



El papel fundamental del papel de las estatinas: Tipos y Recomendaciones

Jornadas Sociedad Catalana de
Obstetricia y Ginecologia

ACMCB

2011 ESC **NOVEDADES** for the management of dyslipidemias

– Guías Conjuntas

- Sociedad Europea de Cardiología
- Sociedad Europea de Arteriosclerosis

– Incorporación de niveles de evidencia

– Nuevas tablas Score

- Tablas nuevas con niveles de HDL

– Nueva clasificación de grupos de riesgo y objetivos de colesterol LDL

– Valoración lipídica global, pero No objetivos HDL /TG

– Recomendaciones específicas para distintos grupos

- Mujeres, ancianos, DM, IRC, VIH, Trasplante, D. genéticas



1. CONTEMPLA ESPECIFICAMENTE LA MUJER



2. OBJETIVOS MÁS INTENSIVOS E IGUALES



3. TABLAS NUEVAS c-HDL

PREVENCIÓN PRIMARIA

1. ESTATINAS A LAS MUJERES DE ALTO RIESGO
2. NO TRATAR A MUJERES QUE BUSCAN EMBARAZO

PREVENCIÓN SECUNDARIA

1. IGUALES INDICACIONES QUE EN HOMBRES
2. IGUALES OBJETIVOS TERAPÉUTICOS

LDL-C Goals

National Cholesterol Education Program

High Blood Cholesterol

Detection

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on

Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)

Evaluation

Final Report

Treatment

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH
NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE

EUROPEAN GUIDELINES
ON CVD PREVENTION
EXECUTIVE SUMMARY

ESC Committee for Practice Guidelines
To improve the quality of clinical practice and patient care in Europe

THIRD JOINT EUROPEAN SOCIETIES' TASK FORCE ON
CARDIOVASCULAR DISEASE PREVENTION IN CLINICAL PRACTICE

EASD
European Association
for the Study of Diabetes

ISPAD
International
Diabetes Federation

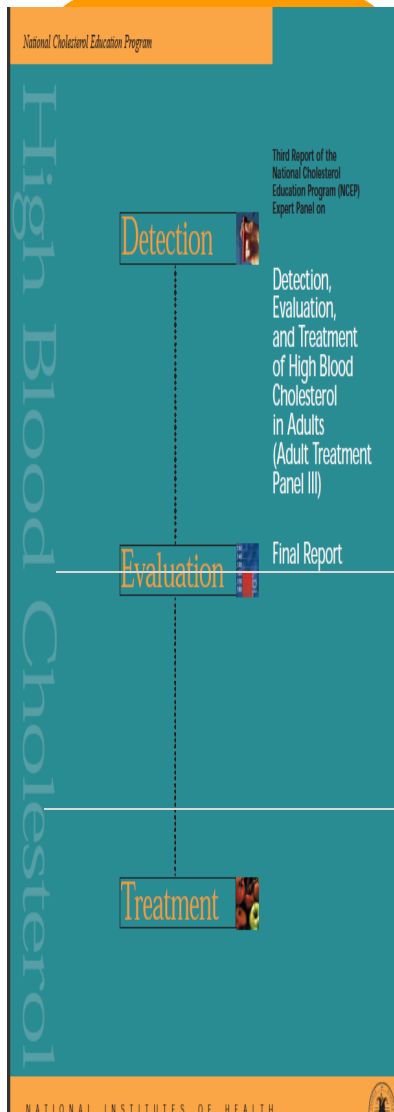
ESC
EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Wonca
World Heart Federation
EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY

Reprinted from the European Heart Journal
www.eurheartj.org

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

2 Adaptado para España *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82:581-616.



European Guidelines for Prevention Cardiovascular. Adaptation to Spain CEIPC (2)



European Guidelines 2011 (3)

Riesgo Muy Alto

•FCV documentada

C-LDL < 70

•SCORE ≥ 10%

Riesgo Alto

C-LDL < 100 mg/dl

•HTA severa

•Riesgo SCORE ≥5 < 10%

C-LDL < 115 mg/dl

Riesgo Moderado

•≥1% <5%

Publicación 2004:110: 227-239
581-616.



ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation[†]



Atherosclerosis 2011, June 28
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012



European Heart Journal (2011) **32**, 1769–1818
doi:10.1093/eurheartj/ehr158



ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)

Developed with the special contribution of: European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation[†]



Atherosclerosis 2011, June 28
doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.012



European Heart Journal (2011) **32**, 1769–1818
doi:10.1093/eurheartj/ehr158

Pasos a seguir.....

1.- **Estratificar riesgo vascular del paciente**

- SCORE

2.- **Fijar objetivo concreto cLDL para ese nivel de riesgo y calcular el porcentaje de reducción de LDLc requerido para alcanzarlo**

3.- **Tratamiento**

- Cambios estilo de vida

- Elegir una **estatina** que, en promedio, pueda proporcionar esa reducción. - Si la estatina no consigue alcanzar el objetivo, considerar combinaciones

Primer mensaje.....

Los pacientes con **riesgo cardiovascular muy alto** necesitan **tratamiento intensivo de todos los factores de riesgo presentes**

Pasos a seguir.....

1.- Estratificar riesgo vascular del paciente

- SCORE

2.- Fijar **objetivo concreto cLDL** para ese nivel de riesgo y **calcular el porcentaje de reducción de LDLc** requerido para alcanzarlo

3.- Tratamiento

- Cambios estilo de vida

- Elegir una **estatina** que, en promedio, pueda proporcionar esa reducción. - Si la estatina no consigue alcanzar el objetivo, considerar combinaciones

