

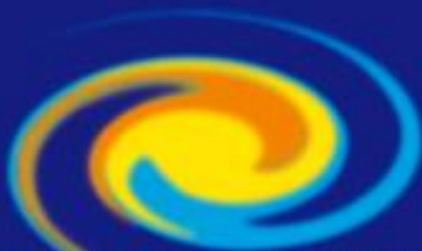


Estudio GISSI-HF...

..¿Cómo se compara con CORONA
y JUPITER?

Vivencio Barrios Alonso

Hospital Ramón y Cajal, Madrid



GALAXYTM

P R O G R A M M E

ASTEROID



AURORA



LUNAR



STELLAR



MERCURY I



PULSAR



CENTAURUS



JUPITER



POLARIS



MERCURY II



EXPLORER



PLUTO



METEOR



COMETS



PLANET II



ECLIPSE



ORBITAL



CORONA



PLANET I



ORION



DISCOVERY



COSMOS



CORONA

Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure

John Kjekshus, M.D., Ph.D., Eduard Apetrei, M.D., Ph.D.,
Vivencio Barrios, M.D., Ph.D., Michael Böhm, M.D., Ph.D., John G.F. Cleland, M.D.,
Jan H. Cornel, M.D., Ph.D., Peter Dunselman, M.D., Ph.D., Cândida Fonseca, M.D.,
Assen Goudev, M.D., Ph.D., Peer Grande, M.D., Ph.D., Lars Gullestad, M.D., Ph.D.,
Åke Hjalmarson, M.D., Ph.D., Jaromir Hradec, M.D., Ph.D.,
András Jánosi, M.D., D.Sc., Gabriel Kamenský, M.D., Ph.D., Michel Komajda, M.D.,
Jerzy Korewicki, M.D., Ph.D., Timo Kuusi, M.D., Ph.D., François Mach, M.D.,
Vyacheslav Mareev, M.D., Ph.D., John J.V. McMurray, M.D., Naresh Ranjith, M.D.,
Maria Schaufelberger, M.D., Ph.D., Johan Vanhaecke, M.D., Ph.D.,
Dirk J. van Veldhuisen, M.D., Ph.D., Finn Waagstein, M.D., Ph.D., Hans Wedel, Ph.D.,
and John Wikstrand, M.D., Ph.D., for the CORONA Group*



Diseño del Estudio

371 centros, 21 países (Europa y Sudáfrica)

- IC Sistólica Isquémica
- Edad ≥ 60 años
- Fracción Eyección ≤ 0.40 (NYHA III/IV) o ≤ 0.35 (NYHA II)
- Tratamiento óptimo de ICC

Rosuvastatina 10 mg

n=2514

Placebo

n=2497

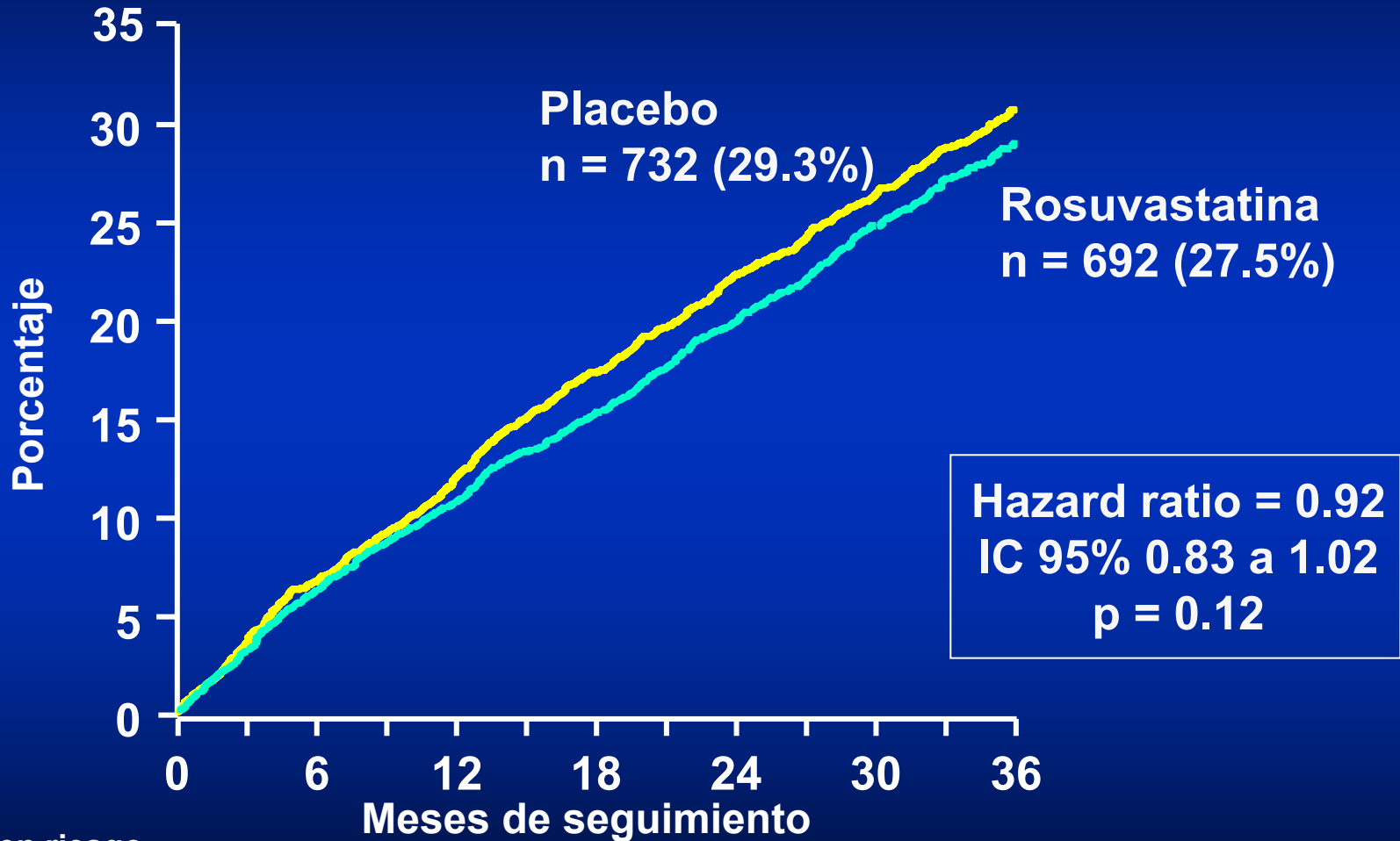


Kjekshus J. Eur J Heart Fail 2005;7:1059-69.



