

Evidencias de las estatinas en enfermedad no coronaria: ictus y enfermedad arterial periférica

Carlos Lahoz



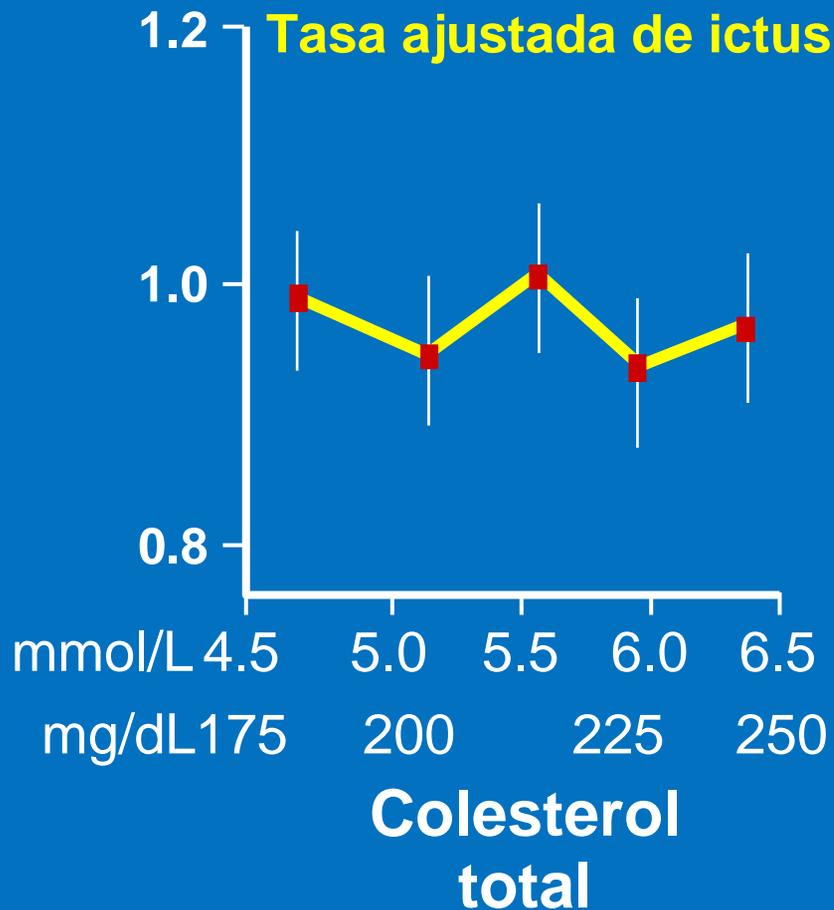
Grandes ensayos con estatinas

SEARCH ²⁹	2009	Simvastatin
JUPITER ³⁰	2008	Rosuvastatin
ASPEN ³¹	2006	Atorvastatin
MEGA ³²	2006	Pravastatin
SPARCL ²	2006	Atorvastatin
IDEAL ³³	2005	Atorvastatin or simvastatin
TNT ³⁴	2005	Atorvastatin
ALLIANCE ³⁵	2004	Atorvastatin
CARDS ³⁶	2004	Atorvastatin
PROVE-IT ³⁷	2004	Atorvastatin or pravastatin
A to Z ³⁸	2003	Simvastatin

ASCOT-LLA ³⁹	2003	Atorvastatin
ALLHAT-LLT ⁴⁰	2002	Pravastatin
GREACE ⁴¹	2002	Atorvastatin
HPS ²⁸	2002	Simvastatin
PROSPER ⁴²	2002	Pravastatin
MIRACL ⁴³	2001	Atorvastatin
GISSI ⁴⁴	2000	Pravastatin
AFCAPS-TextCAPS ⁴⁵	1998	Lovastatin
LIPID ⁴⁶	1998	Pravastatin
Post-CABG ⁴⁷	1997	Lovastatin
CARE ⁴⁸	1996	Pravastatin
WOSCOPS ⁴⁹	1995	Pravastatin
SSSS ⁵⁰	1994	Simvastatin

Estatinas e ictus

Niveles de colesterol y riesgo de muerte por ictus



- 45 estudios
- n = 450.000 pacientes
- 13.397 ictus mortales
- Seguimiento medio 16 años
- Ausencia de relación entre colesterol y muerte por ictus

