

Research

JAMA Cardiology | Original Investigation

Association of Statin Treatment With Progression of Coronary Atherosclerotic Plaque Composition

Alexander R. van Rosendaal, MD; Inge J. van den Hoogen, MD; Umberto Gianni, MD; Xiaoyue Ma, MSc; Sara W. Tantawy, MD; A. Maxim Bax, BS; Yao Lu, MSc; Daniele Andreini, MD, PhD; Mouaz H. Al-Mallah, MD; Matthew J. Budoff, MD; Filippo Cademartiri, MD, PhD; Kavitha Chinnaiyan, MD; Jung Hyun Choi, MD, PhD; Edoardo Conte, MD; Hugo Marques, MD, PhD; Pedro de Araújo Gonçalves, MD, PhD; Ilan Gottlieb, MD, PhD; Martin Hadamitzky, MD; Jonathon A. Leipsic, MD; Erica Maffei, MD; Gianluca Pontone, MD, PhD; Sanghoon Shin, MD; Yong-Jin Kim, MD, PhD; Byoung Kwon Lee, MD, PhD; Eun Ju Chun, MD, PhD; Ji Min Sung, PhD; Sang-Eun Lee, MD, PhD; Renu Virmani, MD; Habib Samady, MD; Yu Sato, MD; Peter H. Stone, MD; Daniel S. Berman, MD; Jagat Narula, MD, PhD; Ron Blankstein, MD; James K. Min, MD; Fay Y. Lin, MD; Leslee J. Shaw, PhD; Jeroen J. Bax, MD, PhD; Hyuk-Jae Chang, MD, PhD



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología



Gastón Saint André
21/3/22



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Introducción

La carga de placas ateroescleróticas en las arterias coronarias ha sido asociada con un incremento del riesgo de eventos cardiovasculares mayores.

A medida que aumenta el volumen de las placas ateroescleróticas mayor es la posibilidad de desestabilización (ruptura o erosión) con la consecuente oclusión arterial.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Introducción

Características asociadas a inestabilidad de placa son la presencia de grandes centros necróticos con una delgada e inflamada capa fibrosa.

Factores hipotéticos asociados a la estabilidad de placa son los centros necróticos pequeños que han sido reemplazados por laminas de calcificación.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Introducción

A través de la ecografía intravascular (IVUS) o de la angiografía coronaria por tomográfica computada (CCTA) el uso de estatinas se ha asociado con una disminución de las placas con alto contenido lipídico y con un aumento en su calcificación.

Aunque a mayor carga de placas ateroscleróticas, mayor riesgo cardiovascular, algunos estudios demostraron que la presencia de placas con mayor grado calcificación reducen este riesgo.

Introducción



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Por otro lado, también se observó que la calcificación de las placas debe ser evaluada mas profundamente teniendo en cuenta la densidad y los subtipos de calcio.

Introducción

Este estudio se propone examinar:

- cambios en la configuración de las placas ateroscleróticas de acuerdo al uso de estatinas.
- la progresión en el tiempo de las placas según la densidad cálcica basal.

Métodos: población

Se seleccionaron pacientes del estudio:

“Progression of Atherosclerotic Plaque Determined by Computed Tomographic Angiography Imaging (CCTA PARADIGM)”

Registro observacional y multinacional que incluye pacientes a los que se le realiza CCTA de forma seriada con indicación médica.

Métodos: población



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

De 13 centros en 7 países se incluyeron un total de **2252** pacientes con **sospecha o conocimiento de enfermedad coronaria** aterosclerótica que se realizaron **CCTA en serie** con 2 o mas años de diferencia entre 2013 y 2016.

Métodos: población

Se **excluyeron**:

492 por hallazgos ininterpretables

431 por no presentar lesiones basales ni en el seguimiento

237 por abandono del uso de estatinas luego de la CCTA basal

235 por falta de información sobre el uso de estatinas

Se dividió a la población:

- usuarios de estatinas (tanto en la CCTA basal como en el seguimiento)
- no usuarios de estatinas.

Métodos: análisis imágenes CCTA

Se analizaron todas las arterias coronarias con un diámetro mayor o igual a 2 mm.