Variable Primaria

Muerte CV, IAM no fatal o Ictus no fatal



No. en riesgo

Placebo	2497	2315	2156	2003	1851	1431	811
Rosuvastatina	2514	2345	2207	2068	1932	1484	855



Retirada de medicación del estudio prematura y permanente (excluyendo muertes)

Causa	Placebo	Rosuva	p
Cualquier causa ¹	546	490	0.03
- Evento Adverso ²	302	241	0.004
- Voluntad propia	162	187	
- Otra razón	82	62	

¹ Hazard ratio 0.88; IC 95% 0.78 a 0.99

² Hazard ratio 0.78; IC 95% 0.66 a 0.92

Eventos CV en estudios previos con Estatinas vs CORONA

Proporción de eventos en variable primaria

TNT

(grupo dosis baja)

- Muerte Cor. 23%
- IAM No-fatal 56%
- Ictus 28%
- RCP 5%

CORONA

(grupo placebo)

- Muerte CV 67%
- IAM No-fatal 19%
- Ictus No-fatal 14%

GISSI-HF

Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

*GISSI-HF investigators**

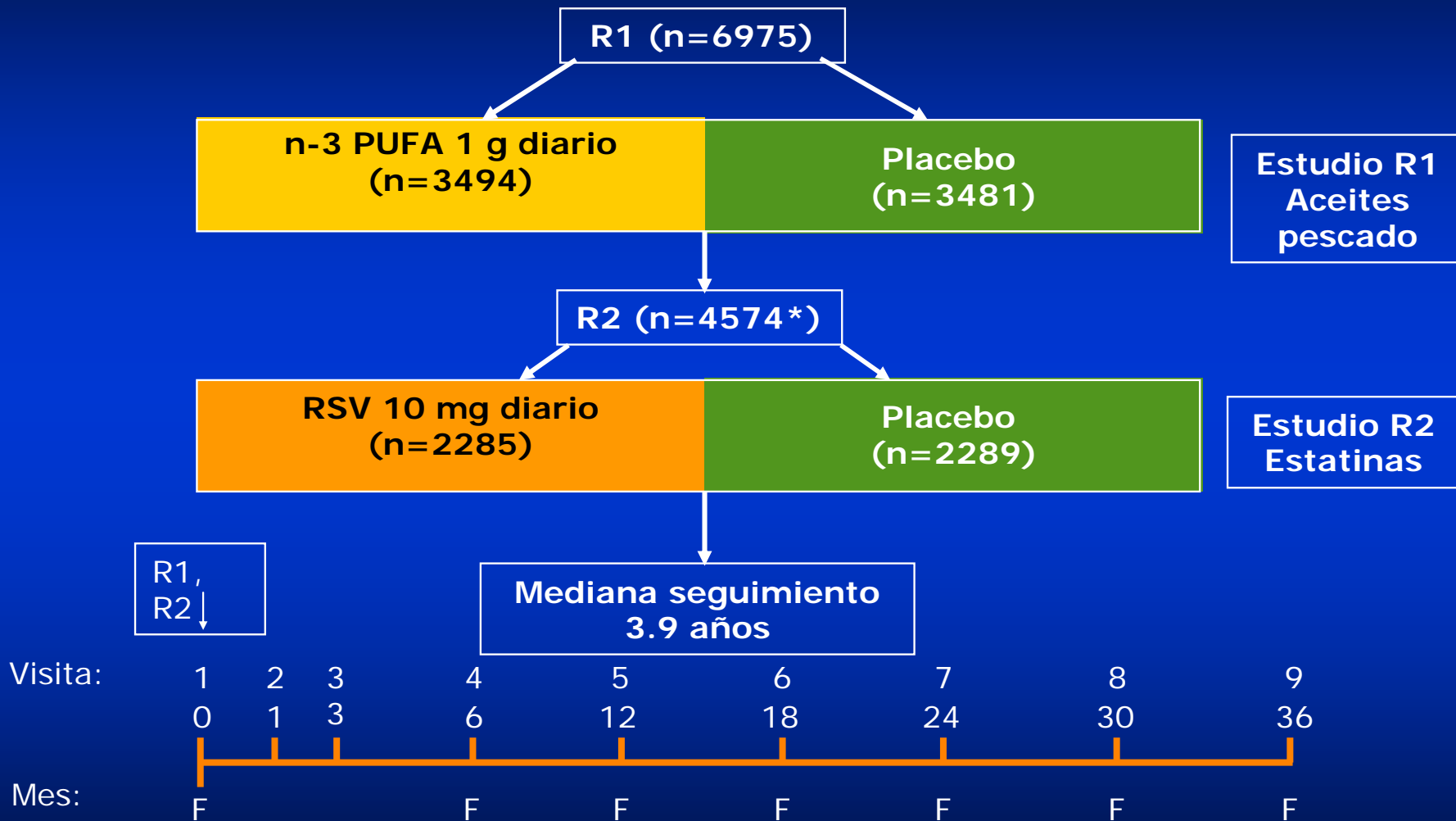
Lancet 2008; 372: 1231-39

Published Online

August 31, 2008

Estudio GISSI-HF

Diseño



2401 pacientes no fueron incluidos en la rama R2 (rosuvastatina); 1576 requerían tto con estatina, 395 tenían contraindicación para estatinas y 430 no eran adecuados para el estudio según opinión del investigador.