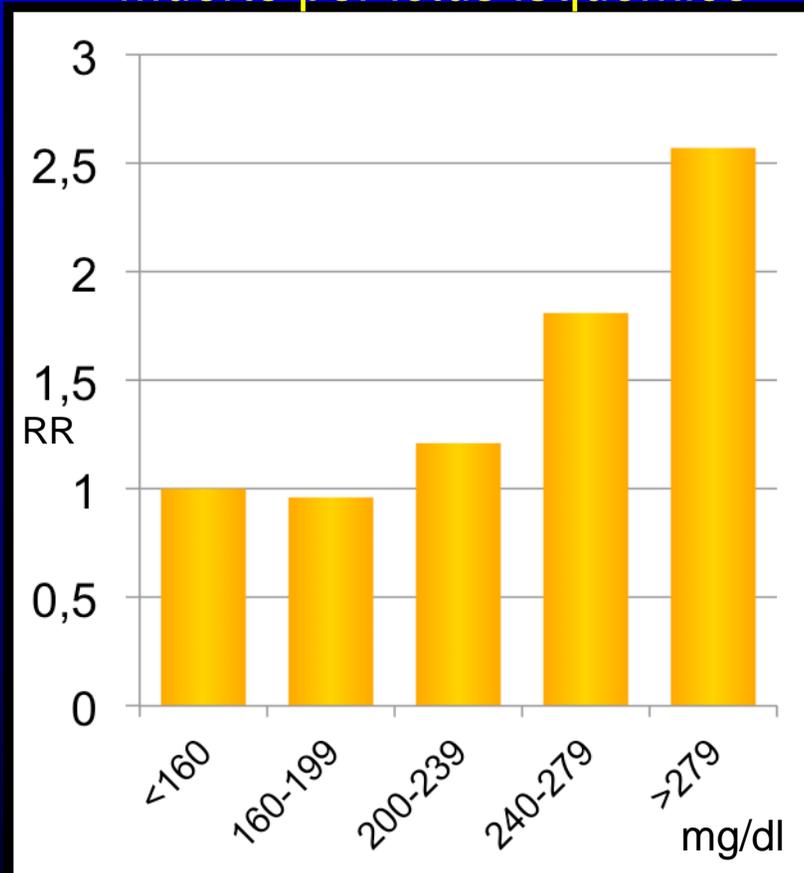
Prospective Study Collaboration: Lancet 1995;346:1.647-1.653.

