

EFFECTO DEL TRATAMIENTO DE MUY ALTA INTENSIDAD CON ESTATINA SOBRE LA REGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS CORONARIA

Steven E. Nissen, MD et al (ASTEROID Study Group)

JAMA. 2006;295: (doi:10.1001/jama.295.13.jpc60002)

Contexto. Estudios previos con ultrasonido intravascular (IVUS) han demostrado retardo o detención del progreso de la aterosclerosis con tratamiento con estatina pero no han mostrado evidencia convincente de regresión usando el porcentaje de volumen del ateroma (PVA), el parámetro más riguroso del IVUS de progreso y regresión de la enfermedad.

Objetivo Evaluar si la terapia muy intensiva con una estatina podría producir regresión de la aterosclerosis coronaria según lo determinado por imágenes de IVUS.

Diseño y lugar. El estudio prospectivo, abierto, de puntos finales ciegos (Un estudio para Evaluar el Efecto de la Rosuvastatina sobre la Carga de Ateroma Coronario Derivado de Ultrasonido (A Study To Evaluate the effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden (ASTEROID)) se llevó a cabo en 53 centros comunitarios y de atención terciaria en los Estados Unidos, Canadá, Europa, y Australia. Se usó un 'pullback' motorizado del IVUS para evaluar la carga de ateroma coronario inicialmente y después de 24 meses de tratamiento. Cada par de evaluaciones de IVUS basal y de seguimiento fueron analizadas de una manera ciega.

Pacientes Entre Noviembre de 2002 y Octubre de 2003, 507 pacientes tuvieron un examen basal con IVUS y recibieron por lo menos una dosis del medicamento del estudio. Después de 24 meses, 349 pacientes tuvieron exámenes seriados con IVUS.

Intervención Todos los pacientes recibieron terapia intensiva con la estatina rosuvastatina, 40 mg/d. Se pre-especificaron dos parámetros primarios de eficacia: el cambio en el PVA y el cambio en el volumen nominal del ateroma en el subsegmento de 10 mm con la severidad máxima de enfermedad. También se pre-especificó una variable de eficacia secundaria, el cambio en el volumen total normalizado del ateroma en la totalidad de la arteria.

Resultados La media (SD) del nivel de colesterol lipoproteína de baja densidad (LDL-C) de 130.4 (34.3) mg/dL declinó a 60.8 (20.0) mg/dL, una reducción promedio de 53.2% ($P < .001$). La media (SD) del nivel de colesterol lipoproteína de alta densidad (HDL-C) inicialmente fue de 43.1 (11.1) mg/dL, incrementándose a 49.0 (12.6) mg/dL, un incremento de 14.7% ($P < .001$). La media (SD) el cambio en el PVA para la totalidad del vaso fue -0.98% (3.15%), con una mediana de -0.79% (CI 97.5%, -1.21% a -0.53%) ($P < .001$ vs nivel basal). La media (SD) del cambio en el volumen de ateroma en el subsegmento de 10 mm más afectado fue de -6.1 (10.1) mm³, con una mediana de -5.6 mm³ (CI 97.5%, -6.8 a -4.0 mm³) ($P < .001$ vs nivel basal). El cambio en el volumen total del ateroma mostró una reducción promedio de 6.8%; con una media (SD) de reducción de -14.7 (25.7) mm³, con una mediana de -12.5 mm³ (CI 95%, -15.1 a -10.5 mm³) ($P < .001$ vs. nivel basal). Los eventos adversos fueron infrecuentes y similares a otros estudios con estatinas.

Conclusiones. El tratamiento de muy alta intensidad usando rosuvastatina 40 mg/d alcanzó un LDL-C promedio de 60.8 mg/dL e incrementó el HDL-C un 14.7%, dando como resultado una regresión significativa de la aterosclerosis para todos los 3 parámetros pre-especificados del IVUS de carga de enfermedad. El tratamiento hasta obtener niveles de LDL-C inferiores a las guías aceptadas actualmente, cuando se acompaña por incrementos significativos del HDL-C, puede producir regresión de la aterosclerosis en pacientes con enfermedad coronaria.

ANTECEDENTES

· Usualmente, la aterosclerosis es considerada como una enfermedad progresiva crónica, caracterizada por acumulación continua de ateroma dentro de la pared arterial.