Ateroesclerosis fue definida como cualquier tejido:

Mayor o igual a **1 mm²**
Dentro o adyacente a la **luz**
Que pudiera distinguirse de la luz
circundante, la grasa epicárdica y el
tejido pericárdico
Evidenciable en al menos **2 planos**



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Métodos: análisis imágenes CCTA

Las lesiones coronarias se cuantificaron según:

Volumen de placa

Volumen de componentes de placa
(según Unidades Hounsfield)



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Métodos: análisis imágenes CCTA

Componentes de placa:

- Placas de baja atenuación (Low attenuation plaque – LAP) **-30 - 75 UH**
- Placas fibro-lipídicas (fibro-fatty plaque) **76 - 130 UH**
- Placas fibrosas (fibrous plaque) **131 - 350 UH**
- Placas de baja densidad cálcica (low-density calcium) **351 - 700 UH**
- Placas de alta densidad cálcica (high-density calcium) **701 -1000 UH**
- Placas 1K (1K plaque) **>1000 UH**

Métodos: puntos finales

El análisis fue realizado a nivel de cada lesión.

Se evaluó:

Progresión o regresión de cada componente de placa
(según el uso de estatinas y el volumen basal de placa)

Densidad cálcica
(excluyó LAP y placas fibro-lipídicas)

Volumen según la densidad cálcica basal



Resultados: población

Characteristic	Statin use, No. (%) of patients		P value
	Yes (n = 548)	No (n = 309)	
Demographic characteristics			
Age, mean (SD), y	62.6 (8.7)	61.1 (8.7)	.01
Male	359 (65.5)	181 (58.6)	.04
BMI, mean (SD)	25.6 (3.4)	25.7 (3.3)	.56
CT interval, y			
2-4	362 (66.1)	223 (72.2)	.15
4-6	141 (25.3)	62 (20.1)	
>6	45 (8.2)	24 (7.8)	
Location			
Korea	376 (68.6)	245 (79.2)	.22
Canada	17 (3.1)	10 (3.2)	
Europe	145 (26.5)	45 (14.6)	
Brazil	10 (1.8)	9 (2.9)	
Risk factors			
Diabetes	161 (29.4)	62 (20.1)	.003
Hypertension	350 (63.9)	156 (50.5)	<.001
Family history for CAD	135 (24.6)	67 (21.7)	.33
Currently smoking	100 (18.3)	54 (17.5)	.78

Characteristic	Statin use, No. (%) of patients		P value
	Yes (n = 548)	No (n = 309)	
Demographic characteristics			
Age, mean (SD), y	62.6 (8.7)	61.1 (8.7)	.01
Male	359 (65.5)	181 (58.6)	.04
BMI, mean (SD)	25.6 (3.4)	25.7 (3.3)	.56
CT interval, y			
2-4	362 (66.1)	223 (72.2)	.15
4-6	141 (25.3)	62 (20.1)	
>6	45 (8.2)	24 (7.8)	
Location			
Korea	376 (68.6)	245 (79.2)	.22
Canada	17 (3.1)	10 (3.2)	
Europe	145 (26.5)	45 (14.6)	
Brazil	10 (1.8)	9 (2.9)	
Risk factors			
Diabetes	161 (29.4)	62 (20.1)	.003
Hypertension	350 (63.9)	156 (50.5)	<.001
Family history for CAD	135 (24.6)	67 (21.7)	.33
Currently smoking	100 (18.3)	54 (17.5)	.78





Characteristic	Statin use, No. (%) of patients		P value
	Yes (n = 548)	No (n = 309)	
Medication use at baseline			
Aspirin	359 (65.5)	101 (32.7)	<.001
ACE inhibitor or ARB	230 (42.0)	79 (25.6)	<.001
β-Blocker	237 (43.3)	63 (20.5)	<.001
Lipid profile at baseline			
Cholesterol, mean (SD), mg/dL			
Total	180 (44)	186 (35)	.05
LDL	107 (40)	113 (29)	.03
HDL	49 (13)	50 (13)	.72
Lipid profile at follow-up			
Cholesterol, mean (SD), mg/dL			
Total	159 (37)	181 (34)	<.001
LDL	88 (31)	110 (30)	<.001
HDL	49 (13)	49 (12)	.51



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Resultados:

Un total de 2458 lesiones (857 pacientes) fueron evaluadas de las cuales 1658 (67,5%) fueron en pacientes bajo tratamiento con estatinas.