MRFIT: colesterol sérico y riesgo de ictus

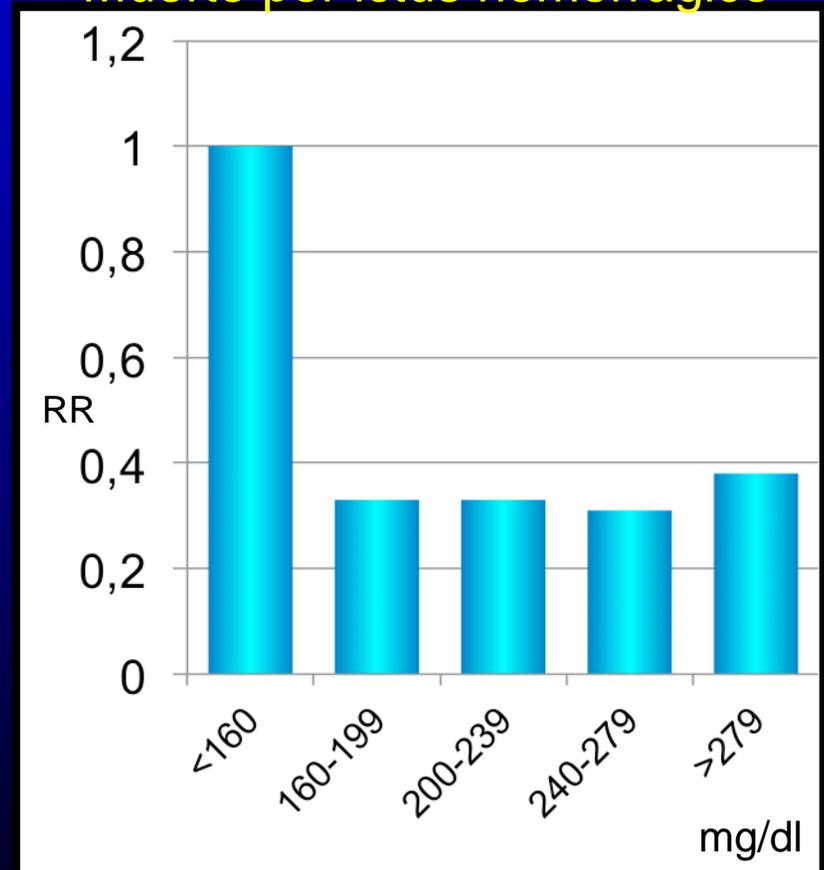
350.977 varones, seguidos 6 años

Riesgo de muerte ajustado por edad, PA, nº cigarrillos y raza.

Muerte por ictus isquémico



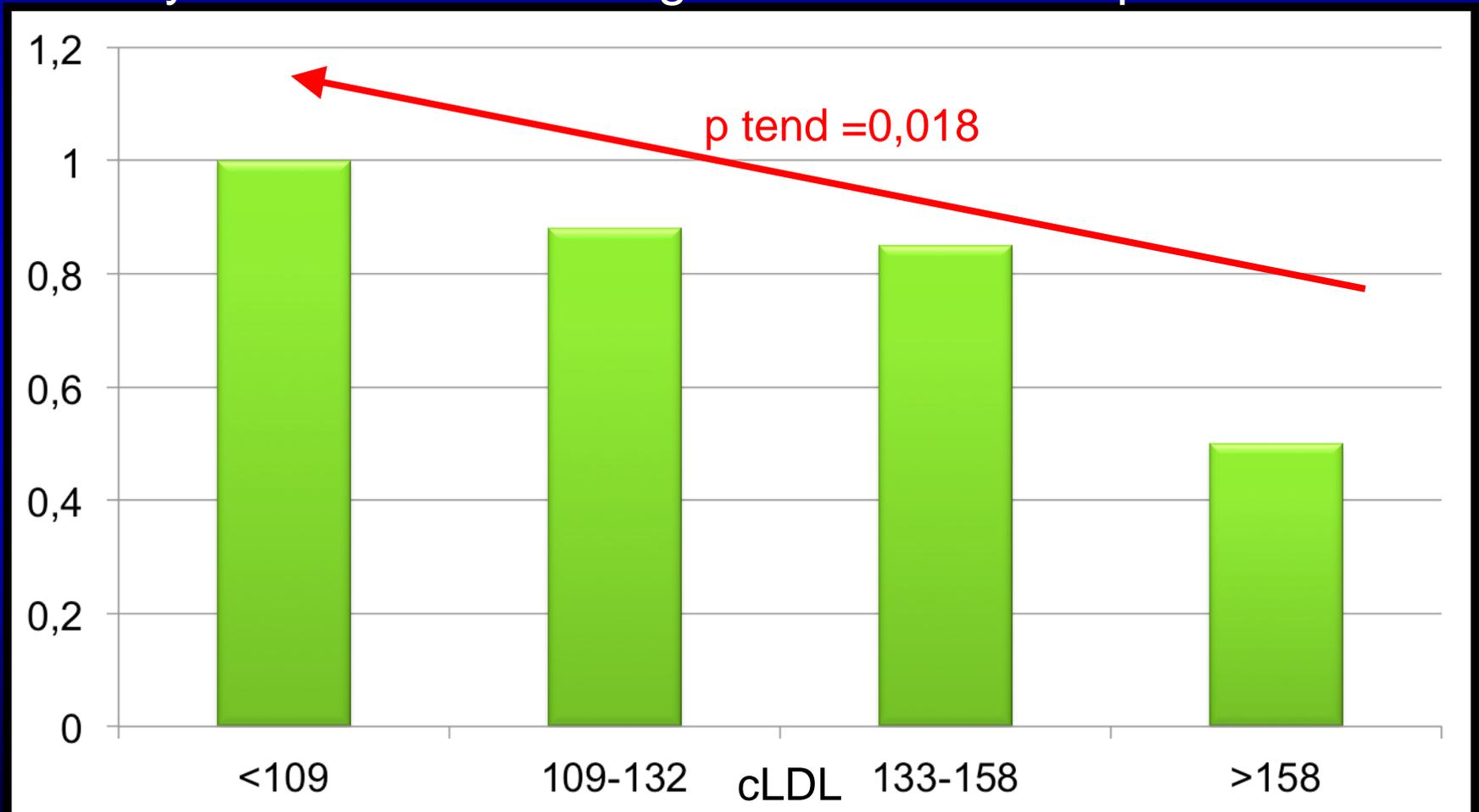
Muerte por ictus hemorrágico



Iso H. N Engl J Med 1989;320:905-10.