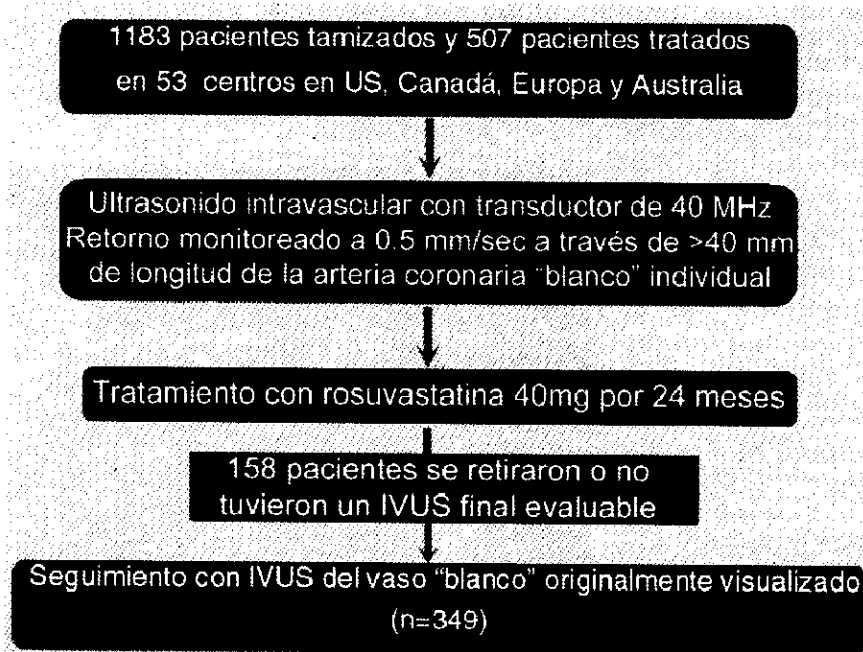
- El ultrasonido intravascular (IVUS) ha surgido como la medida más sensible y confiable del progreso de la enfermedad coronaria.
- Estudios anteriores con angiografía e IVUS han mostrado reducción en el progreso de la aterosclerosis coronaria con el tratamiento con estatina, pero no regresión

POBLACIÓN DE ESTUDIO

- Participaron pacientes nunca antes tratados con estatina (naïve) y que no habían tomado

hipolipemiantes por > 3 meses dentro de los 12 meses previos.

- Pacientes con diagnóstico de enfermedad coronaria con estenosis mayor de 20% en cualquier arteria coronaria mayor según evaluación angiográfica
- Una arteria objetivo con estenosis no mayor de 50% a través de una longitud de 40 mm como mínimo: Sin PCI o IM previo en el vaso blanco
- Calidad de la imagen del examen con IVUS avalada por el "Cleveland Clinic Core Laboratory".



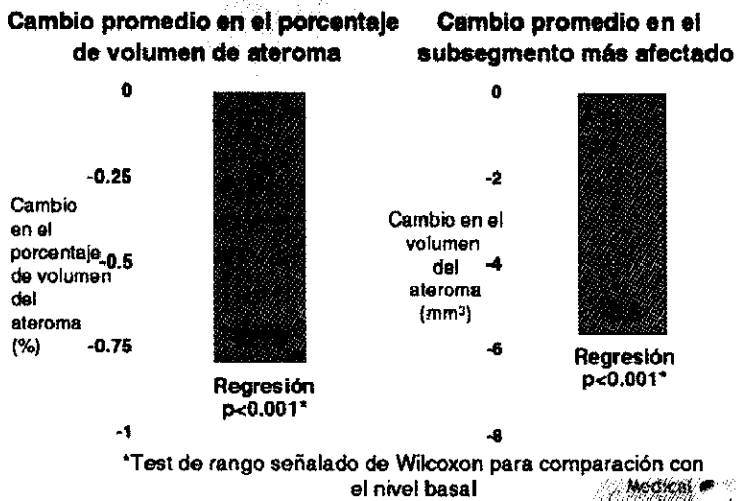
Valores lipídicos y porcentaje de cambio (n=349)

	Promedio basal	Durante el tratamiento*	Porcentaje de cambio†	Valor p
Colesterol total (mg/dL)	204	133.8	-33.8	<0.001
LDL-C (mg/dL)	130.4	60.8	-53.2	<0.001
HDL-C (mg/dL)	43.1	49.0	+14.7	<0.001
Triglicéridos (mg/dL)	152.2	121.2	-14.5	<0.001
Índice de LDL-C /HDL-C	3.2	1.3	-58.5	<0.001