Objetivos terapéuticos cLDL

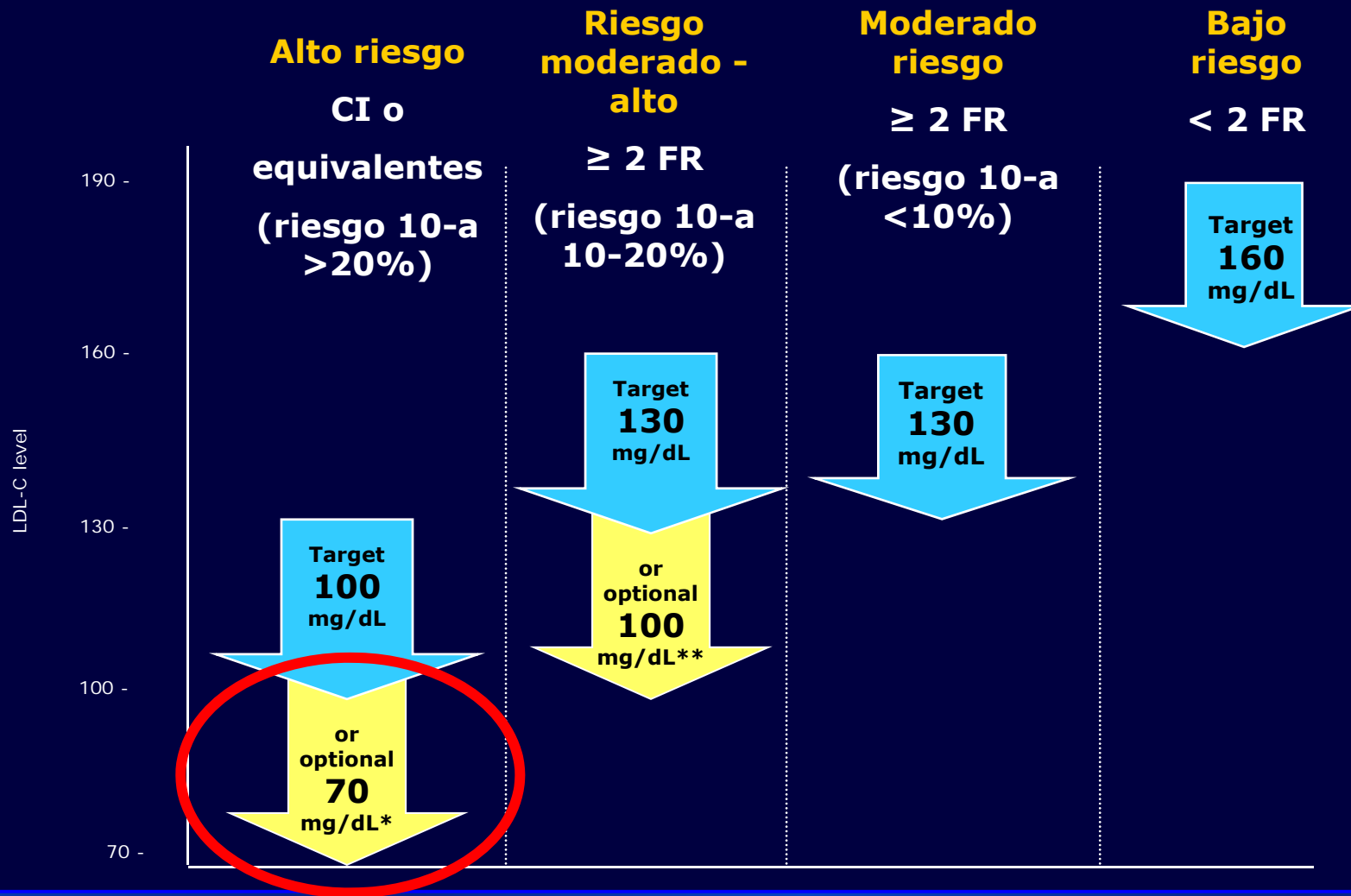
Pacientes	Objetivo LDL	Clase	Nivel
Pacientes con riesgo "muy alto"	< 70 mg/dL (<1,8 mmol/l) y/o reducción del c-LDL \geq 50% cuando no pueda alcanzarse el objetivo	I	A
Pacientes con riesgo "alto"	< 100 mg/dL (<2,5 mmol/l)	IIa	A
Pacientes de riesgo "moderado"	< 115 mg/dL (< 3 mmol/l)	IIa	C



Objetivos terapéuticos cLDL

Pacientes	Objetivo LDL	Clase	Nivel
Pacientes con riesgo "muy alto"	< 70 mg/dL (<1,8 mmol/l) y/o reducción del c-LDL ≥ 50% cuando no pueda alcanzarse el objetivo	I	A
Pacientes con riesgo "alto"	< 100 mg/dL (<2,5 mmol/l)	IIa	A
Pacientes de riesgo "moderado"	< 115 mg/dL (< 3 mmol/l)	IIa	C

NCEP ATP III 2004 : Objetivos LDL-C



*Therapeutic option in very high-risk patients and in patients with high TG, non-HDL-C < 100 mg/dL; ** Therapeutic option; 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

Grundy SM et al. *Circulation* 2004; 110:227-239.

CT: 298 mg/dl cHDL: 40mg/dl TG: 148

cLDL: 168 mg/dl



cLDL: 70 mg/dl

CT: 298 mg/dl cHDL: 40mg/dl TG: 148

cLDL: 168 mg/dl

98 mg

58 %

cLDL: 70 mg/dl

Table Percentage reduction of LDL-C requested to achieve goals as a function of the starting value

STARTING LDL-C		% REDUCTION TO REACH LDL-C		
		<1.8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2.5 mmol/L (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
mmol/L	~mg/dL			
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2–6.2	200–240	65–70	50–60	40–55
4.4–5.2	170–200	60–65	40–50	30–45
3.9–4.4	150–170	55–60	35–40	25–30
3.4–3.9	130–150	45–55	25–35	10–25
2.9–3.4	110–130	35–45	10–25	<10
2.3–2.9	90–110	22–35	<10	–
1.8–2.3	70–90	<22		

Planificación del tratamiento de la hipercolesterolemia orientada a la obtención de objetivo c-LDL

LDL INICIAL mg/dl (mmol/l)	% RED LDL <130 (p.37)	% RED LDL <100 (p.59)	% RED LDL <70 (1.81)	F80	P40	S20	S40	S80	A10	A20	A40	A80	R5	R10	R20	R40	F80+EZ	P40+EZ	S10 +EZ	S20 +EZ	S40 +EZ	S80 +EZ	A10 +EZ	A20 +EZ	A40 +EZ	A80 +EZ	R5+EZ	R10+EZ	R20+EZ	R40+EZ
300(7.77)	57	67	77																											
295(7.64)	56	66	76																											
290(7.51)	55	65	76																											
285(7.38)	54	65	75																											
280(7.25)	53	64	75																											
275(7.12)	53	64	74																											
270(6.99)	52	63	74																											
265(6.86)	51	62	73																											
260(6.73)	50	61	73																											
255(6.60)	49	61	72																											
250(6.47)	48	60	72																											
245(6.34)	47	59	71																											
240(6.22)	46	58	71																											
235(6.09)	45	57	70																											
230(5.96)	43	56	69																											
225(5.83)	42	55	69																											
220(5.70)	41	54	68																											
215(5.57)	39	53	67																											
210(5.44)	38	52	67																											
205(5.31)	37	51	66																											
200(5.18)	35	50	65																											
195(5.05)	33	49	64																											
190(4.92)	31	47	63																											
185(4.79)	30	46	62																											
180(4.66)	28	44	61																											
175(4.53)	26	43	60																											
170(4.40)	24	41	59																											
165(4.27)	21	39	57																											
160(4.14)	19	37	56																											
155(4.01)	16	35	55																											
150(3.88)	13	33	53																											
145(3.75)	10	31	52																											
140(3.62)	7	29	50																											
135(3.50)	4	26	48																											
130(3.37)		23	46																											
125(3.24)		20	44																											
120(3.11)		17	42																											
115(2.98)		13	39																											
110(2.85)		9	36																											
105(2.72)		5	33																											

Pasos a seguir.....