Niveles c-LDL y riesgo de ictus hemorrágico

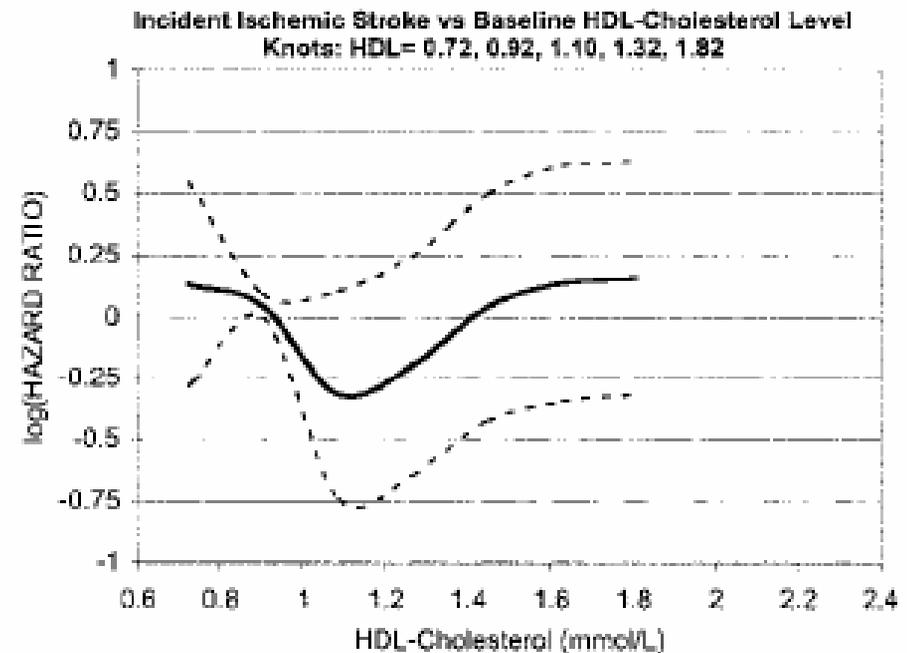
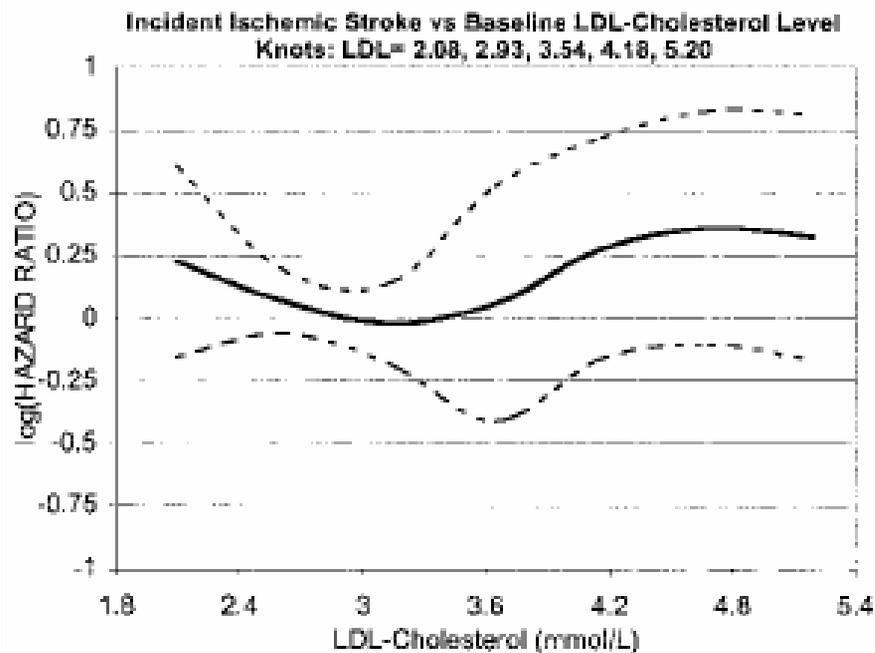
ARIC y CHS n=21.690. Seguimiento 263.489 personas/año



Sturgeon HD. Stroke 2008;38:2718-25.