Tanto basalmente como en el seguimiento, los pacientes tratados con **estatinas** presentaron un **menor volumen de LAP** y **mayor de los 3 subtipos de calcio** (*“low”*, *“high”* y *“1k”*).



Resultados: composición de placas

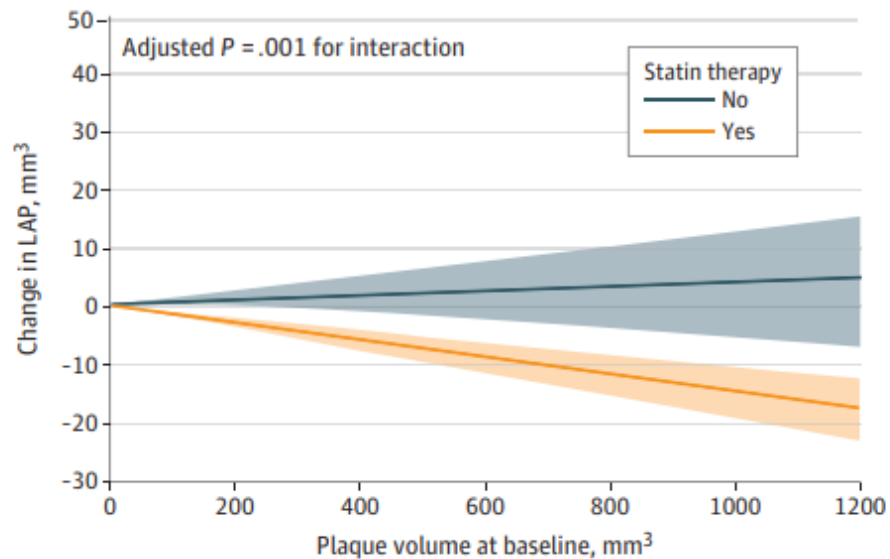
Model ^a	Change in compositional volumetric plaque											
	Low-attenuation plaque		Fibro-fatty plaque		Fibrous plaque		Low-density calcium		High-density calcium		1K plaque	
	Adjusted β coefficient (95% CI) ^b	P value	Adjusted β coefficient (95% CI) ^b	P value	Adjusted β coefficient (95% CI) ^b	P value	Adjusted β coefficient (95% CI) ^b	P value	Adjusted β coefficient (95% CI) ^b	P value	Adjusted β coefficient (95% CI) ^b	P value
Plaque volume at baseline, mm ³	0.003 (-0.006 to 0.012)	.47	0.014 (0.003 to 0.026)	.01	0.01 (-0.01 to 0.04)	.19	0.10 (0.09 to 0.12)	<.001	0.04 (0.03 to 0.05)	<.001	0.025 (0.017 to 0.033)	<.001
Statin use, No.	-0.27 (-1.26 to 0.72)	.60	0.09 (-1.15 to 1.33)	.89	-2.51 (-4.79 to -0.24)	.03	0.31 (-1.20 to 1.81)	.69	0.34 (-0.42 to 1.09)	.38	0.03 (-0.71 to 0.77)	.94
Plaque volume at baseline $\times$ statin use	-0.02 (-0.03 to -0.01)	.001	-0.03 (-0.04 to -0.02)	<.001	-0.01 (-0.03 to 0.02)	.58	-0.01 (-0.03 to 0.003)	.11	0.02 (0.01 to 0.03)	<.001	0.02 (0.01 to 0.03)	<.001

Resultados: cambios en la composición de placa de acuerdo al volumen basal y el uso de estatinas

