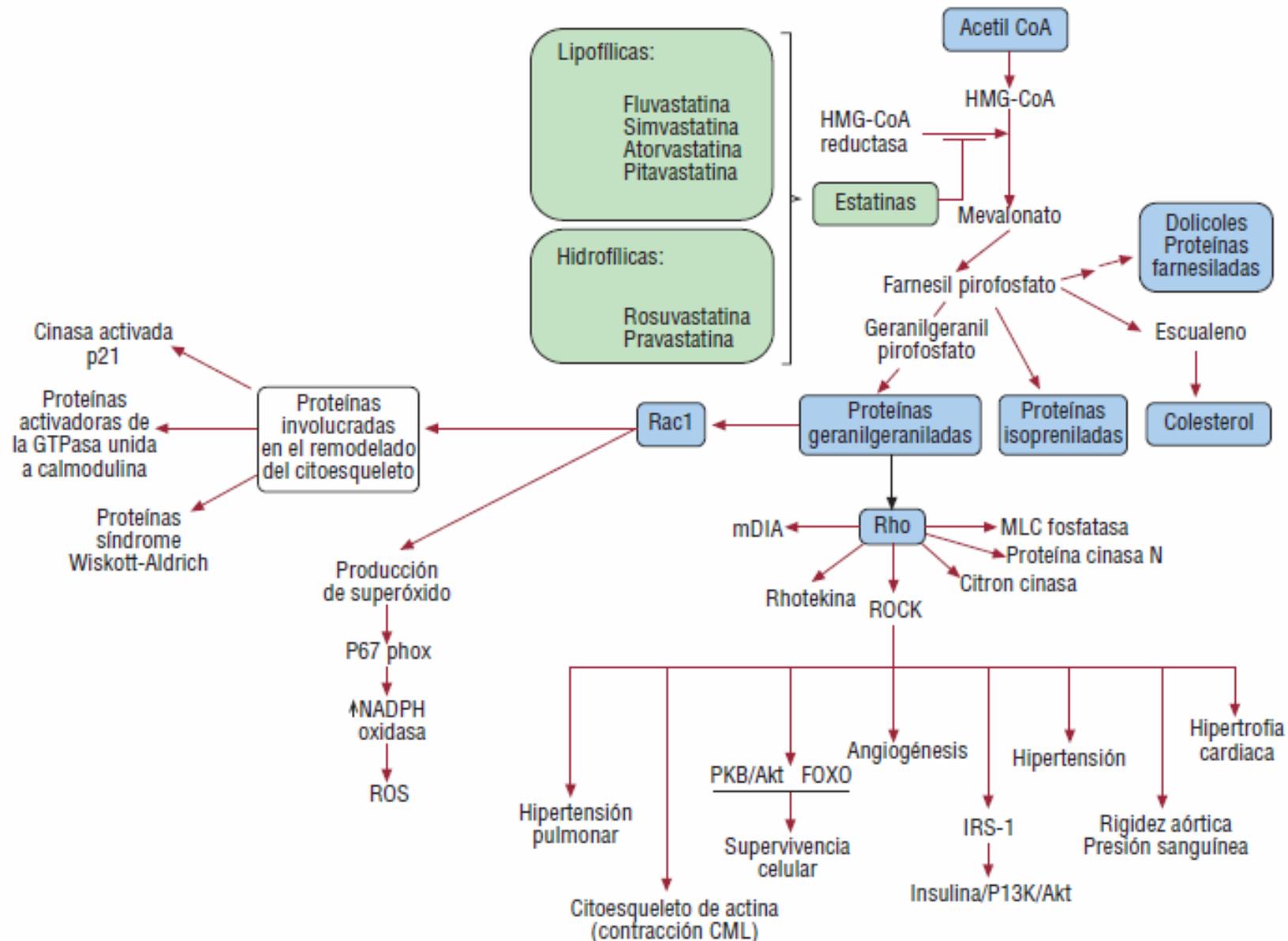
Riesgo a 10 años

Muy alto	> 39%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	< 5%

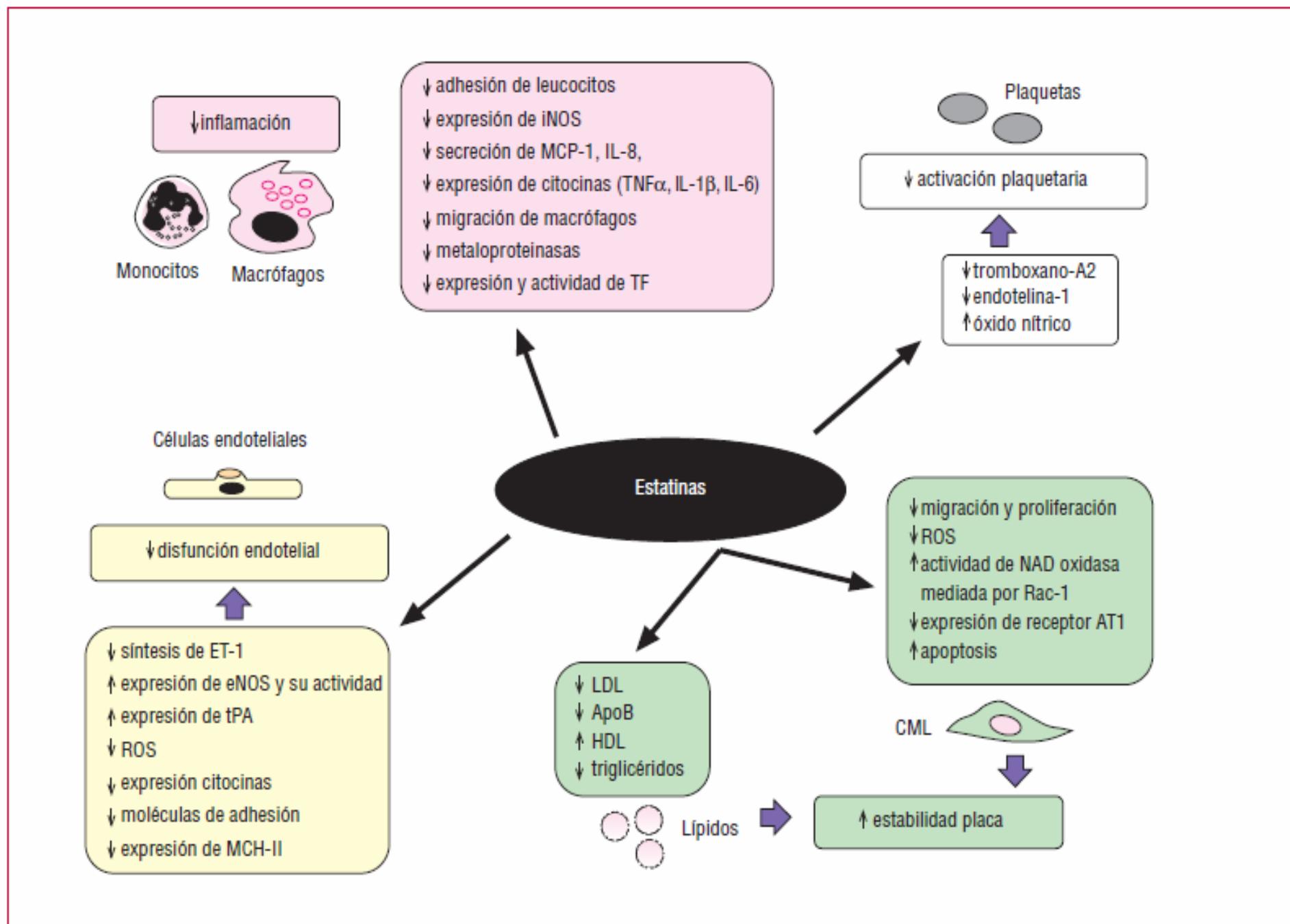
Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo x 1,5
 Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo x 0,5

- **BENEFICIOS CLÍNICOS DE LAS ESTATINAS**
 - PLEIOTRÓPICOS. ISOPRENOIDES.
INDEPENDIENTES DEL COLESTEROL
 - ATEROPROTECTORAS Y
TROMBOPROTECTORAS
 - INMUNOMODULACIÓN

EFECTO DE LAS ESTATINAS EN LA VÍA DE LA SÍNTESIS DEL COLESTEROL E ISOPRENOIDES



PROPIEDADES ATEROPROTECTORAS Y ATEROTROMBÓTICAS ASOCIADAS AL TRATAMIENTO CON ESTATINAS



• BENEFICIOS DEL USO AMPLIO DE ESTATINAS

– LA MITAD DE TODOS LOS ECV OCURREN EN PERSONAS SIN ANTECEDENTES VASCULARES

– *The Lancet, news release, August 11, 2012.*

- Metaanálisis 27 Ensayos clínicos n=175.000
- Efectos de la reducción del colesterol con estatinas en pacientes (5 categorías de riesgo).
- Disminución 21% riesgo ECV graves en cada grupo ¡INCLUSO LOS DE MENOR RIESGO ECV! (R ECV a 5 años < 10%).
- No evidencia de aumento Cáncer ni muertes relacionadas con Ca.