Relación c-LDL e ictus isquémico

ARIC n=14.175. Ambos sexos. Prevención primaria.
Seguimiento 10 años

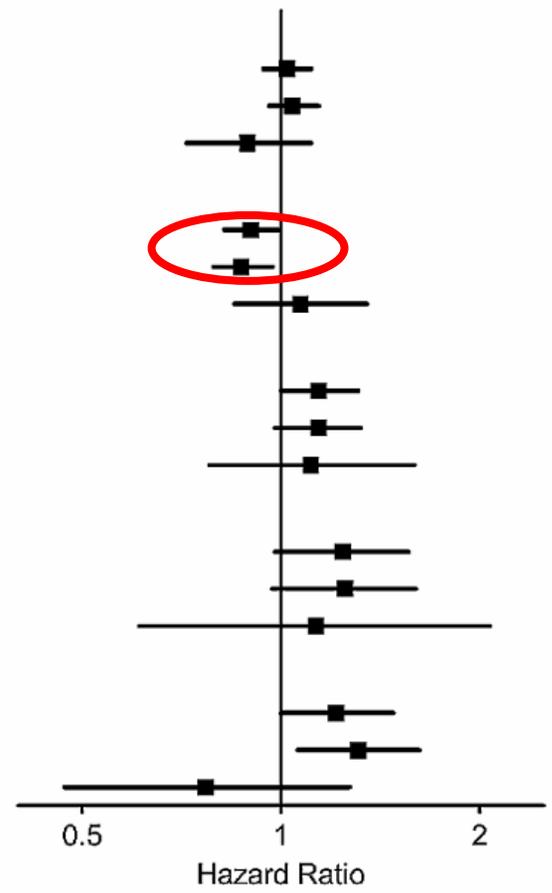


Shahar E. Stroke. 2003;34:623-631.

SPARCL: solo el c-HDL bajo predijo el riesgo de un nuevo ictus

Risk According to Baseline Lipid Variables

	HR (95% CI)	P-value
LDL (by 1 SD, 24.1 mg/dL)		
All Stroke	1.02 (0.94, 1.11)	0.636
Ischemic Stroke	1.04 (0.96, 1.14)	0.336
Hemorrhagic Stroke	0.89 (0.72, 1.11)	0.310
HDL (by 1 SD, 13.7 mg/dL)		
All Stroke	0.90 (0.82, 0.99)	0.030
Ischemic Stroke	0.87 (0.79, 0.97)	0.012
Hemorrhagic Stroke	1.07 (0.85, 1.35)	0.578
Triglyceride (by 2 logarithmic scale)		
All Stroke	1.14 (1.00, 1.31)	0.053
Ischemic Stroke	1.14 (0.98, 1.32)	0.081
Hemorrhagic Stroke	1.11 (0.78, 1.59)	0.548
Non HDL-C (by 2 logarithmic scale)		
All Stroke	1.24 (0.98, 1.56)	0.071
Ischemic Stroke	1.25 (0.97, 1.60)	0.081
Hemorrhagic Stroke	1.13 (0.61, 2.07)	0.701
LDL:HDL Ratio (by 2 logarithmic scale)		
All Stroke	1.21 (1.00, 1.48)	0.052
Ischemic Stroke	1.31 (1.06, 1.62)	0.012
Hemorrhagic Stroke	0.77 (0.47, 1.27)	0.303