NYHA=New York Heart Association; R1=randomización 1; R2=randomización 2; F=distribución fármaco

Tavazzi et al. Eur J Heart Fail 2004;6:635-41



GISSI-HF

Criterios de Inclusión

- Todos pacientes son randomizados en Italia
- Sin limitación de edad
- Clase funcional NYHA II-IV
- Etiología isquémica o no isquémica
- Función sistólica disminuida o preservada

GISSI-HF

Variable Primaria

Variables de eficacia primarias:

- Mortalidad por cualquier causa
($\alpha = 0.045$)

- Mortalidad Total u Hospital. por causa CV
($\alpha = 0.01$)



Características Basales

Variable	Rosuva (n=2285)	Placebo (n=2289)
Edad (años)	68 (11)	68 (11)
Edad >70 años	43.9%	44.2%
Sexo femenino	23.8%	21.4%
Clase funcional NYHA		
II	61.2%	63.9%
III	36.2%	33.7%
IV	2.6%	2.4%
IMC (kg/m ²)	27.1 (4.6)	27.1 (4.4)
PAS (mmHg)	127 (18)	127 (18)
PAD (mmHg)	77 (10)	77 (10)
Historia de HTA	14.1%	14.0%
Frecuencia Cardiaca (lpm)	73 (14)	73 (13)



Etiología ICC y Fracción Eyección

Etiologia ICC

Rosuva
(n=2285)

Placebo
(n=2289)

Isquémica

39.8%

40.2%

Dilatada

34.7%

34.2%

Hipertensiva

17.9%

18.1%

Otras causas

3.1%

2.8%

No detectable/Desconocida

4.5%

4.7%

Fracción Eyección

Fracción de eyección

33.4%

33.1%

FE >40%

10.3%

9.8%



Historia Médica Basal

Historia médica

Rosuva
(n=2285)

Placebo
(n=2289)

Ingreso por ICC año previo

52%

49.4%

IAM previo

31.8%

33.8%

Ictus previo

4.3%

4.8%

Diabetes mellitus

27.4%

25.0%

Cirugía Coronaria

13.0%

13.9%

Intervencionismo (ICP)

8.1%

8.4%

Desfibrilador (DAI)

6.4%

6.8%

Marcapasos

13.1%

11.5%

Historia FA

19.3%

20.8%

Enf Vascular Periférica

8.1%

7.0%



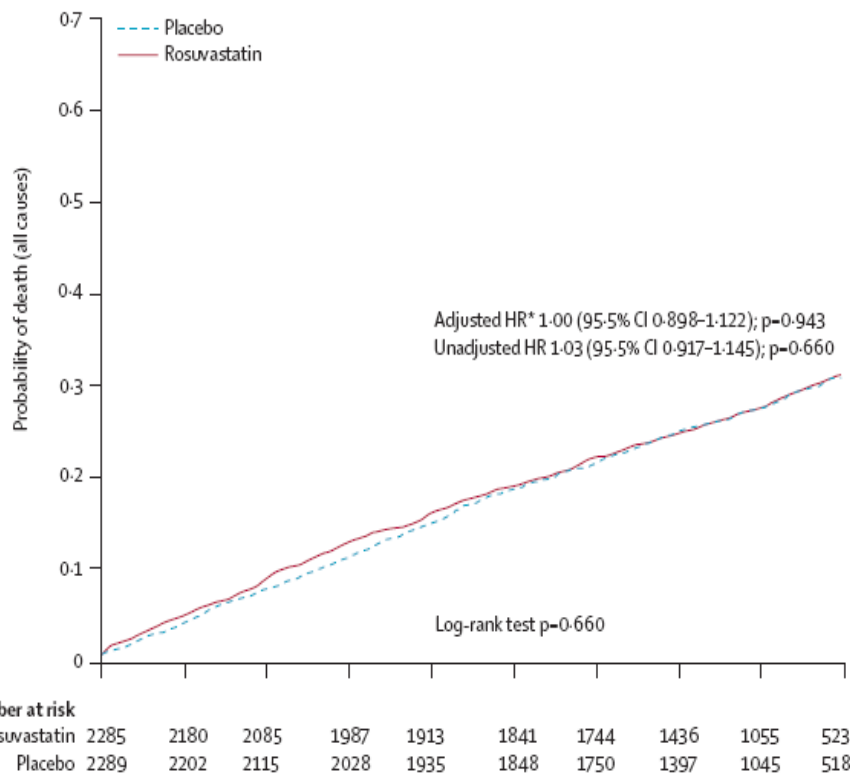
Tratamiento Basal

Medicación	Rosuva (n=2285)	Placebo (n=2289)
Diuréticos	90.0%	90.0%
IECA/ARA II	94.1%	92.9%
IECAs	77.3%	77.9%
ARA II	19.3%	17.1%
Betabloqueantes	62.7%	62.0%
Espironolactona	39%	41.3%
Glucósidos digitálicos	40.0%	40.0%
Aspirina	44.6%	45.6%
Otros Antiagregantes	7.8%	8.2%
Anticoagulantes orales	29.8%	30.5%
Amiodarona	20.3%	18.4%