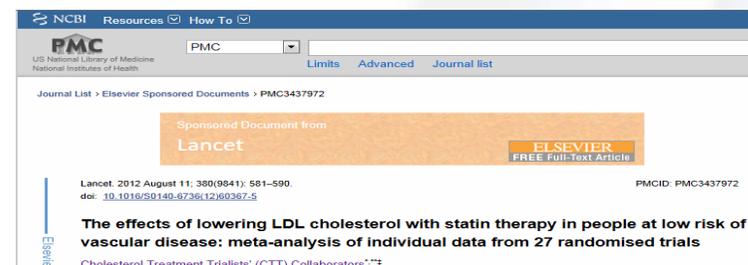


Tabla 1

Estudios que sustentan beneficios clínicos derivados del tratamiento con estatinas en el sistema cardiovascular independientes de la reducción del colesterol

Estudio clínico	Estatinas	Población	Observaciones
POSCH ¹¹	Operación parcial de <i>bypass</i> de íleon	Pacientes que ya han sufrido un infarto agudo miocárdico	Beneficios observados a los 5 años en el grupo de las estatinas frente a 7 años en el grupo de agentes reductores lipídicos no estatinicos
WOSCOPS ¹⁵ , CARE ¹⁶	Pravastatina	Enfermedad coronaria estable	A pesar de cifras de colesterol comparables, las estatinas redujeron en un 47% el riesgo de sufrir eventos recurrentes frente a placebo
PROVE IT ¹⁷	Atorvastatina 80 frente a pravastatina 40	Síndrome coronario agudo	Los pacientes tratados con estatinas que alcanzaron valores de PCR < 2 mg/l muestran una mejora en «supervivencia libre de eventos»
REVERSAL ⁵	Atorvastatina frente a pravastatina	Enfermedad coronaria estable	El tratamiento intensivo con atorvastatina reduce las cifras de PCR en un 36,4% en comparación con el 5,2% del grupo de pravastatina y enlentece la progresión de la placa de ateroma
JUPITER ¹⁸	Rosuvastatina	Prevención primaria	Las estatinas reducen los valores de PCR en prevención primaria y reducen la morbimortalidad cardiovascular
Landmesser et al ¹⁹	Simvastatina	Insuficiencia cardíaca	En pacientes con insuficiencia cardíaca, la simvastatina (pero no la ezetimiba) mejoró la función endotelial y redujo el estrés oxidativo
Fichtlscherer et al ²⁰	Atorvastatina	Enfermedad coronaria estable	Atorvastatina 40 mg mejora la función endotelial en mayor medida que 10 mg ezetimiba/20 mg simvastatina a pesar de reducciones similares de LDL
ENHANCE ²¹	Simvastatina	Hipercolesterolemia familiar	10 mg de ezetimiba/80 mg de simvastatina no alcanzan una mayor reducción del grosor de la íntima-media carotídeo de los pacientes con hipercolesterolemia familiar a pesar de reducciones crecientes de LDL y PCR en comparación con el grupo de monoterapia con simvastatina 80 mg
IMPROVE-IT (actualmente en curso) ²²	Simvastatina	Síndrome coronario agudo	10 mg de ezetimiba/80 mg de simvastatina frente a simvastatina en pacientes con SCA
CORONA ²³	Rosuvastatina	Insuficiencia cardíaca	10 mg de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica avanzada reducen la hospitalización
GISSI-HF ²⁴	Rosuvastatina	Insuficiencia cardíaca	El tratamiento con rosuvastatina no reduce la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca
Fauchier et al ²⁵	Estatina no determinada	Ritmo sinusal	Las estatinas reducen la incidencia de fibrilación auricular en pacientes con historia de fibrilación auricular o cirugía cardíaca tras SCA
ASCOT-LLA ¹⁴	Atorvastatina	Hipertensión y tres o más factores de riesgo	Una disminución del 27% de infarto cerebral fatal y no fatal en el grupo de atorvastatina frente a placebo
CARDS ²⁶	Atorvastatina	Pacientes diabéticos	Reducción del 48% del riesgo de sufrir infarto cerebral en pacientes con diabetes y al menos un factor de riesgo cardiovascular