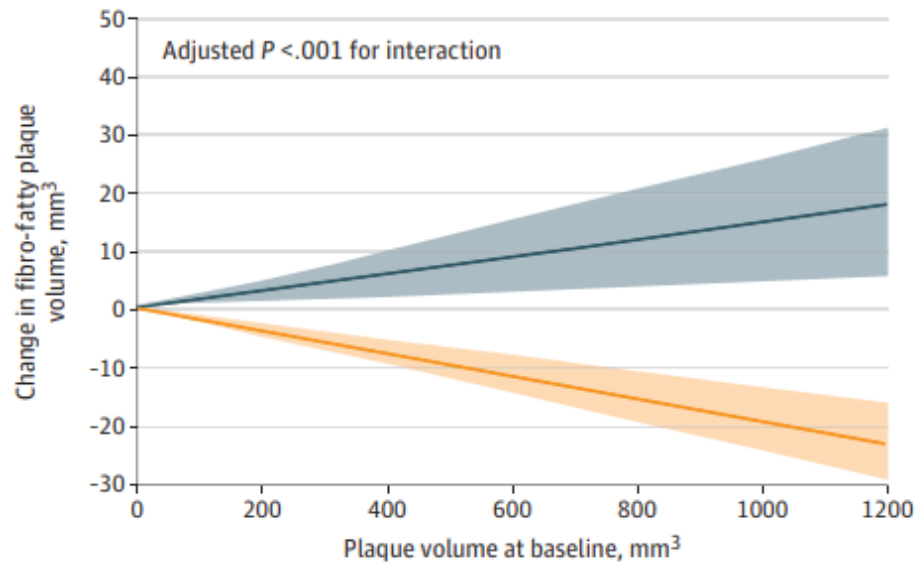


Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

A Low-attenuation plaque



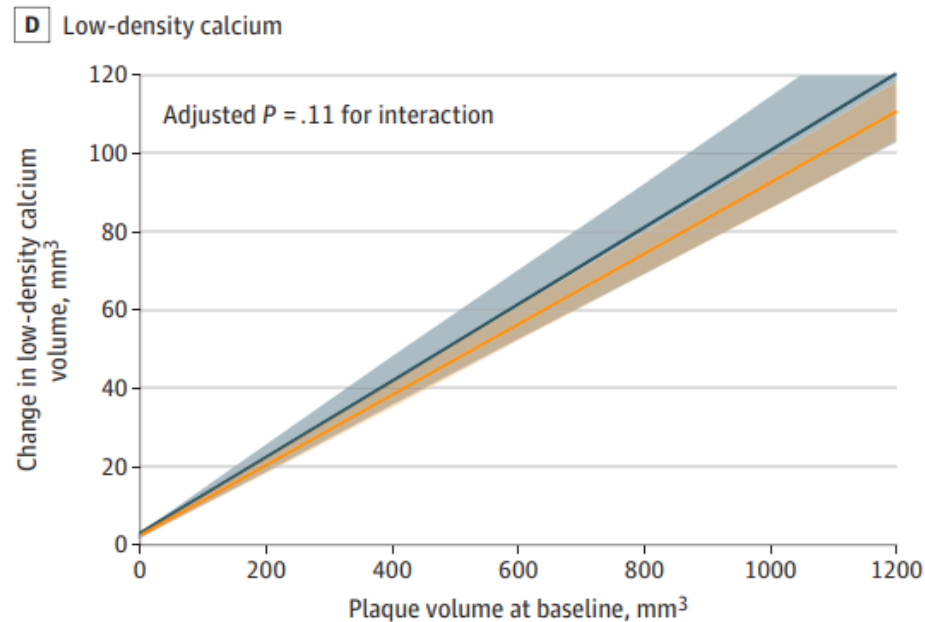
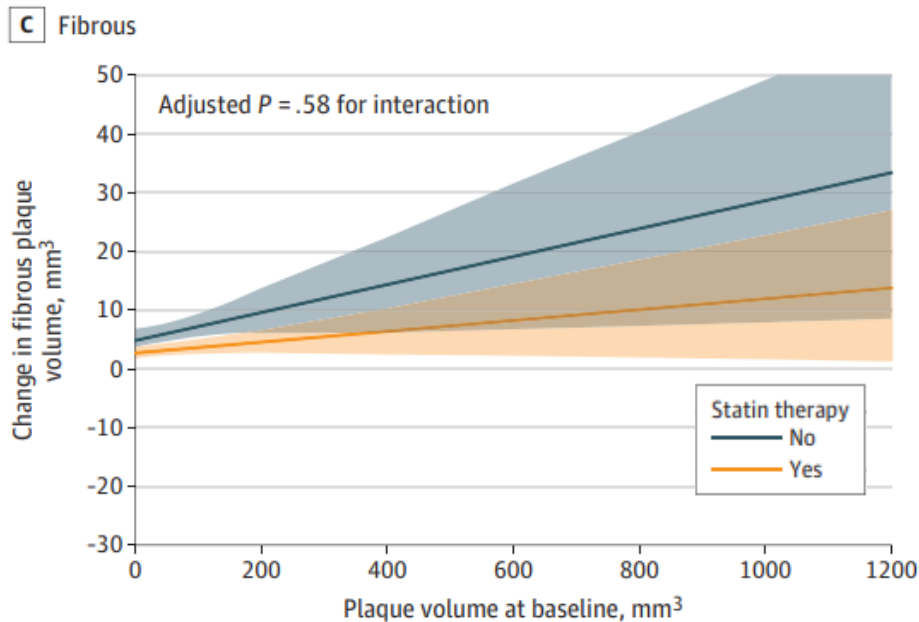
B Fibro-fatty