1.- Estratificar riesgo vascular del paciente

- SCORE

2.- Fijar objetivo concreto cLDL para ese nivel de riesgo y calcular el porcentaje de reducción de LDLc requerido para alcanzarlo

3.- **Tratamiento**

- Cambios estilo de vida

- Elegir una **estatina** que, en promedio, pueda proporcionar esa reducción. - Si la estatina no consigue alcanzar el objetivo, considerar combinaciones

Guías ESC/EAS 2011:

Estrategias de intervención en función del riesgo CV total y el nivel de LDLc

Riesgo CV Total (SCORE) %	Niveles LDLc				
	<70 mg/dL <1,8 mmol/L	70 a <100 mg/dL 1,8 a <2,5 mmol/L	100 a <155 mg/dL 2,5 a <4,0 mmol/L	155 a <190 mg/dL 4,0 a <4,9 mmol/L	>190 mg/dL >4,9 mmol/L
<1	Sin intervención lipídica	Sin intervención lipídica	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
≥1 a <5	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado
Clase ^a /Nivel ^b	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
> 5 a < 10, o riesgo alto	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico*	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico*	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico*	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase ^a /Nivel ^b	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A

*En pacientes con infarto de miocardio, la terapia con estatinas debería considerarse independientemente de los niveles de LDLc.

^aClase de recomendación.

^bNivel de evidencia.

Table 9 Impact of specific lifestyle changes on lipid levels

	Magnitude of the effect	Level of evidence
Lifestyle interventions to reduce TC and LDL-C levels		
Reduce dietary saturated fat	+++	A
Reduce dietary trans fat	+++	A
Increase dietary fibre	++	A
Reduce dietary cholesterol	++	B
Utilize functional foods enriched with phytosterols	+++	A
Reduce excessive body weight	+	B
Utilize soy protein products	+	B
Increase habitual physical activity	+	A
Utilize red yeast rice supplements	+	B
Utilize policosanol supplements	-	B



Impacto de una pérdida de peso (~10 kg)

- ◆ **Mortalidad**
 - mortalidad total ↓ 20-25%
 - muerres relacionadas diabetes ↓ 30-40%
 - muerres por cánceres relacionados con exceso de peso ↓ 40-50%
- ◆ **Presión arterial**
 - sistólica y diastólica ↓ ~10 mmHg
- ◆ **Diabetes**
 - riesgo de diabetes ↓ >50%
 - glucemia basal del ↓ 30-50%
 - HbA1c del ↓ 15%
- ◆ **Lípidos**
 - colesterol total de ↓ 10%
 - LDL del ↓ 15%, HDL del ↑ 8%**
 - triglicéridos del ↓ 30%**

Hipercolesterolemia

Recomendaciones para el tratamiento

Recomendación	Clase	Nivel
Prescribir estatina hasta la dosis recomendada más elevada, o hasta la mayor dosis tolerada por el paciente, para alcanzar al objetivo terapéutico	I	A
En caso de intolerancia a la estatina, deben considerarse secuestradores de ácidos biliares o ácido nicotínico	IIa	B
En caso de intolerancia a la estatina, también puede considerarse ezetimiba sola o asociada a secuestrador de ácidos biliares o ácido nicotínico	IIb	C
Si no se alcanzan los objetivos, puede considerarse la combinación de estatinas con ezetimiba, secuestrador de ácidos biliares o ácido nicotínico	IIb	C

7. Drugs for treatment of hypercholesterolaemia

considered before initiating
oidism is rather frequent and
the latter will be solved o

7.1 Statins

Mechanism of action

Statins reduce synthesis of
inhibiting HMG-CoA reductase activity. The reduction in intra-
cellular cholesterol concentration induces low-density lipoprotein
receptor (LDLR) expression on the hepatocyte cell surface,
which results in increased extraction of LDL-C from the blood
and a decreased concentration of circulating LDL-C and other
apo B-containing lipoproteins including TG-rich particles.

Efficacy in clinical studies

Statins are among the most studied drugs in CV prevention, and
dealing with single studies is beyond the scope of the present
guidelines.

A number of large-scale clinical trials have demonstrated that
statins substantially reduce CV morbidity and mortality in both
primary and secondary prevention.^{15–17} Statins have also been
shown to slow the progression or even promote regression of
coronary atherosclerosis.^{18–40}

Meta-analyses

In the CTT meta-analysis of individual participant data from >170
000 participants in 26 randomized trials of statins,¹⁵ a 10%
proportional reduction in all-cause mortality and 20% proportional
reduction in CAD death per 1.0 mmol/L (~40 mg/dL) LDL-C
reduction is reported. The risk for major coronary events was
reduced by 23% and the risk for stroke was reduced by 17% per
mmol/L (40 mg/dL) LDL-C reduction. The proportional reductions
in major CV event rates per mmol/L (mg/dL) LDL-C reduction
were very similar in all of the subgroups examined. The benefits
were significant within the first year, but were greater in sub-
sequent years. There was no increased risk for any specific
non-CV cause of death, including cancer, in those receiving
statins. The excess risk of rhabdomyolysis with statins was small
and not significant. Information on episodes of increased liver
enzymes was not examined in this meta-analysis. Other

7.1 Statins

Of course there will be only general criteria for the choice of drug.
The clinical conditions of the subjects, concomitant treatments,
and drug tolerability will play a major role in determining the
final choice of drug and dose.

Side effects and interactions

Statins differ in their absorption, bioavailability, plasma protein
binding, excretion and solubility. Lovastatin and simvastatin are
prodrugs, whereas the other available statins are administered in
their active form. Their absorption rate varies between 20 and
98%. Many statins undergo significant hepatic metabolism via cyto-
chrome P450 isoenzymes (CYP), except pravastatin, rosuvastatin
and pitavastatin. These enzymes are expressed mainly in the liver
and gut wall.

Although statin treatment has beneficial effects in the prevention
of CVD, interindividual variation exists in response to statin
therapy, as well as in the incidence of adverse effects.