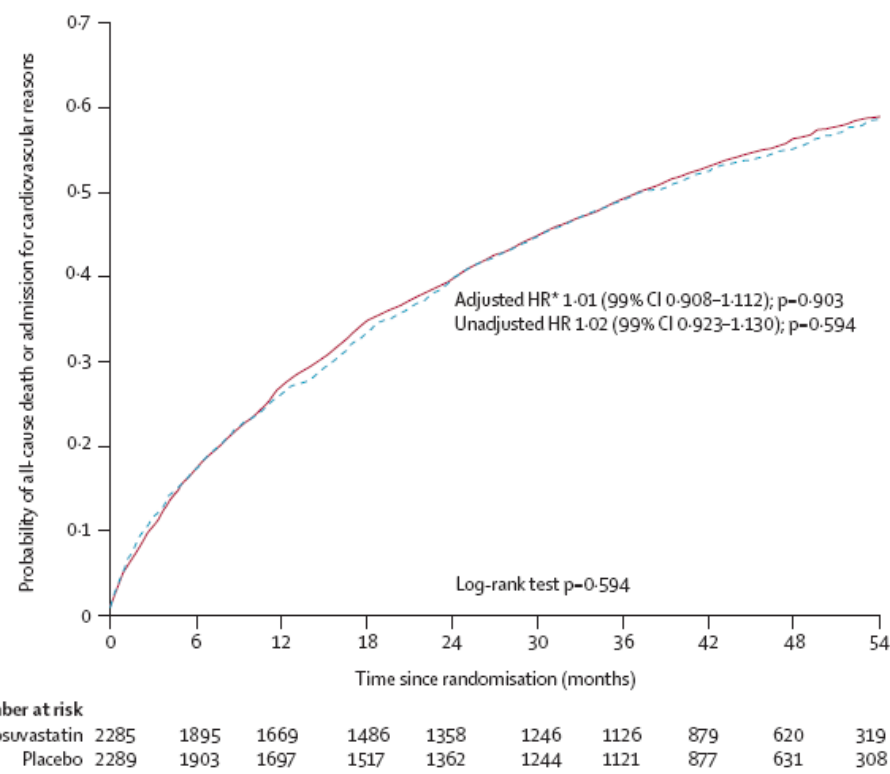
GISSI-HF

Variabiles Primarias

Mortalidad total



Mortalidad total u Hosp CV





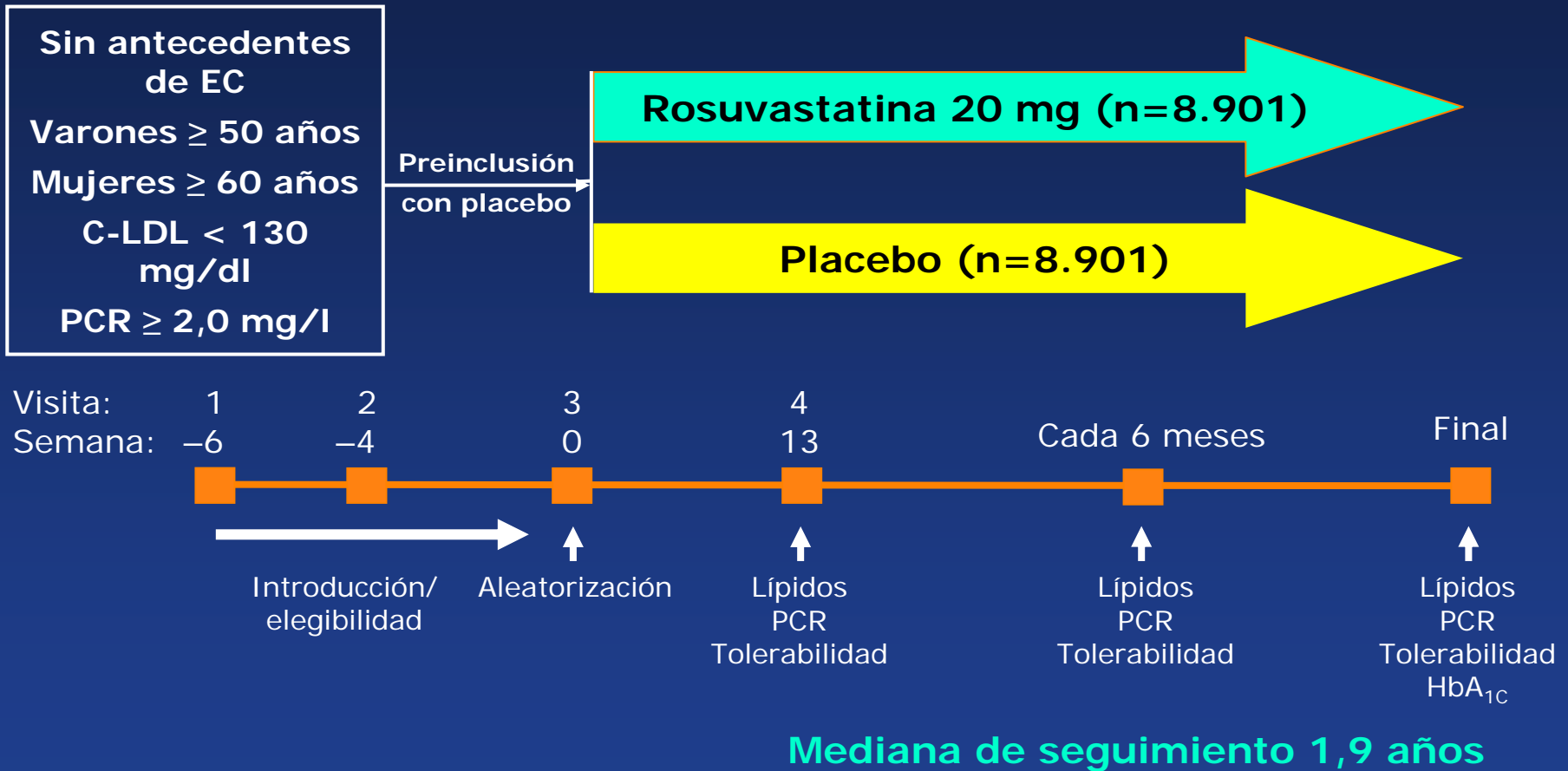
ESTUDIO JUPITER

*Justification for the Use of statins in
Primary prevention: an Intervention
Trial Evaluating Rosuvastatin*