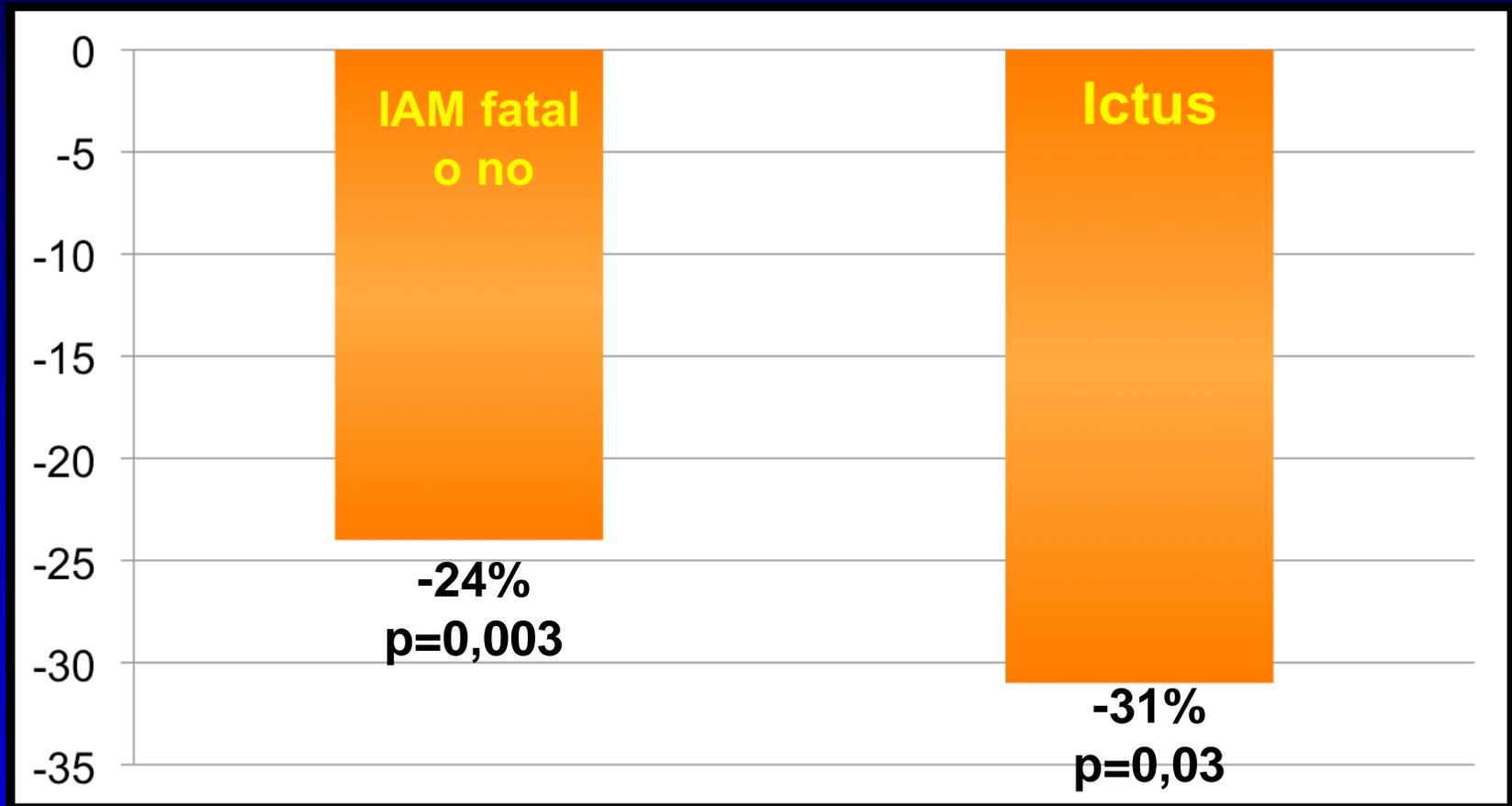


Heterogeneidad del ictus

- Hemorrágico (15-20%)
 - Hemorragia cerebral
 - Hemorragia subaracnoidea
- Isquémico (80-85%)
 - Aterotrombótico
 - Cardioembólico
 - Lacunar o enfermedad de pequeño vaso
 - De causa inhabitual
 - De causa indeterminada