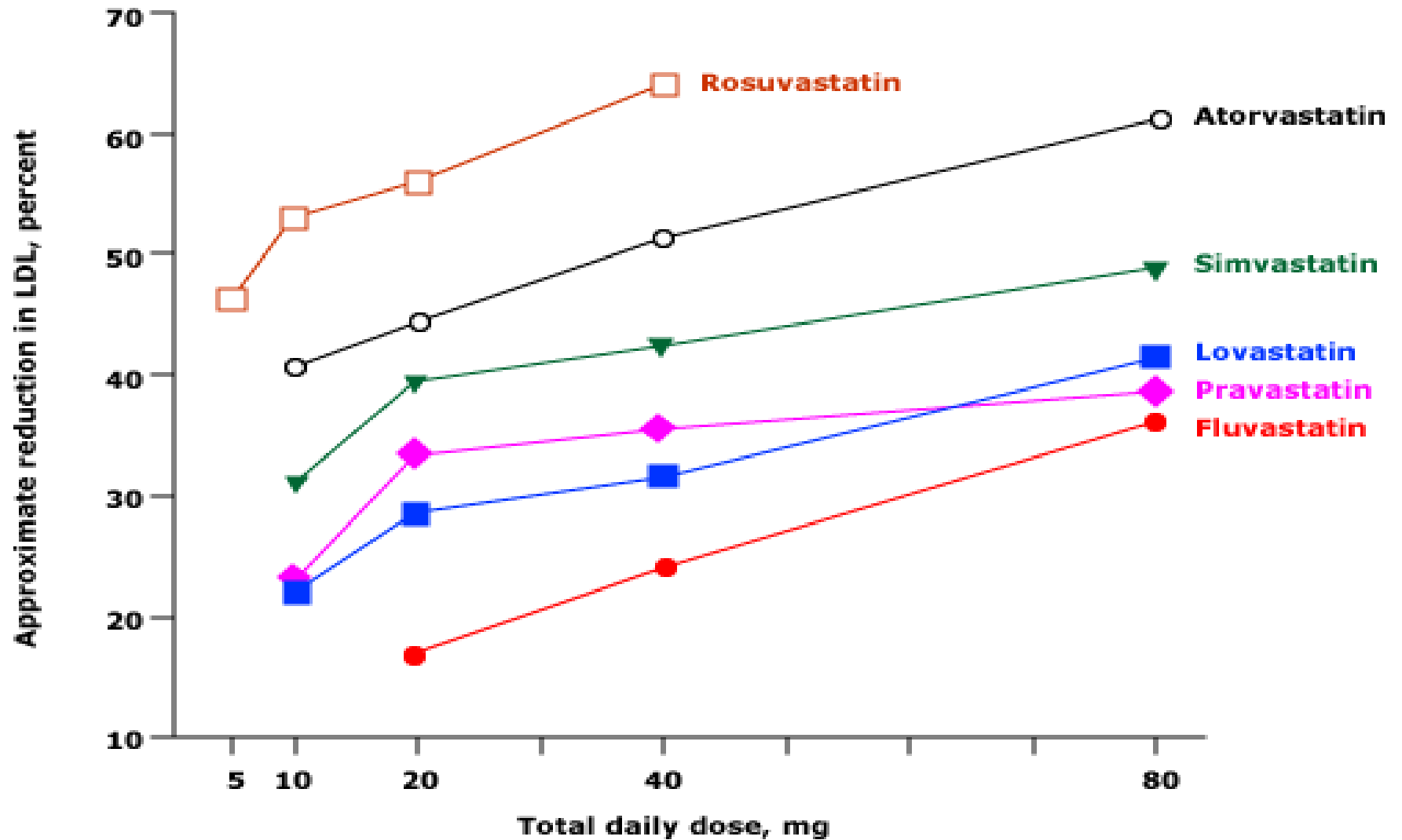
Muscle

Statins are generally well tolerated, and serious adverse events are
rare. Over 129 000 patients have been systematically studied in
controlled trials with blinded randomized assignment to statin vs
placebo treatment groups.¹⁵ Factors such as advanced age, small
body size, female gender, renal and hepatic dysfunction, periopera-
tive periods, hypothyroidism, multisystem disease, and alcohol
abuse increase the likelihood of side effects with statins.

The most serious adverse effect associated with statin therapy is
myopathy, which may progress to rhabdomyolysis, and that, in
turn, can lead to renal failure and death. Creatine phosphokinase
(CK) elevation has become the primary marker for ongoing
muscle cell death and destruction. The myoglobin release from
these cells can directly damage the kidneys. An elevation of CK
is the best indicator, although not unequivocal, of statin-induced

**¿Son iguales todas
las estatinas?**

ESTATINAS



REDUCCIÓN (%) DEL C-LDL CON ESTATINAS

↓ % Colesterol LDL	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
FLUVASTATINA (1)	ND	ND	21	27	33
PRAVASTATINA (1)	ND	20	24	29	33
LOVASTATINA (1)	ND	21	29	37	44
SIMVASTATINA (1)	ND	27	33	37	42
ATORVASTATINA (1)	ND	37	43	49	55
ROSUVASTATINA (2-3)	38	46	52	57	ND

1. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423

2. Jones PH et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial) *Am J Cardiol* 2003;92:152-160.

3. Ridker et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.

ND: no disponible

REDUCCIÓN (%) DEL C-LDL CON ESTATINAS

↓ % Colesterol LDL	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
FLUVASTATINA (1)	ND	ND	21	27	33
PRAVASTATINA (1)	ND	20	24	29	33
LOVASTATINA (1)	ND	21	29	37	44
SIMVASTATINA (1)	ND	27	33	37	42
ATORVASTATINA (1)	ND	37	43	49	55
ROSUVASTATINA (2-3)	38	46	52	57	ND