*Resultados de un estudio....
"de otra galaxia"*

JUPITER

Diseño del estudio



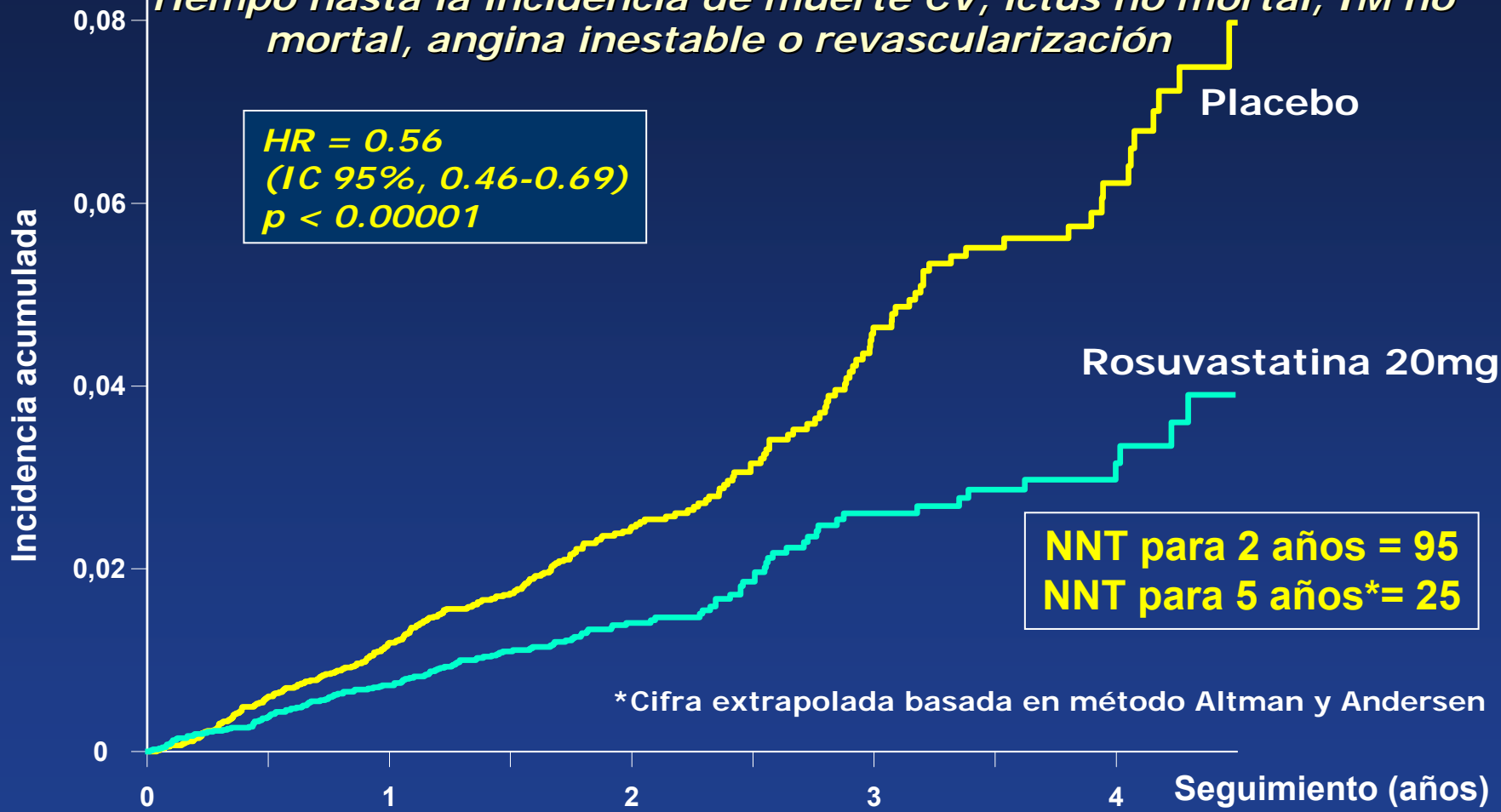
EC = enfermedad coronaria; C-LDL = colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; PCR = proteína C reactiva; HbA_{1c} = hemoglobina glucosilada



JUPITER

Variable principal

Tiempo hasta la incidencia de muerte CV, ictus no mortal, IM no mortal, angina inestable o revascularización



Número en riesgo

Rosuva	8.901	8.631	8.412	6.540	3.893	1.958	1.353	983	544	157
Placebo	8.901	8.621	8.353	6.508	3.872	1.963	1.333	955	534	174

Ridker P et al. N Engl J Med 2008;359:2195-207



Variable Primaria

Subgrupos pre-especificados analizados por razones de seguridad

-Tertil más alto vs. los otros dos tertiles o
- Presencia / ausencia de la condición (ej. diabetes)