Tabla 1

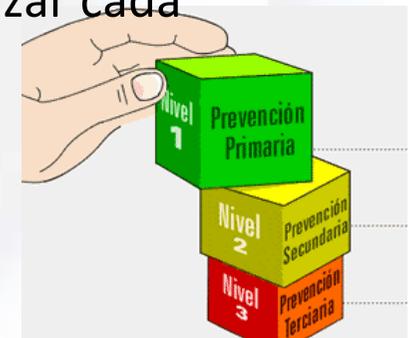
Estudios que sustentan beneficios clínicos derivados del tratamiento con estatinas en el sistema cardiovascular independientes de la reducción del colesterol

Estudio clínico	Estatinas	Población	Observaciones
POSCH ¹¹	Operación parcial de <i>bypass</i> de ileon	Pacientes que ya han sufrido un infarto agudo miocárdico	Beneficios observados a los 5 años en el grupo de las estatinas frente a 7 años en el grupo de agentes reductores lipídicos no estatinicos
WOSCOPS ¹⁵ , CARE ¹⁶	Pravastatina	Enfermedad coronaria estable	A pesar de cifras de colesterol comparables, las estatinas redujeron en un 47% el riesgo de sufrir eventos recurrentes frente a placebo
PROVE IT ¹⁷	Atorvastatina 80 frente a pravastatina 40	Síndrome coronario agudo	Los pacientes tratados con estatinas que alcanzaron valores de PCR < 2 mg/l muestran una mejora en «supervivencia libre de eventos»
REVERSAL ⁵	Atorvastatina frente a pravastatina	Enfermedad coronaria estable	El tratamiento intensivo con atorvastatina reduce las cifras de PCR en un 36,4% en comparación con el 5,2% del grupo de pravastatina y enlentece la progresión de la placa de ateroma
JUPITER ¹⁸	Rosuvastatina	Prevención primaria	Las estatinas reducen los valores de PCR en prevención primaria y reducen la morbimortalidad cardiovascular
Landmesser et al ¹⁹	<p>JUPITER → el riesgo combinado de IAM, ictus y muerte por causa cardiovascular se reduce con rosuvastatina en un 50% (p = 0,028 comparado con placebo) en los pt con R Framingham > 20%, y en un 43% (p = 0,0003 comparado con placebo) en pacientes con riesgo SCORE > 5%</p>		rosuvastatina (pero no la ezetimiba) es oxidativo
Fichtlscherer et al ²⁰			rosuvastatina en mayor medida que 10 mg reducciones similares de LDL
ENHANCE ²¹			no alcanzan una mayor reducción los pacientes con hipercolesterolemia e LDL y PCR en comparación con 80 mg
IMPROVE-IT (actualmente en curso) ²²			frente a simvastatina en pacientes
CORONA ²³	Rosuvastatina	Insuficiencia cardíaca	10 mg de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica avanzada reducen la hospitalización
GISSI-HF ²⁴	Rosuvastatina	Insuficiencia cardíaca	El tratamiento con rosuvastatina no reduce la morbimortalidad por insuficiencia cardíaca
Fauchier et al ²⁵	Estatina no determinada	Ritmo sinusal	Las estatinas reducen la incidencia de fibrilación auricular en pacientes con historia de fibrilación auricular o cirugía cardíaca tras SCA
ASCOT-LLA ¹⁴	Atorvastatina	Hipertensión y tres o más factores de riesgo	Una disminución del 27% de infarto cerebral fatal y no fatal en el grupo de atorvastatina frente a placebo
CARDS ²⁶	Atorvastatina	Pacientes diabéticos	Reducción del 48% del riesgo de sufrir infarto cerebral en pacientes con diabetes y al menos un factor de riesgo cardiovascular

• BENEFICIOS DE LA PREVENCIÓN PRIMARIA CON ESTATINAS

<*Canadian Medical Association Journal 183(16):1189-1202, Nov 2011*> RS del uso de estatinas en pt de bajo RCV. Embase y Medline, 29EC y aleatorizados desde 2003, n=80.711. Estudios en raza blanca, varones y adultos de mediana edad
Uso de estatinas con otros Fcos o placebo.