* Promedio ponderado de tiempo

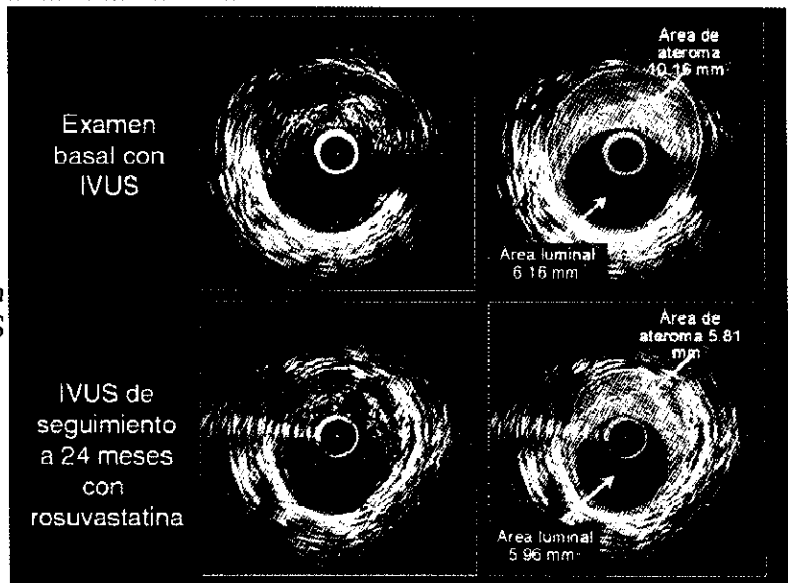
† Desde media de

Parámetros dobles de eficacia primaria del IVUS



Parámetros dobles de eficacia primaria del IVUS

Examen basal y a los 24 meses con IVUS



Eventos adversos: Población de seguridad (N=507)

Eventos adversos mayores emergentes del tratamiento	
Muerte	4 (0.8%)
Infarto del miocardio	10 (2.0%)
Accidente cerebrovascular	3 (0.6%)
Anomalías en el Laboratorio Central	
ALT > 3 veces el límite superior normal (3 x ULN)	9 (1.8%)
ALT > 3 x ULN en dos visitas consecutivas	1 (0.2%)
CK > 5 x ULN	6 (1.2%)
CK > 5 x ULN en dos visitas consecutivas	1 (0.2%)
CK > 10 x ULN	0 (0.0%)

Población de Seguridad

CONCLUSIONES

- El tratamiento intensivo con rosuvastatina 40 mg en pacientes con enfermedad coronaria nunca antes tratados con una estatina redujo el LDL-C a 60.8 mg/dL y elevó el HDL-C un 14.7%.
- Este régimen dio como resultado regresión significativa en todos los tres parámetros primarios y secundarios de eficacia del IVUS ($p < 0.001$).
- Se produjo regresión en el 64% a 78% de los sujetos tratados, dependiendo del parámetro de eficacia.
- Se observó regresión en subgrupos que incluyeron hombres y mujeres, pacientes de edad avanzada y jóvenes, y aquellos con LDL-C superior e inferior a la media.
- Rosuvastatina en dosis de 40 mg/día, presentó muy bajo reporte de eventos adversos y demostró la misma seguridad que ofrecen las estatinas del mercado en dosis usuales.
- Se requieren estudios adicionales para determinar el efecto de los cambios observados sobre la evolución clínica del paciente.

COMENTARIOS:

Es un estudio impactante.

Tuvo una regresión de placa de la arteria coronaria altamente significativa.

En palabras del director del estudio (Dr. E. Nissen-Cleveland Clinic), la regresión de placa fue altamente sorprendente, entre el 7%-9% del volumen de la placa ateromatosa con un significado estadístico muy fuerte ($p=0.001$).

La reducción del LDL-col fue muy importante, de 130.4 mg/dL basal a 60.8 mg/dL (53.2%) y con un incremento de HDL-col impredecible de 43.1 mg/dL basal a 49 mg/dL (14.7%); adicionalmente hubo una reducción de Triglicéridos en un 14.5%.

Los últimos estudios ya mostraban la tendencia de "cuanto más bajo es mejor" en relación al LDL-col. El estudio ASTEROID nos plantea cuan importante es esta aseveración, además asociada al incremento de HDL-col, disminución de inflamación,

para llegar no sólo a estabilizar la placa ateromatosa sino reducir su volumen lipídico. Pensamos que estas son buenas noticias para los pacientes. Marca el camino al futuro, pero todavía no suficiente para modificar las guías, pero sí es educativo para los médicos en tipificar mejor a los pacientes de riesgo para lograr mejores cifras del perfil de lípidos y así evitar mayores eventos cardiovasculares.

Las culturas primitivas y recién nacidos (dosaje en cordón umbilical), tienden a tener un bajo LDL-col (60mg/dL), que podría ser la cifra fisiológicamente normal.

Dr. Alfonso Bryce Moncloa

Comité de Lípidos y Aterosclerosis -SPC
Miembro LA Advisory Board -AZ.

El estudio ASTEROID realizado con rosuvastatina, confirma que es posible obtener regresión de la placa aterosclerótica y que esto se logra con niveles más bajos que los recomendados actualmente por las guías en uso. Seguramente esto motivará la revisión de estas guías para fijar cifras objetivo de LDL-colesterol más bajas aún que las recomendadas actualmente en los pacientes con evidencia de enfermedad y de alto riesgo.

El fijar cifras objetivo de LDL-colesterol tan bajas como 60 mg/dL implica contar con drogas hipolipemiantes cada vez más potentes y con un perfil de seguridad muy bueno.

Dr. Jaime Espinoza

Profesor de Medicina de la UNMSM
Cardiólogo de la Clínica Ricardo Palma