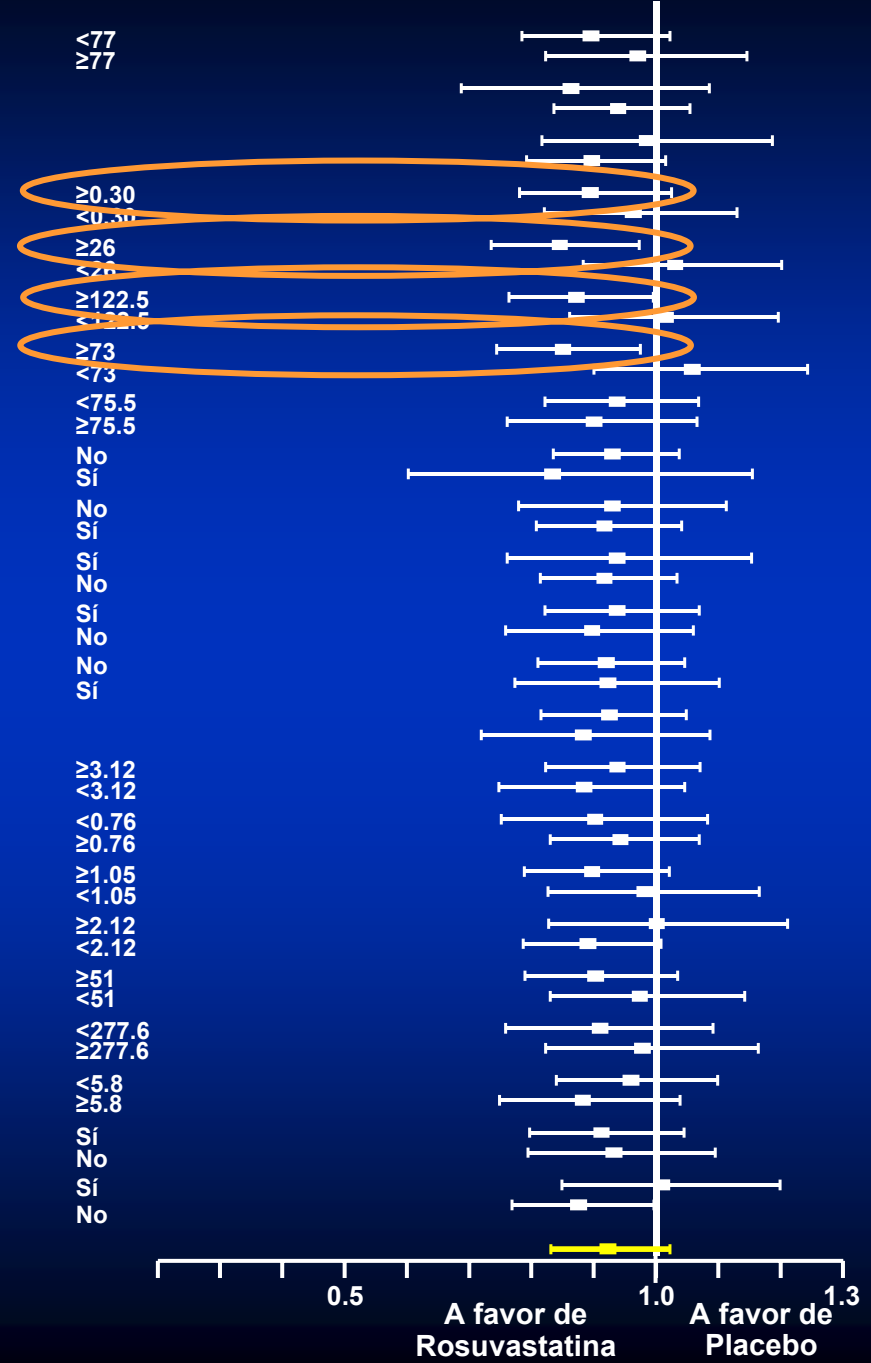
Variable

Edad
Mujer
Varón
NYHA II
NYHA III y IV
FE
IMC
PAS
PAD
FC
Tabaquismo actual
IAM previo
Revascularización previa
Hipertensión previa
Diabetes
Ritmo sinusal
Fibrilación Auricular
LDL
ApoB/ApoA1
HDL
TG
TFGe_{MDRD}
NT-pro BNP
PCRhs
Antiangregantes
Anticoagulantes
Todos los aleatorizados

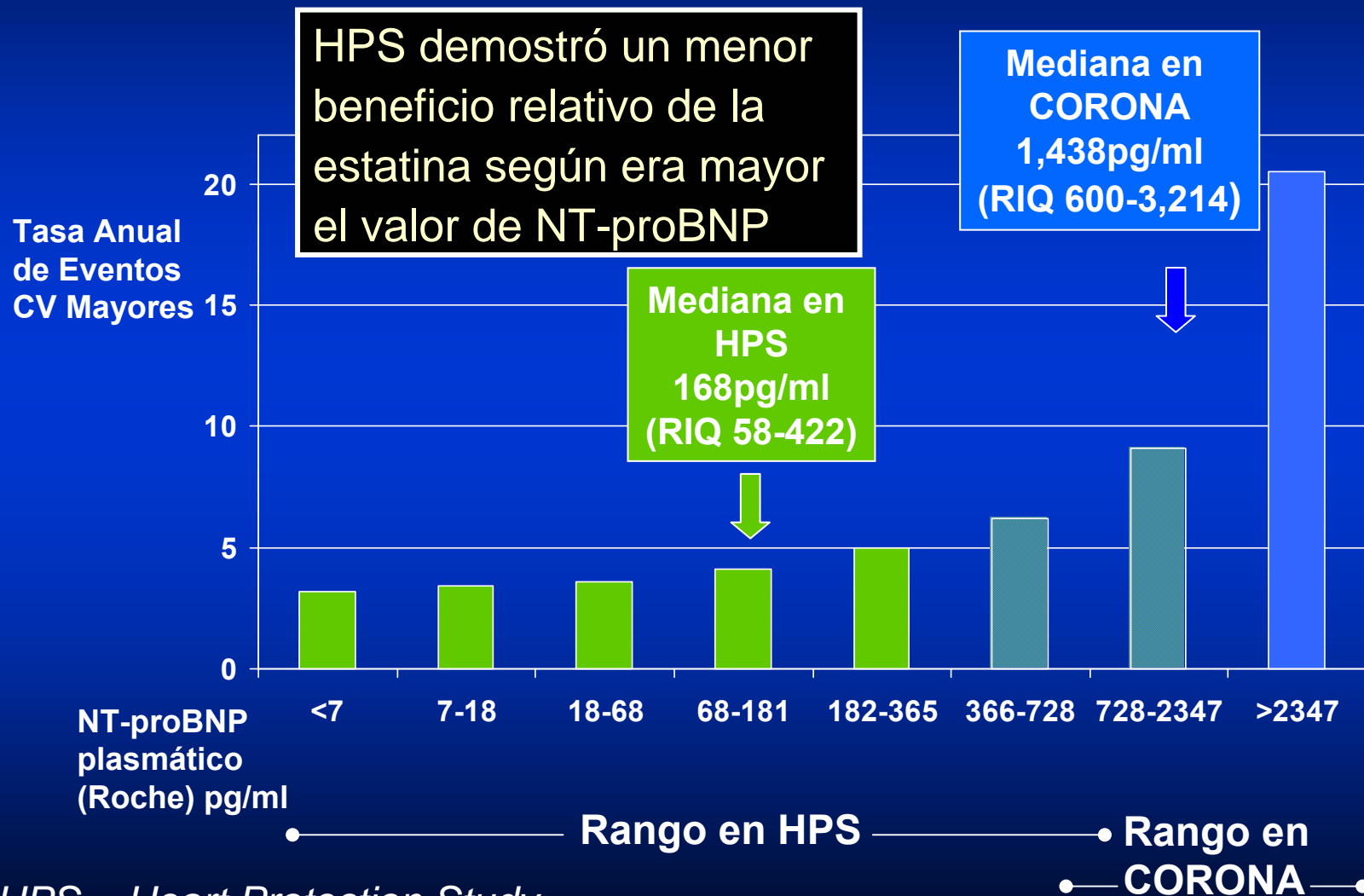
Límites

<77
≥77
≥0.30
<0.30
≥26
<26
≥122.5
<122.5
≥73
<73
<75.5
≥75.5
No
Sí
No
Sí
Sí
No
No
Sí
No
Sí
≥3.12
<3.12
<0.76
≥0.76
≥1.05
<1.05
≥2.12
<2.12
≥51
<51
<277.6
≥277.6
≤5.8
≥5.8
Sí
No
Sí
No