- Estatinas y bajo RCV:
 - Disminución de los eventos coronarios (ACV, IAM, angina inestable y revascularización) RRR 28%.
 - El efecto sobre el ictus de pequeña magnitud.
 - Disminución 10% RR de mortalidad por todas las causas.
- NNT mortalidad=239; NNT IAM no fatal=153.
 - Eficacia en prevalencia de morbi-mortalidad, xo NNT relativamente alto.
- El riesgo de RAM graves como cáncer, no es significativo al analizar cada resultado por separado



V Escuela de Verano de Residentes de Medicina Interna

19 - 22 de Junio 2013 - Santiago de Compostela



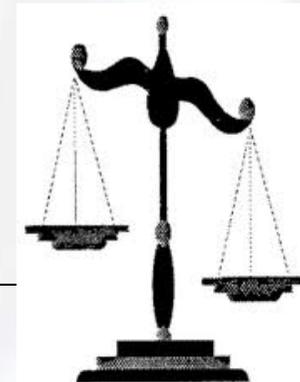
Tabla 1. Resultados de los diferentes ensayos en prevención primaria con estatinas y representación gráfica

ESTUDIO	POBLACIÓN	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS	NNT	VARIABLES SECUNDARIAS	RESULTADOS
WOSCOP ¹⁴ 1995	Pravastatina 40 mg n=6.595 de 45-64 años T= 4,9 años Escocia CT>252 mg/dl LDL>155 mg/dl	Infarto de miocardio no fatal o muerte de origen coronario	RRR= 31% (17-43) RRA=2,4% p<0,001	53 (30-75)	ACV Muerte de causas vasculares Mortalidad total	RRR=11% (-33 a 40) RRA=0,16% p=0,57 RRR=32% (3-53) RRA=0,70 p=0,033 RRR=22% (0-40) RRA=0,89 p=0,051
AFCAPS ¹⁵ 1998	Lovastatina 20-40 mg N=6.605 de 45-73 años California y Texas CT=180-264 mg/dl LDL=130-190 mg/dl	Infarto fatal o no, angina inestable o muerte súbita cardíaca	RRR= 37% (21-50) RRA=2,3% p<0,001	49 (37-86)	Episodios coronarios Episodios coronarios fatales Mortalidad cardiovascular	RRR=25% (9-38) RRA=2,79% p=0,006 RRA=0,12% p=n.d. RRA=0,25% p=n.d.
PROSPER ¹⁶ 2002	Pravastatina 40 mg N=3.229 70-82 años Escocia, Irlanda y Holanda 44% prev. Secundaria CT=154-346	Muerte de origen coronario o IM no fatal o ACV fatal o no	RRR=15% (3-26) RRA=2,1% p=0,014	42 (24-206)	Muerte de origen coronario o IM no fatal ACV fatal o no	RRR=19% (6-31) RRA=2,1% p=0,006 RRR= -3% p=0,81
ASCOT-LLA ¹⁷ 2003	Atorvastatina 10 mg N=10.305 de 40-79 años T=3,3 años Reino Unido, Irlanda y países nórdicos 9,70% prev. secundaria CT<250	Infarto no fatal y enfermedad coronaria fatal	RRR=36% (17-50) RRA=1,1% p=0,0005	94 (60-215)	Mortalidad Total Mortalidad cardiovascular ACV	RRR=13% (-6 a 29) RRA=1,7 p=0,16 RRR=10% (-23 a 34) RRA=0,5 p=0,50 RRR= 27% (4-44) RRA=0,63 p=0,023
ALLHAT-LLT ¹⁸ 2002	Pravastatina 40 mg N=10.355 de más de 55 años T=4,8 años EEUU, Canadá y Puerto Rico 14% Prev secundaria LDL=120-189	Mortalidad por cualquier causa	RRR=1% (-11 a 11) RRA=0% p=0,88	n.s.	Episodios coronarios fatales o no ACV	RRR=9% (-4 a 21) RRA=0% p=0,16 RRR=9% (-9 a 25) RRA=0% p=0,31
MEGA ¹⁹ 2006	Pravastatina 10-20 mg Frente a dieta N=7.832 T=5,3 años Japón CT=220-270	Episodios coronarios	RRR= 33% (8-51) RRA=0,84% p=0,01	120 (78-438)	ACV Mortalidad total	RRR=17% (-21 a 43) RRA=0,27% p=0,33 RRR=28% (-1 a 49) RRA=0,57 p=0,055

RRR: Reducción del riesgo relativo.
RRA: Reducción del riesgo absoluto.

- WOSCOPS, pravastatina **reduce la incidencia de CI** en varones con colesterol total entre 250 y 300 mg/dl,
- AFCAPS, lovastatina **reduce la tasa de acontecimientos isquémicos** en varones y mujeres con colesterol total de 180-264 mg/dl (si se asocian a concentraciones bajas de colesterol HDL).
- Sin embargo, no se ha observado un efecto significativo sobre la mortalidad.