Resultados: cambios en la composición de placa de acuerdo al volumen basal y el uso de estatinas

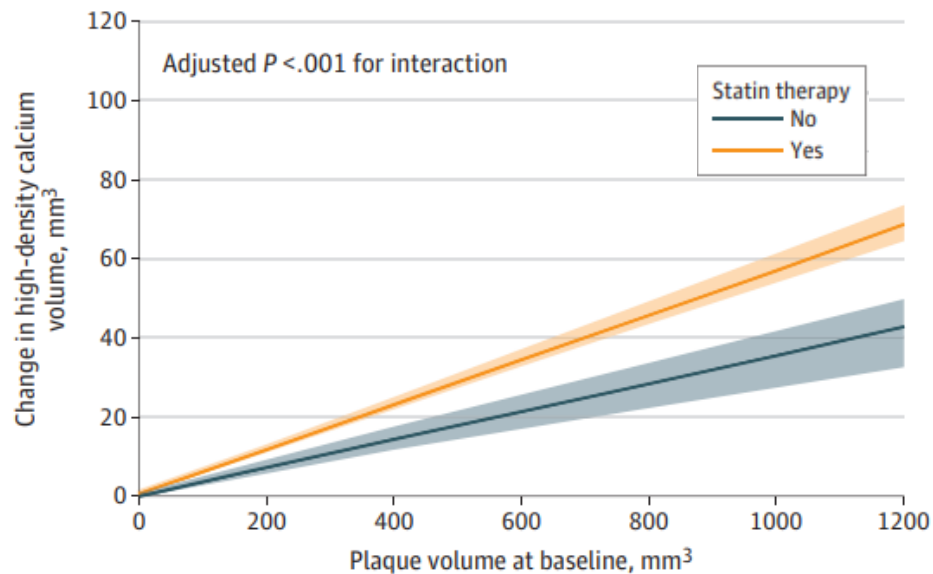


Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

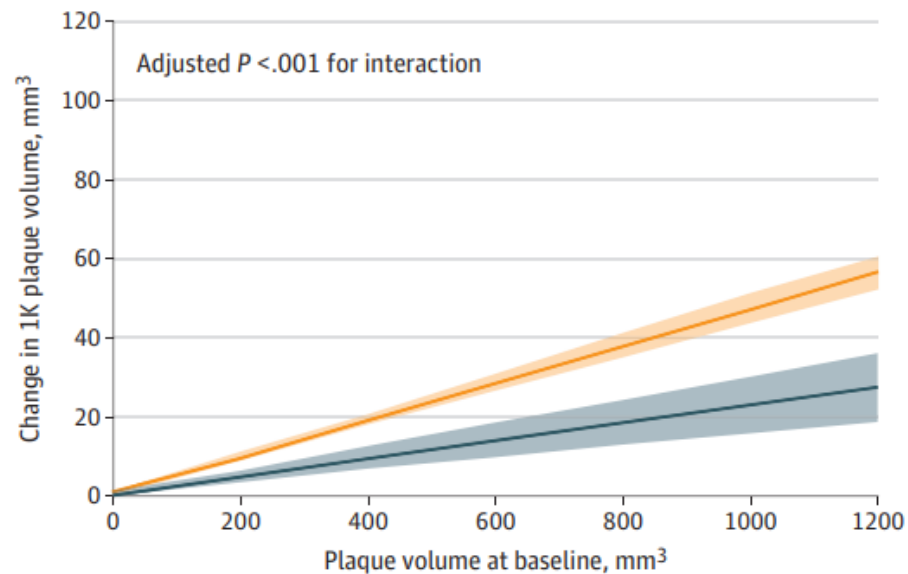


Resultados: cambios en la composición de placa de acuerdo al volumen basal y el uso de estatinas