HR e IC 95%

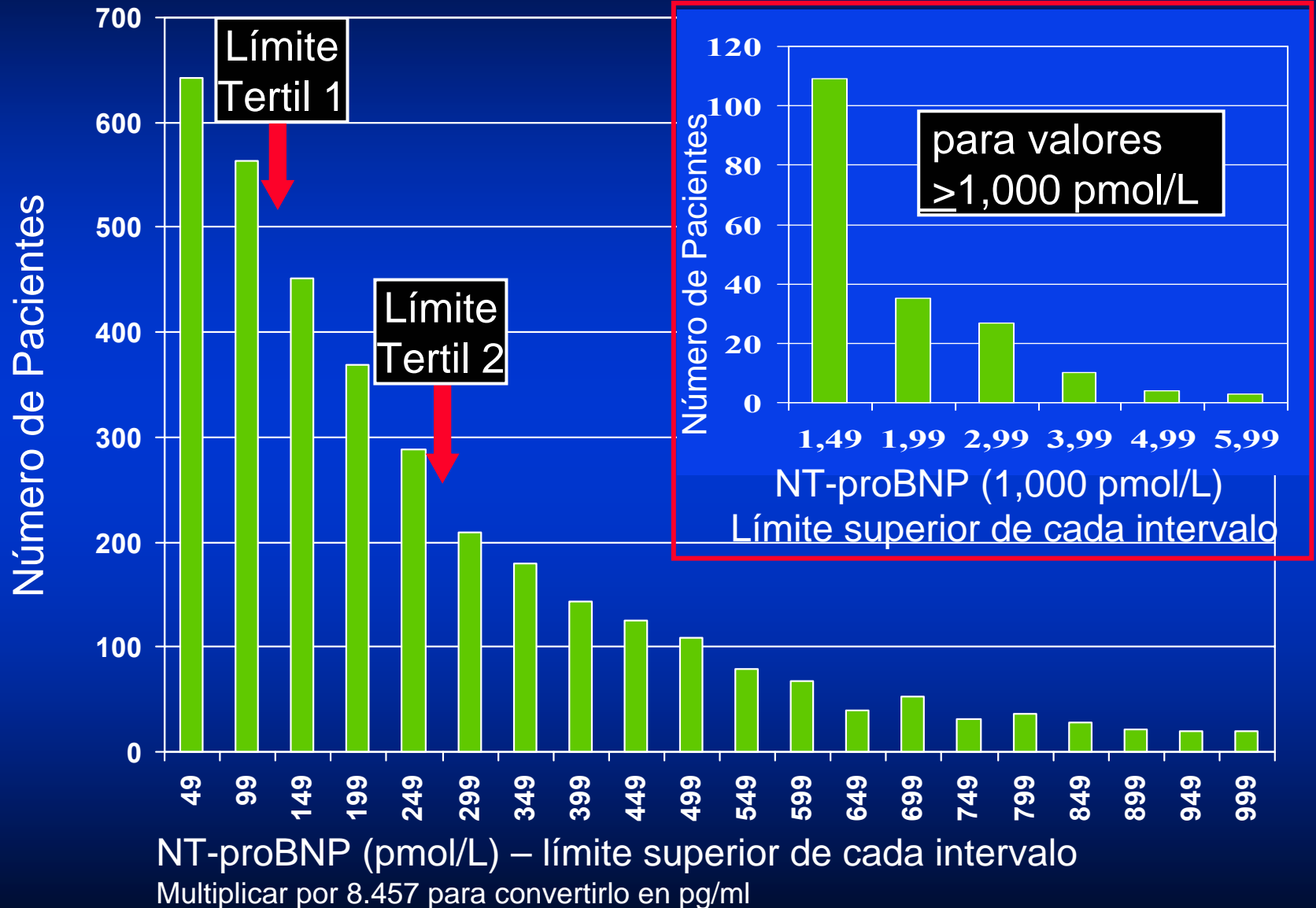


Relación entre NT-proBNP y Eventos CV Mayores en Heart Protection Study y CORONA



HPS = Heart Protection Study

Distribución de NT-proBNP

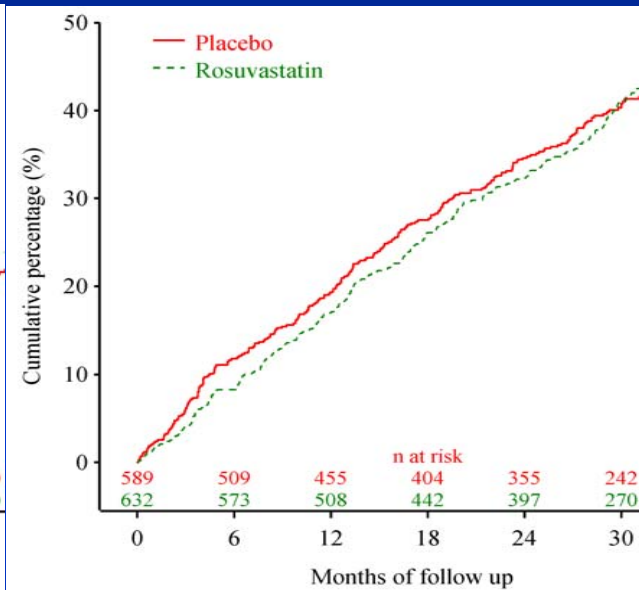
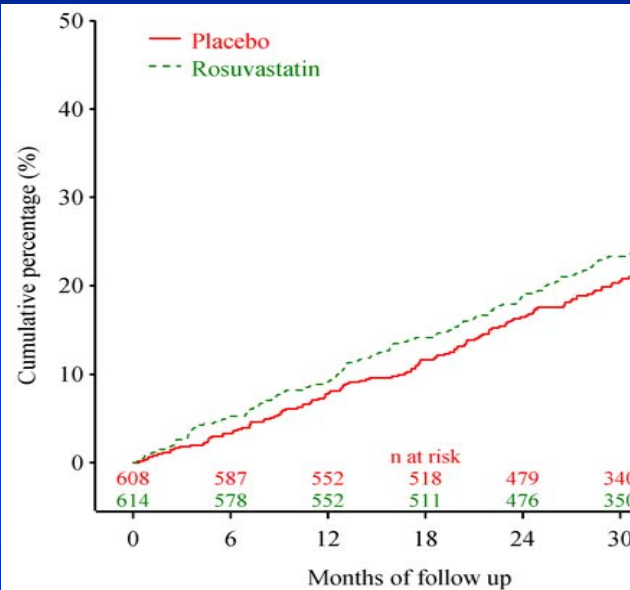
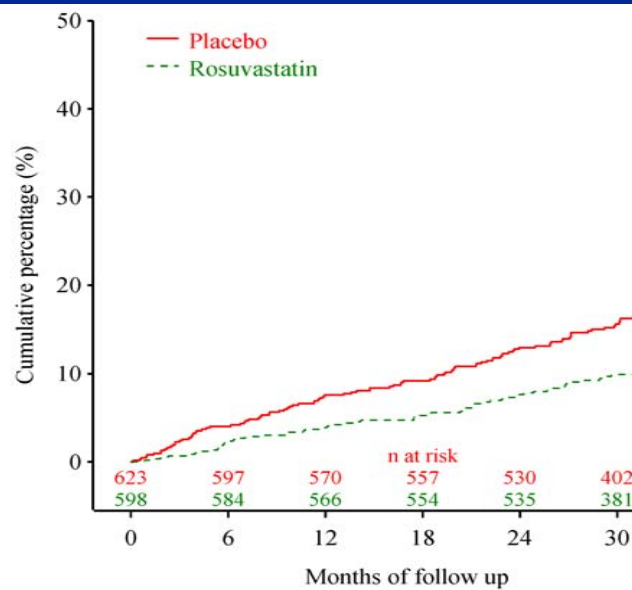