ND: no disponible

PITAVASTATINA

2 MG

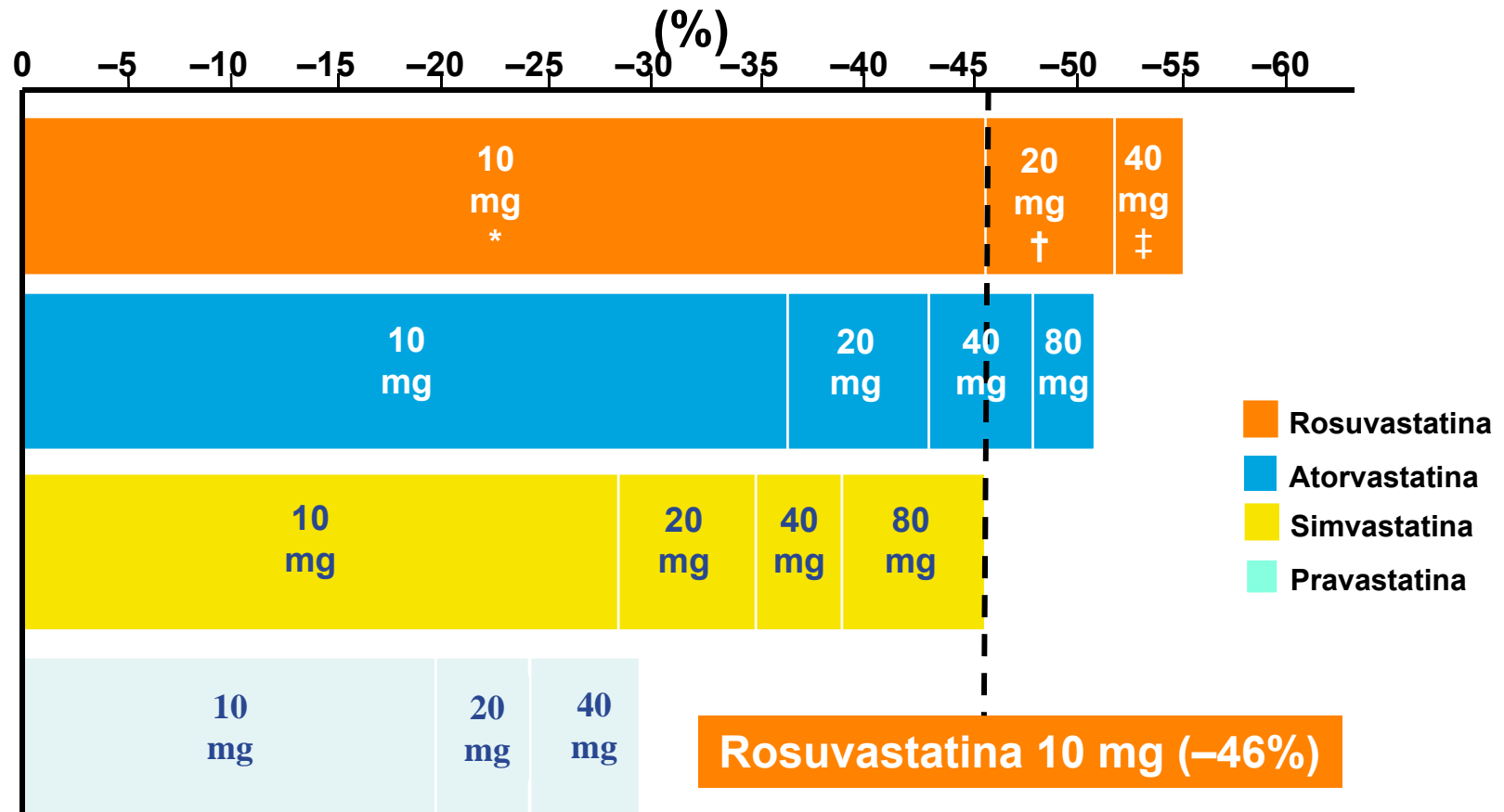
4 MG

37 %

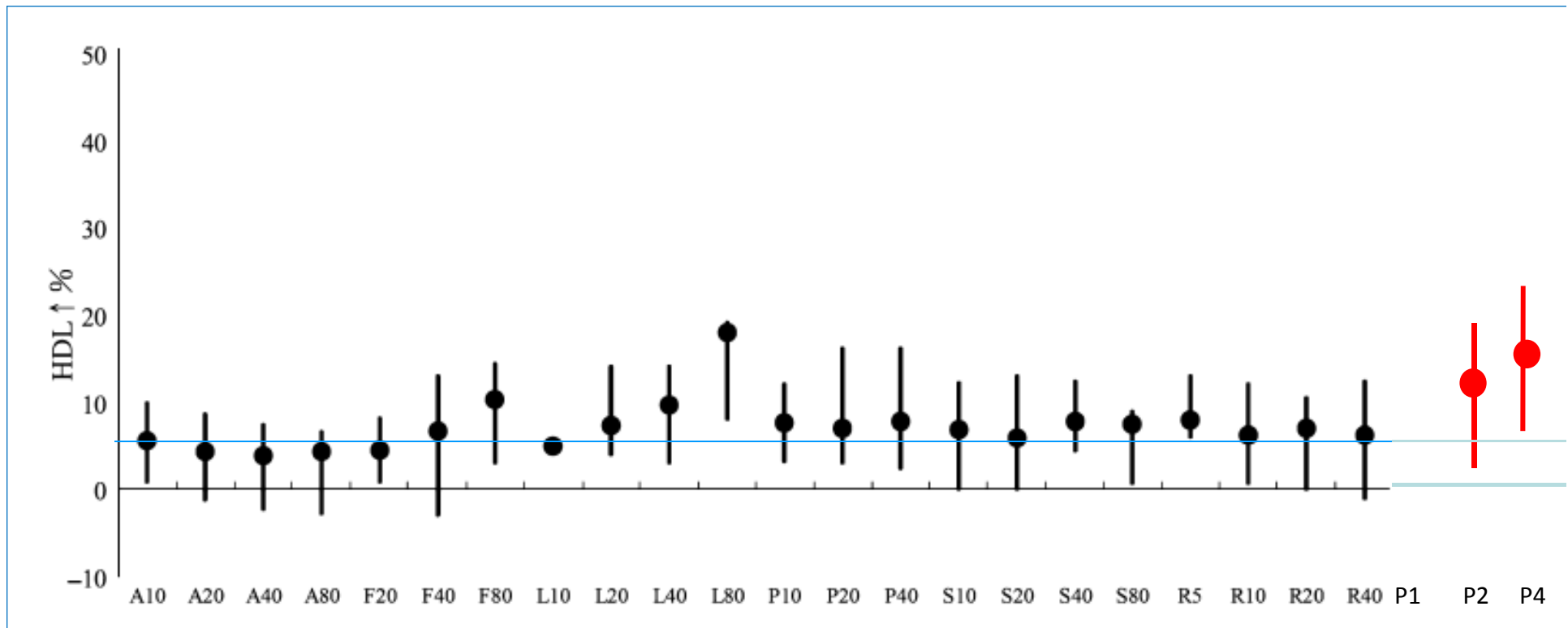
43%

STELLAR

Cambio en LDLc versus basal

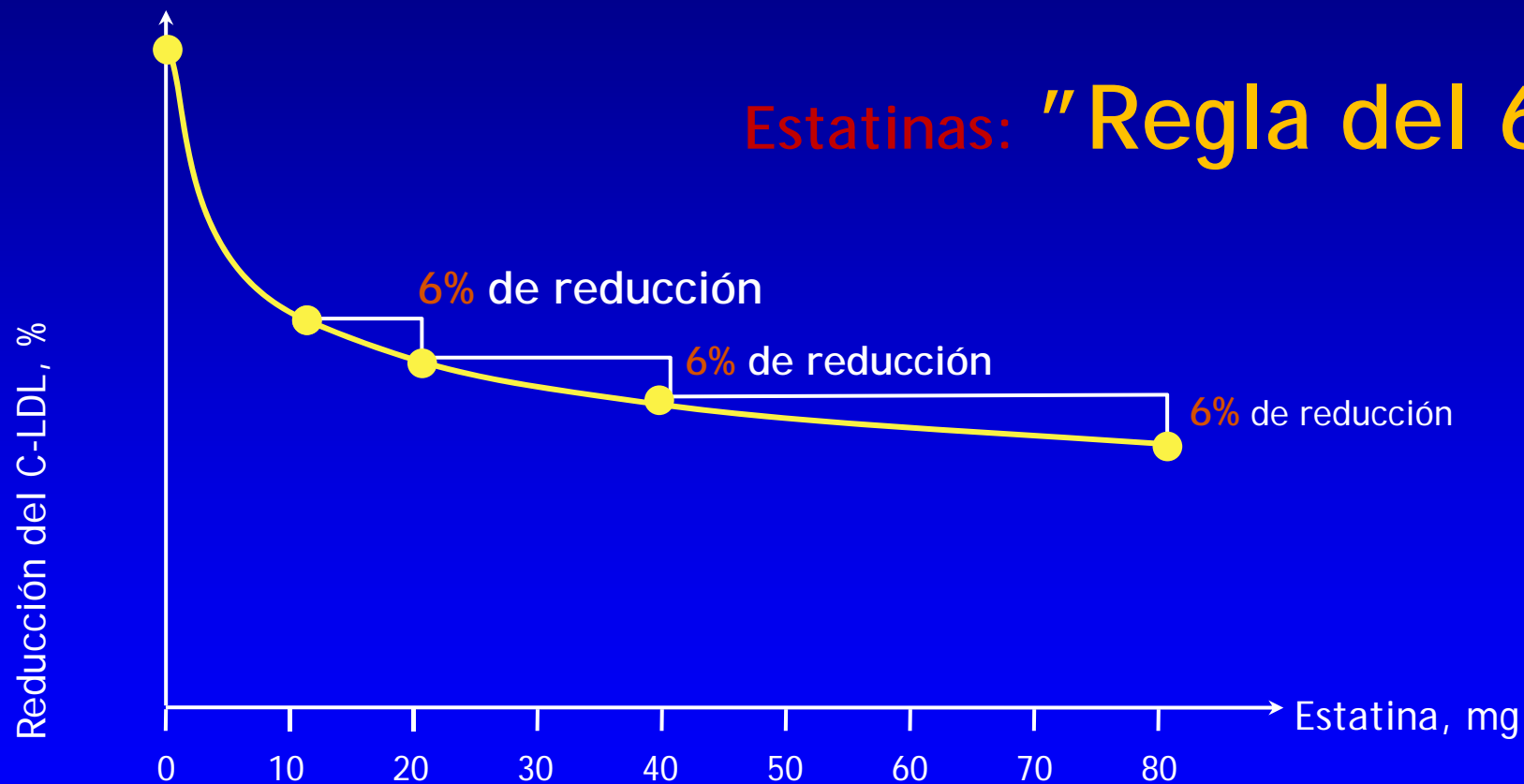


REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS DE LA EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE LAS ESTATINAS. COLESTEROL-HDL.



Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics (2010) 35, 139–151