E High-density calcium



F 1K plaque



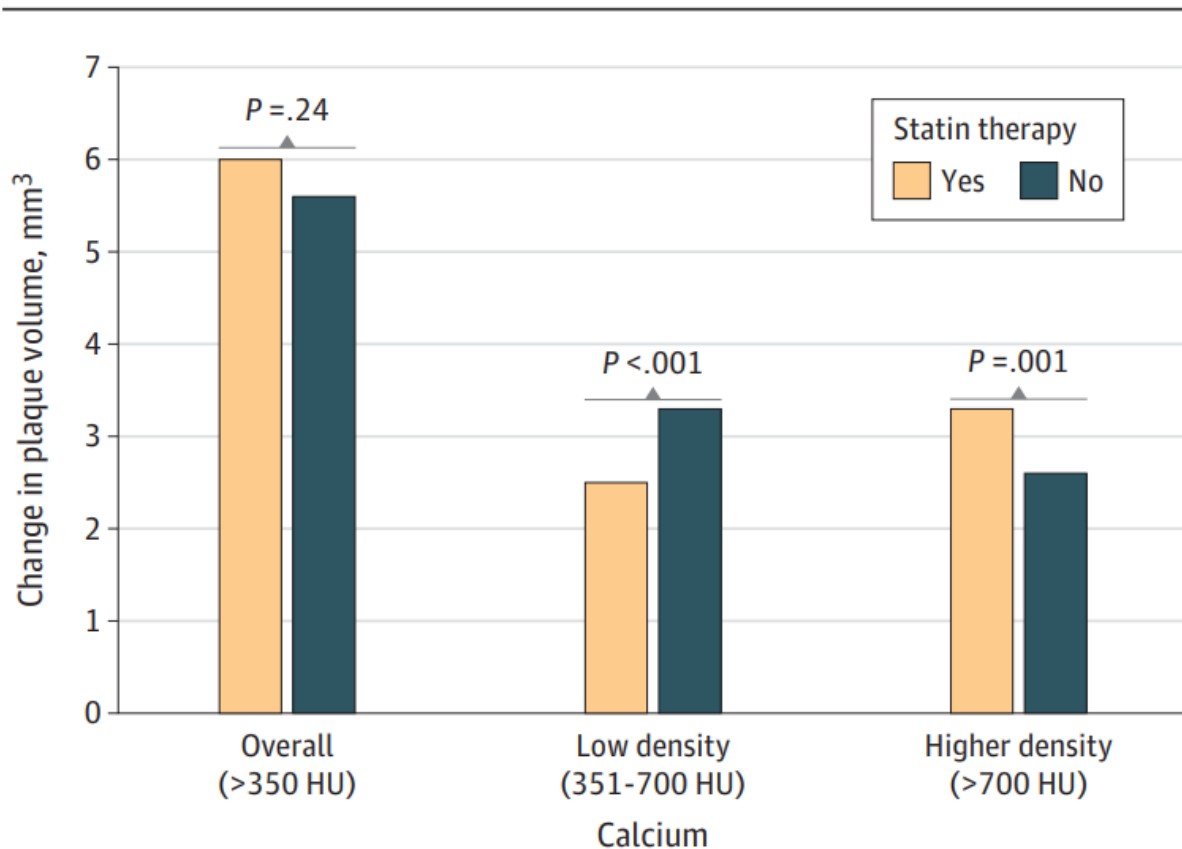
Resultados: densidad cálcica



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Se analizaron **591** lesiones de las cuales **400 (67.7%)** pertenecían a pacientes tratados con **estatinas**. (No se incluyó a las LAP y las palcas fibro-lipídicas)