- ¿Las estatinas son seguras?
- Son fármacos **seguros y bien tolerados.**
- En los grandes EC,
 - la interrupción del tratamiento por efecto adverso <10%, similar a placebo.
 - efectos secundarios más frec:
 - Miopatía (mialgias o debilidad muscular) con/sin aumento de enzimas musculares
 - hipertransaminasemia transitoria
- ✓ Bien toleradas
- ✓ No están exentas de riesgos



- **Elevación de enzimas hepáticas:** 1% de los pacientes el límite superior de la normalidad (x3) →descender D y si persiste, valorar la suspensión del tto.
- **Fallo hepático:** extremadamente raro, similar al de la población general, no es posible prevenirlo
- **Mialgia:** 1-5% en EC y 5-10% en estudios observacionales
- **Miopatía:** 1/1.000 (CPK > 10 veces el límite superior de la normalidad). Mayor riesgo de miopatía con simvastatina 80 mg que 20 mg
- **Rabdomiólisis:** 1/10.000 por año de exposición a estatinas. No analizar CPK salvo síntomas
- No se asocia a una mayor incidencia de **cáncer**
- En prevención 2ª del ictus, disminuyen el riesgo de ictus total e isquémico, pero aumentan ligeramente el riesgo de **ictus hemorrágico** (un único estudio y con dosis altas, atorvastatina 80 mg)

- <The Lancet, Aug. 9, 2012>
- JUPITER, n= 18.000, rosuvastatina 20 mg se asoció a un aumento de riesgo de **diabetes incidente**
- Una RS posterior: asociación xo atenuada, **en pt con predisposición a DM**. El riesgo absoluto es bajo, pero valorable si RCV bajo o en subgrupos con beneficio no probado

Al reducir el riesgo de sufrir ECV, los beneficios de las estatinas superan la amenaza de diabetes, , incluso en pacientes con predisposición a DM





- ¿Estatinas y deterioro estilo de vida?
- Evidencias de lo contrario. Recomendaciones para el uso de estatinas puede motivar a conseguir comportamientos más sanos.
- Papel del médico: Fomentar la motivación sostenida y adherencia a ambos (estilo de vida y fármacos)
- dieta mediterránea (esfuerzo y coste), tiempo para actividades extralaborales -ejercicio físico-
- Estatinas y ejercicio. <The Lancet. Nov. 28, 2012> Registros médicos de +10.000 pt con niveles altos de colesterol. Etatinas riesgo menor de muerte independiente.





- ¿Terapia costo-efectiva?
- Estatinas genéricas muy potentes.
- Costes sanitarios a medio-largo plazo:
 - enfermedades crónicas y discapacidades resultantes
 - efectividad demostrada del uso de estatinas en la disminución de ECV → **mejoría de la calidad de vida a largo plazo**

- ¿Qué buscan lo pacientes?
- **Calidad de vida.**
 - Preocupa IAM, ACV, .., y las enfermedades resultantes (ICC, demencia vascular,..) →deterioro calidad de vida más que la supervivencia a corto-medio plazo
- Buscan estrategias seguras para reducir riesgo ECV



CONCLUSIONES





- **Las estatinas mejoran la supervivencia y el pronóstico en pt de alto RCV; los datos disponibles en personas de menor riesgo no son concluyentes**
- **Beneficios del uso común de estatinas superan cualquier efecto secundario conocido**
- **Podrían reducir el riesgo de ECV , incluso entre los pt de bajo riesgo; < morbi → < gasto sanitario**
- **Costo-efectivas**
- **No se encuentran razones para no tratar a pt con dislipemia con estatinas, incluso si riesgo bajo ECV.**

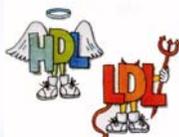


Mensajes para llevar a casa..

- **Piedra angular** de los pt con niveles de colesterol elevados: modificación de los estilos de vida: **DIETA Y EJERCICIO FÍSICO**
- El uso de **estatinas** es un complemento fundamental en,
 - Alto riesgo (evidencias clínicas demostradas),
 - Dudosa adherencia a un cambio de estilo de vida, o que a pesar de ello no alcanzan los objetivos esperados, y así mejorar también su calidad de vida
- **Balance riesgo-beneficio es incierto:** eventos cardiovasculares evitados y efectos secundarios producidos

V Escuela de Verano de Residentes de Medicina Interna

19 - 22 de Junio 2013 - Santiago de Compostela



GRACIAS!!