Int J Clin Pract, February 2005, 59, 2, 239–252
Atherosclerosis, December 2010;11(3):15-22

Doblar la dosis de estatina produce únicamente una reducción adicional del C-LDL del **6%**



Knopp RH. *N Engl J Med.* 1999;341:498-511; Stein EA. *Am J Cardiol.* 2002;89(suppl):50C-57C.

Estatinas

- **INTERACCIONES**

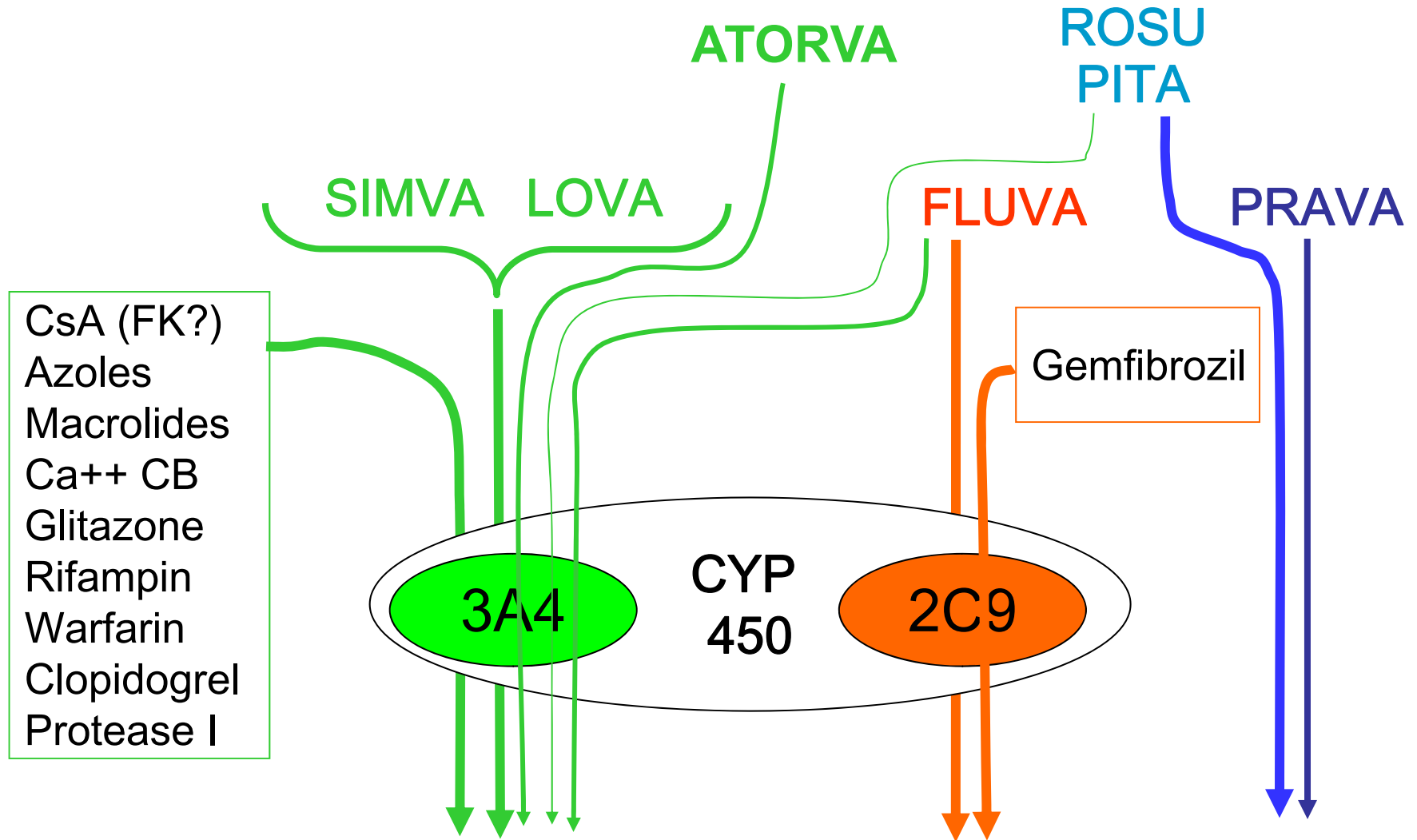
- Las únicas que **no** utilizan el citocromo P450 son:

Pravastatina, Rosuvastatina y Pitavastatina

- **Fármacos que se metabolizan por citocromo P450**

- Digoxina, Warfarina
- Amiodarona, Verapamilo, Diltiazem
- Macrólidos, Fluconazol, Ciclosporina
- Inhibidores de la proteasa
- Fibratos.

Statin metabolism - cytochrome P450



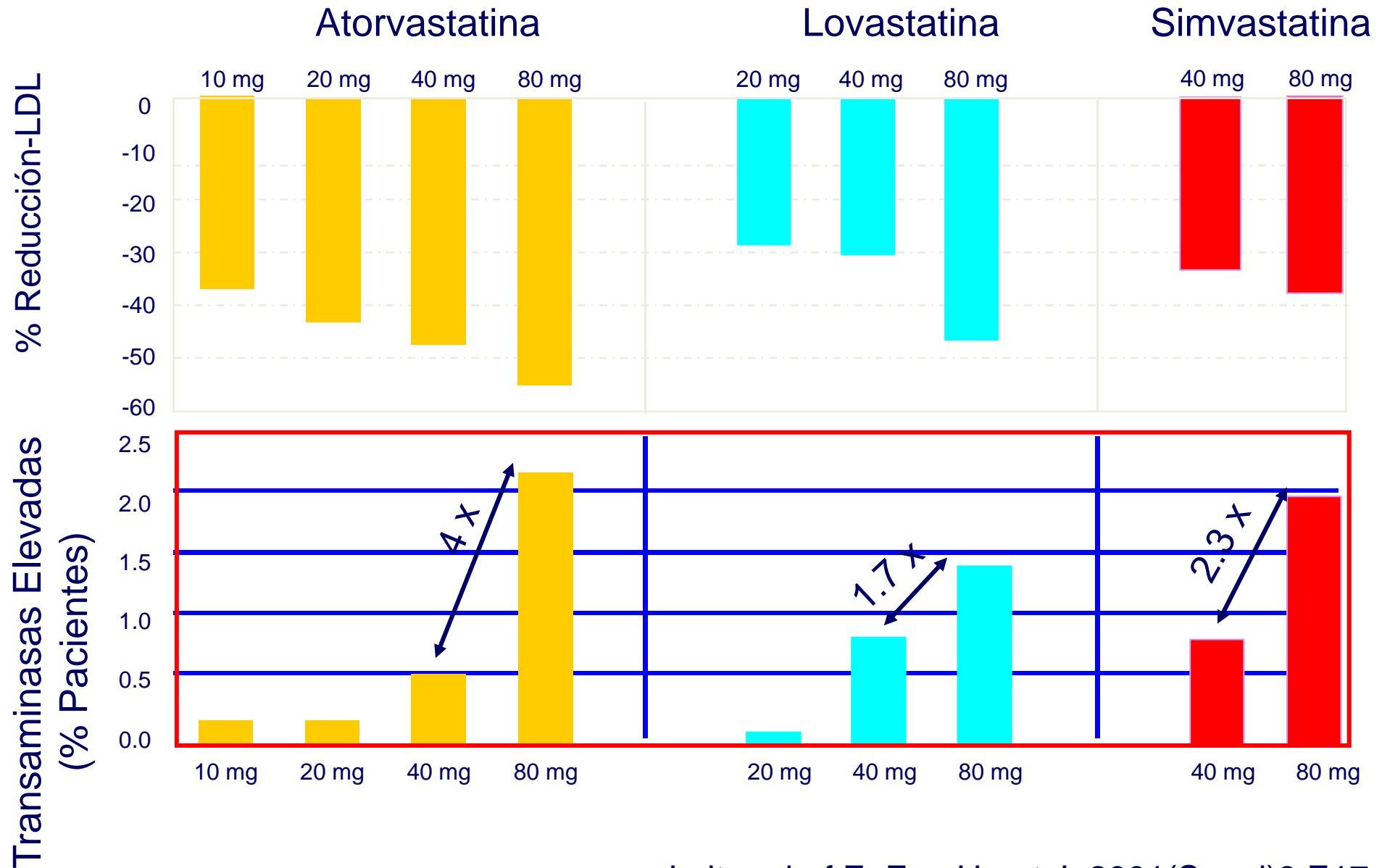
Estatinas

- **VIGILAR**

- La **incidencia de miopatía** o rabdomiolisis es dosis dependiente (**CPK x 5**)
 - . Miopatía: 0,5 %
 - . Rabdomiolisis 0,01%