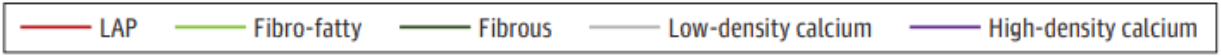
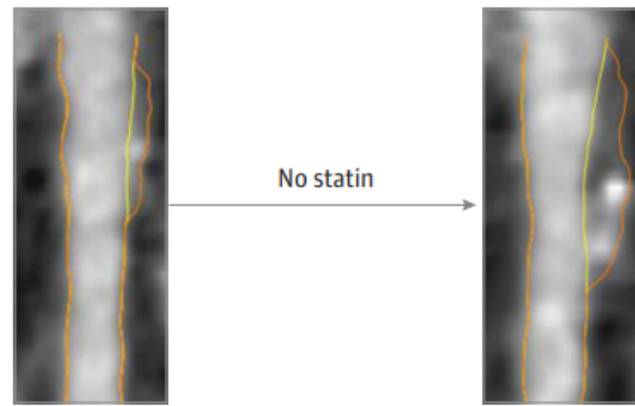
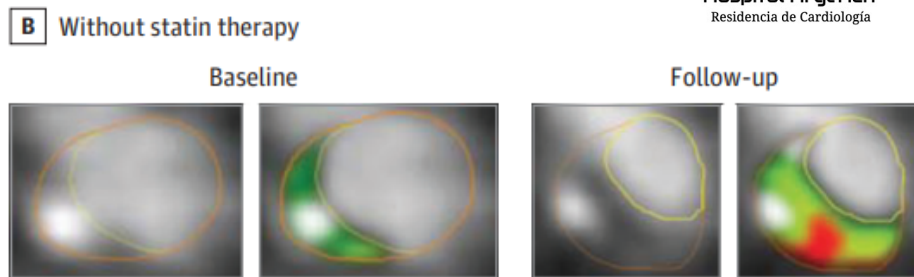
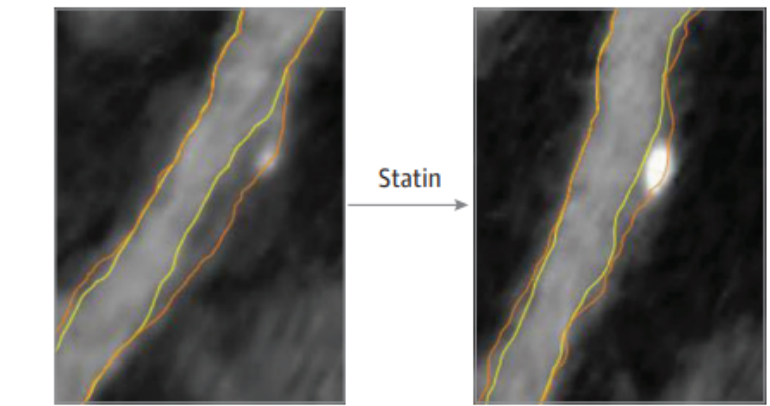
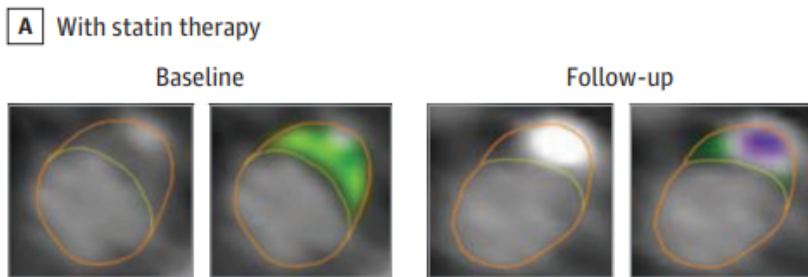
Resultados: densidad cálcica



Resultados: densidad cálcica



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología





Resultados: progresión volúmenes de placa según densidad cálcica basal

Las lesiones con mayor proporción de calcio exhibieron **menor progresión general** ya sea con tratamiento con estatinas o sin estatinas.

- Con estatinas (β , -0.003 ; 95% CI, -0.004 to -0.002 ; $P < .001$)
- Sin estatinas (β , -0.003 ; 95% CI, -0.005 to -0.002 ; $P < .001$)

Resultados: volúmenes de placa según densidad cálcica

Para los pacientes que recibieron **estatinas** una mayor proporción de **placas de alta densidad cálcica** y **placas 1K** se asociaron con menor progresión, mientras que **sin el uso de estatinas** esto se vio solo con las placas 1k.

- Con estatinas:
 - Placas de alta densidad (β , -0.005; 95% CI, -0.007 a -0.003; $P < .001$)
 - Placas 1K (β , -0.007; 95% CI, -0.009 a -0.005; $P < .001$)
- Sin estatinas
 - Placas 1 K (β , -0.008; 95% CI, -0.013 to -0.002; $P = .01$)

Discusión



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

En este estudio se observó una tendencia natural al crecimiento de las placa ateroscleróticas tanto calcificadas como no calcificas, la cual aparentemente es modificada por el uso de estatinas.

Discusión

Sin el uso de estatinas, todos los subgrupos de placa, tanto calcificados como no calcificados se asociaron con una tendencia incremental a la progresión.