Variable Primaria según Tertiles de NT-proBNP

Tertil 1 (n=1221)

Tertil 2 (n=1222)

Tertil 3 (n=1221)



Hazard ratio= 0.65¹
IC 95% 0.47-0.88

Hazard ratio= 1.07
IC 95% 0.85-1.35

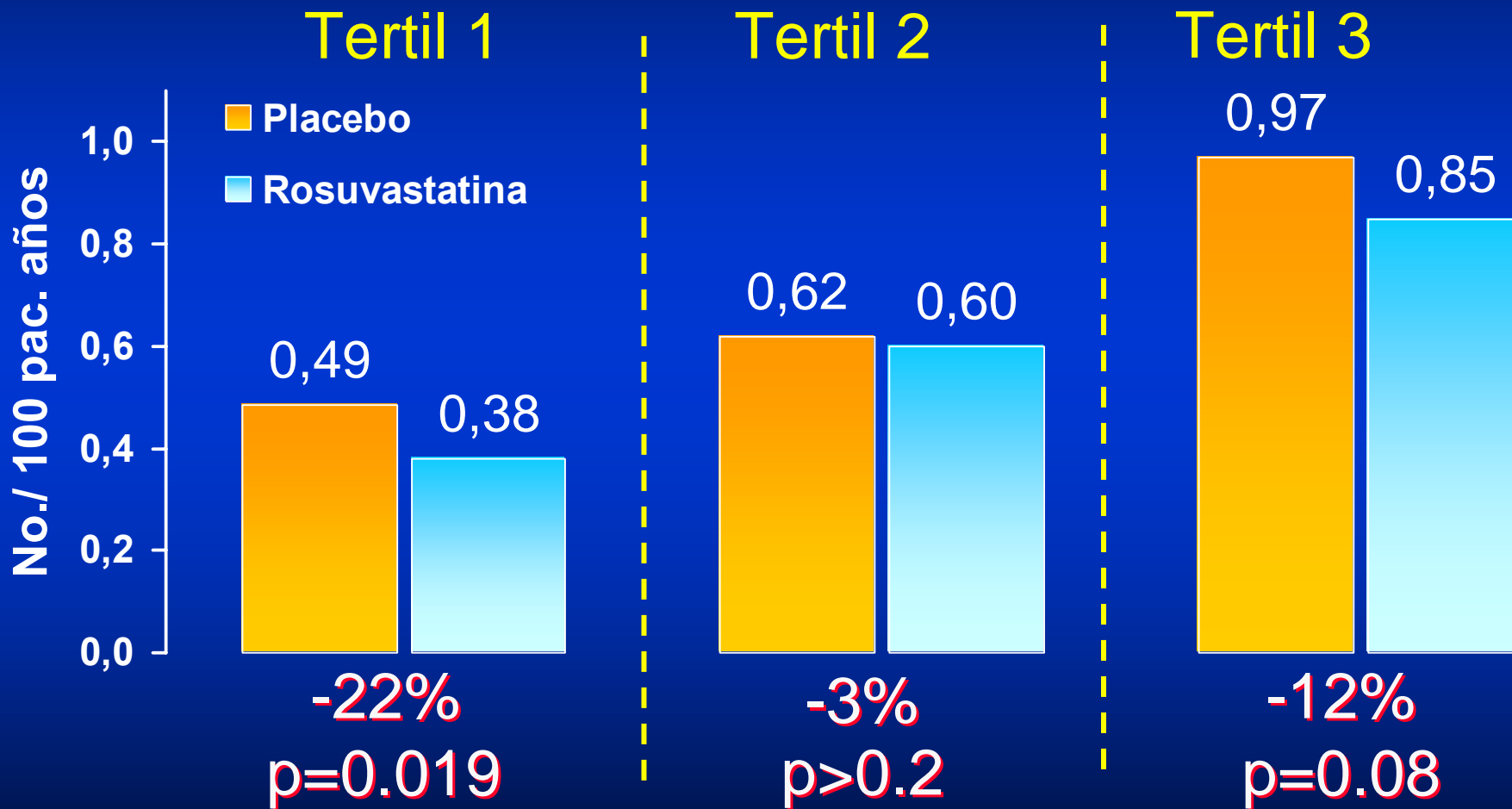
Hazard ratio= 0.99
IC 95% 0.88-1.18

Interacción por tratamiento p= 0.019²

¹Ajustada para factores riesgo basal

²Con NT-proBNP en tertiles

Número Total de Hospitalización por cualquier causa por NT-proBNP



CORONA, GISSI-HF, JUPITER

Reflexiones personales

- Actualmente es muy difícil reducir la Morbi-Mortalidad CV
- JUPITER, CORONA y GISSI-HF contemplan escenarios diferentes, con diferente Morbi-Mortalidad cardiovascular
- Las estatinas son útiles en estadios no muy avanzados de la enfermedad cardiovascular
- Probablemente en situaciones terminales como es la ICC las estatinas ya no son capaces de mejorar pronóstico CV
- Es preciso continuar investigando en ICC, porque en ICC...
“....ahora sé que no sé nada”