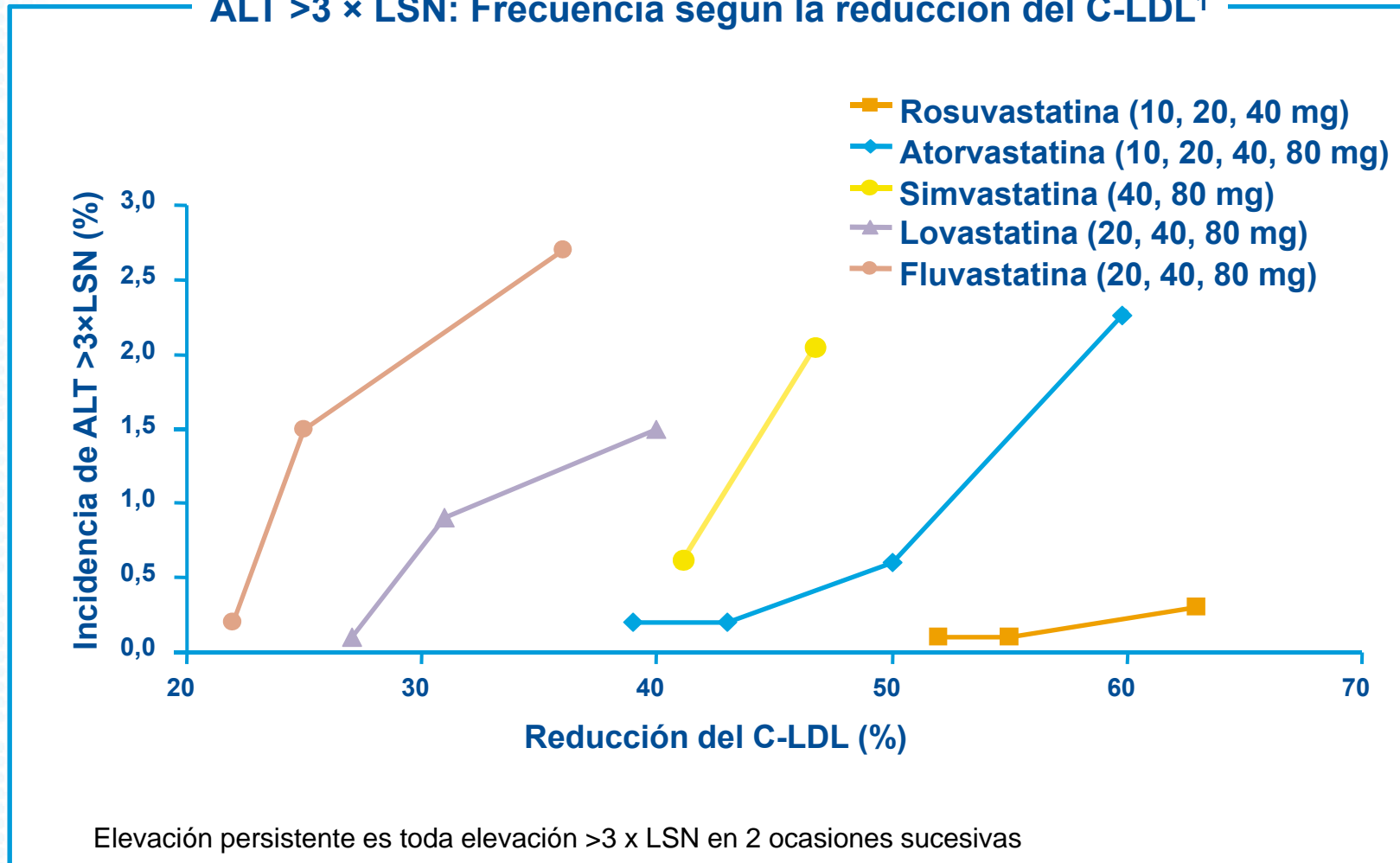
- **Elevación de transaminasas (x 3)**
 - . 0,5-3%

Valoración riesgo - beneficio: efectos hepáticos



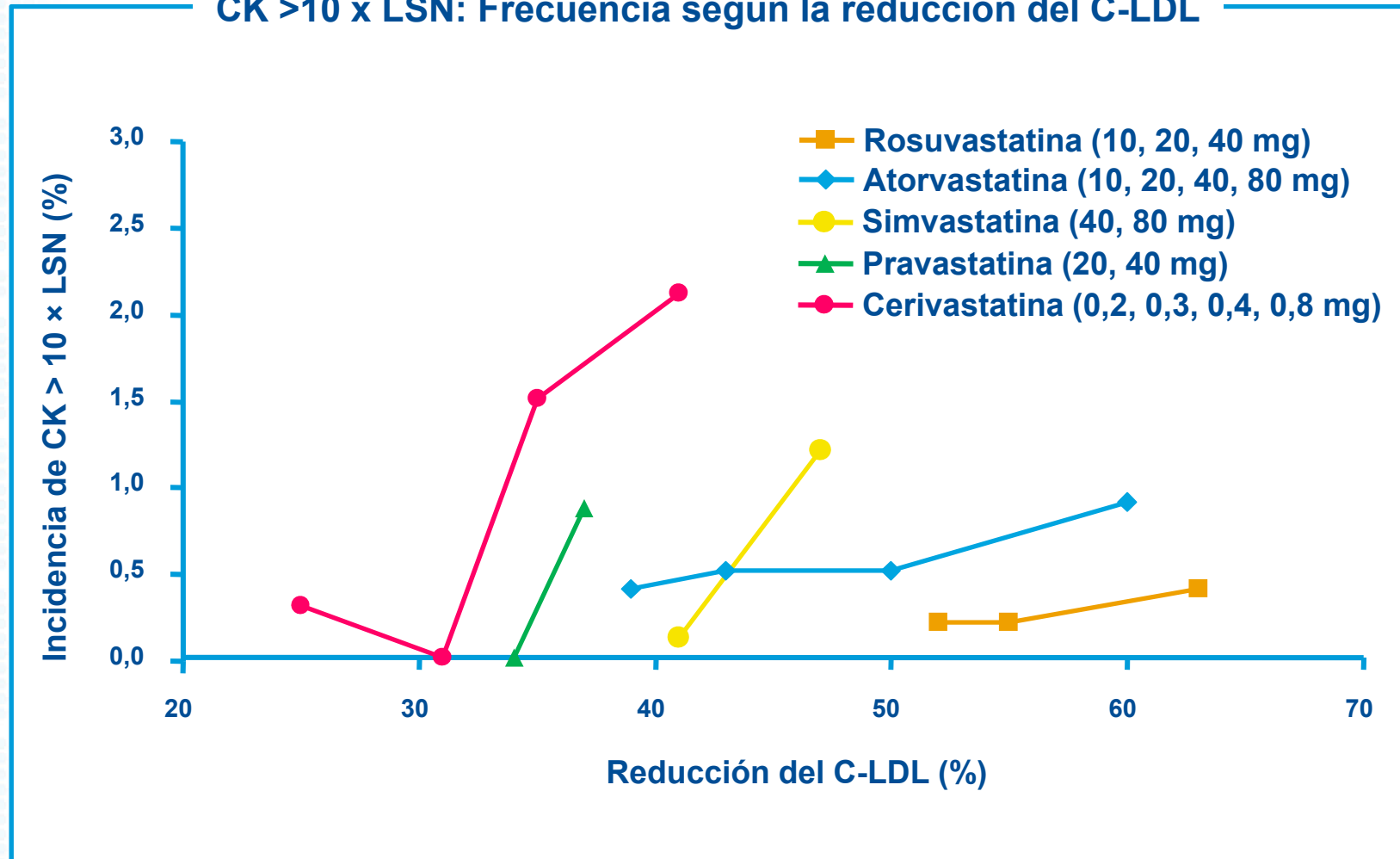
Efectos hepáticos: Relación entre beneficio y riesgo

ALT >3 × LSN: Frecuencia según la reducción del C-LDL¹



Efectos musculares: Relación beneficio-riesgo

CK >10 x LSN: Frecuencia según la reducción del C-LDL



Brewer H Am J Cardiol 2003;92(Suppl):23K-29K

GRACIAS