Con estatinas, el volumen de las LAP y las placas fibro-lipídicas disminuyó mientras que el las placas de alta densidad cálcica y las 1K aumentó.

Además, el uso de estatinas no se asoció con un aumento en el volumen de placa calcificado pero si en una aparente transformación hacia calcio de mayor densidad.

Discusión

Así mismo la progresión de las placas estuvo relacionada a su densidad cálcica, siendo menor en las placas de mayor densidad (1K).

Por otro lado, estudios previos han resaltado la importante relación entre la densidad cálcica coronaria y el riesgo cardiovascular, observando que la presencia de calcio de alta densidad reduce el riesgo de eventos mayores cardiovasculares.



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Discusión

Explicaciones sobre la aceleración de la calcificación con el uso de estatinas son especulativas, pero trabajos recientes sugieren que podrían participar en la modulación de la actividad de macrófagos (a través del eje de señalización Rac1-interleukin 1β)



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Limitaciones

- Diseño observacional del estudio.
- El seguimiento con CCTA fue realizado solo bajo indicación clínica y no sistemáticamente, pudiendo no incluir pacientes que evolucionaron estables.
- Los intervalos entre CCTA no fueron estandarizados.

Conclusión

Este estudio aporta información sobre la magnitud y dirección de la progresión de la enfermedad aterosclerótica, evidenciando una reducción en las LAP y las placas fibro-lipídicas con un aumento concomitante de las placas de alta densidad cálcica y las 1K con el uso de estatinas.

Estos hallazgos parecerían tener relación con un efecto regulador donde las placas se transforman hacia placas de mayor densidad cálcica.

Finalmente, la progresión de las placas es diferente según la densidad cálcica basal, siendo menor en las de mayor densidad (1K).



- P: **857** ptes (548 c/estatinas – 309 s/estatinas) + sospecha/conocimiento de **enfermedad coronaria ateroesclerótica** + **CCTA** (≥ 2) con indicación médica.
Mayoría hombres de 60^a. (2548 lesiones, 67% c/estatinas).
- I: Estudio **observacional** prospectivo que evaluó los **volúmenes** de placa, su **composición** y la **densidad cálcica**.
- C: El uso de estatinas vs el *no uso* de estatinas.
- O: El uso de estatinas se asocio con una **disminución de las LAP** y las placas **fibro-lipídicas** y con un **aumento** de las placas de **alta densidad cálcica** y las **1K**.

Se asoció además con una transformación hacia **calcio** de **mayor densidad**.

La progresión de placa fue menor en placas con mayor densidad cálcica.
- T: Se incluyeron pacientes entre 2013 y 2016.
- S: 13 centros de 7 países.

Research

JAMA Cardiology | **Original Investigation**

Association of Statin Treatment With Progression of Coronary Atherosclerotic Plaque Composition

Alexander R. van Rosendaal, MD; Inge J. van den Hoogen, MD; Umberto Gianni, MD; Xiaoyue Ma, MSc; Sara W. Tantawy, MD; A. Maxim Bax, BS; Yao Lu, MSc; Daniele Andreini, MD, PhD; Mouaz H. Al-Mallah, MD; Matthew J. Budoff, MD; Filippo Cademartiri, MD, PhD; Kavitha Chinnaiyan, MD; Jung Hyun Choi, MD, PhD; Edoardo Conte, MD; Hugo Marques, MD, PhD; Pedro de Araújo Gonçalves, MD, PhD; Ilan Gottlieb, MD, PhD; Martin Hadamitzky, MD; Jonathon A. Leipsic, MD; Erica Maffei, MD; Gianluca Pontone, MD, PhD; Sanghoon Shin, MD; Yong-Jin Kim, MD, PhD; Byoung Kwon Lee, MD, PhD; Eun Ju Chun, MD, PhD; Ji Min Sung, PhD; Sang-Eun Lee, MD, PhD; Renu Virmani, MD; Habib Samady, MD; Yu Sato, MD; Peter H. Stone, MD; Daniel S. Berman, MD; Jagat Narula, MD, PhD; Ron Blankstein, MD; James K. Min, MD; Fay Y. Lin, MD; Leslee J. Shaw, PhD; Jeroen J. Bax, MD, PhD; Hyuk-Jae Chang, MD, PhD



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología



Gastón Saint André
21/3/22