Estudio CARE

Reducción del riesgo de ictus



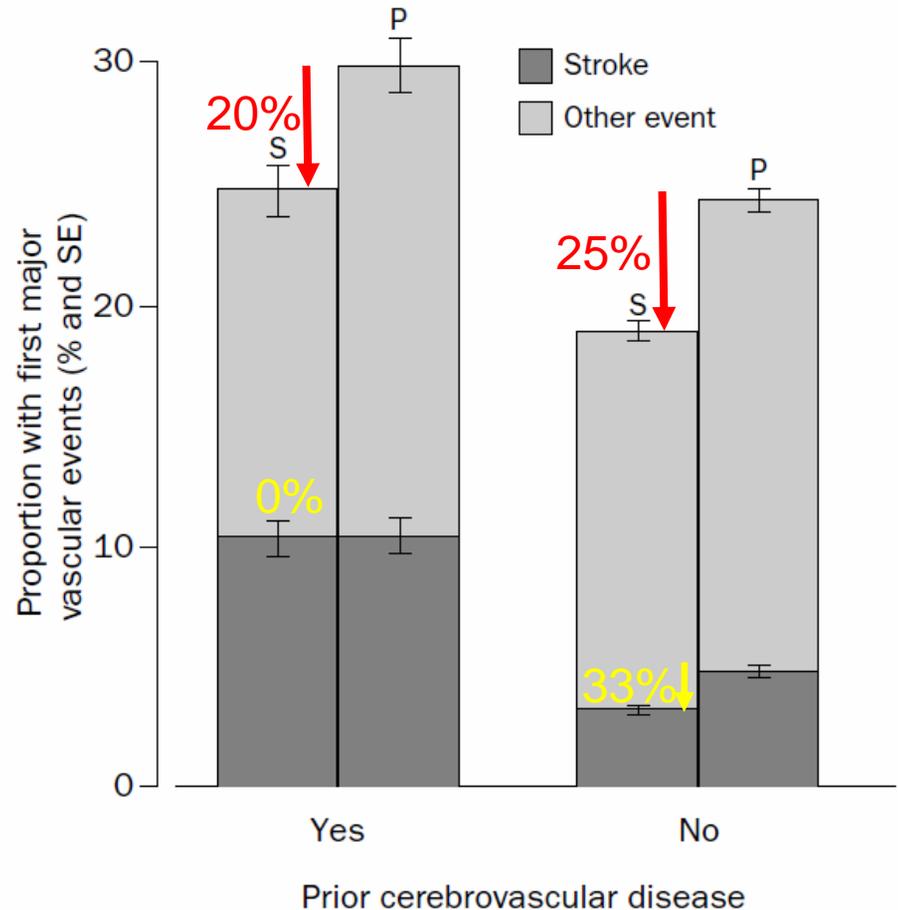
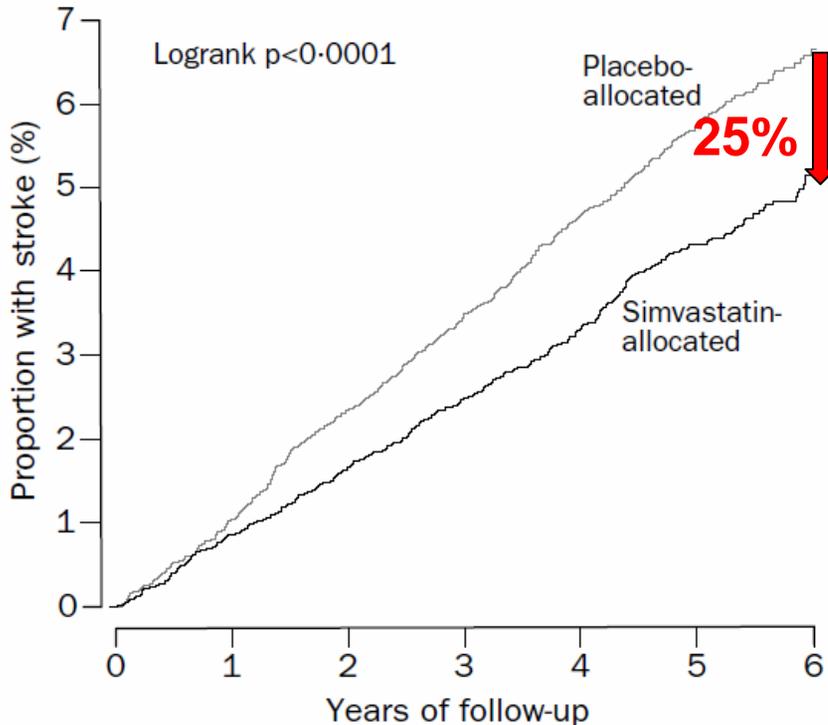
Sacks FM. N Engl J Med 1996;335:1.001-9.

HPS e ictus

3.280 con ictus y 17.256 sin ictus
Seguimiento 4,9 años

Risk reductions (SE):

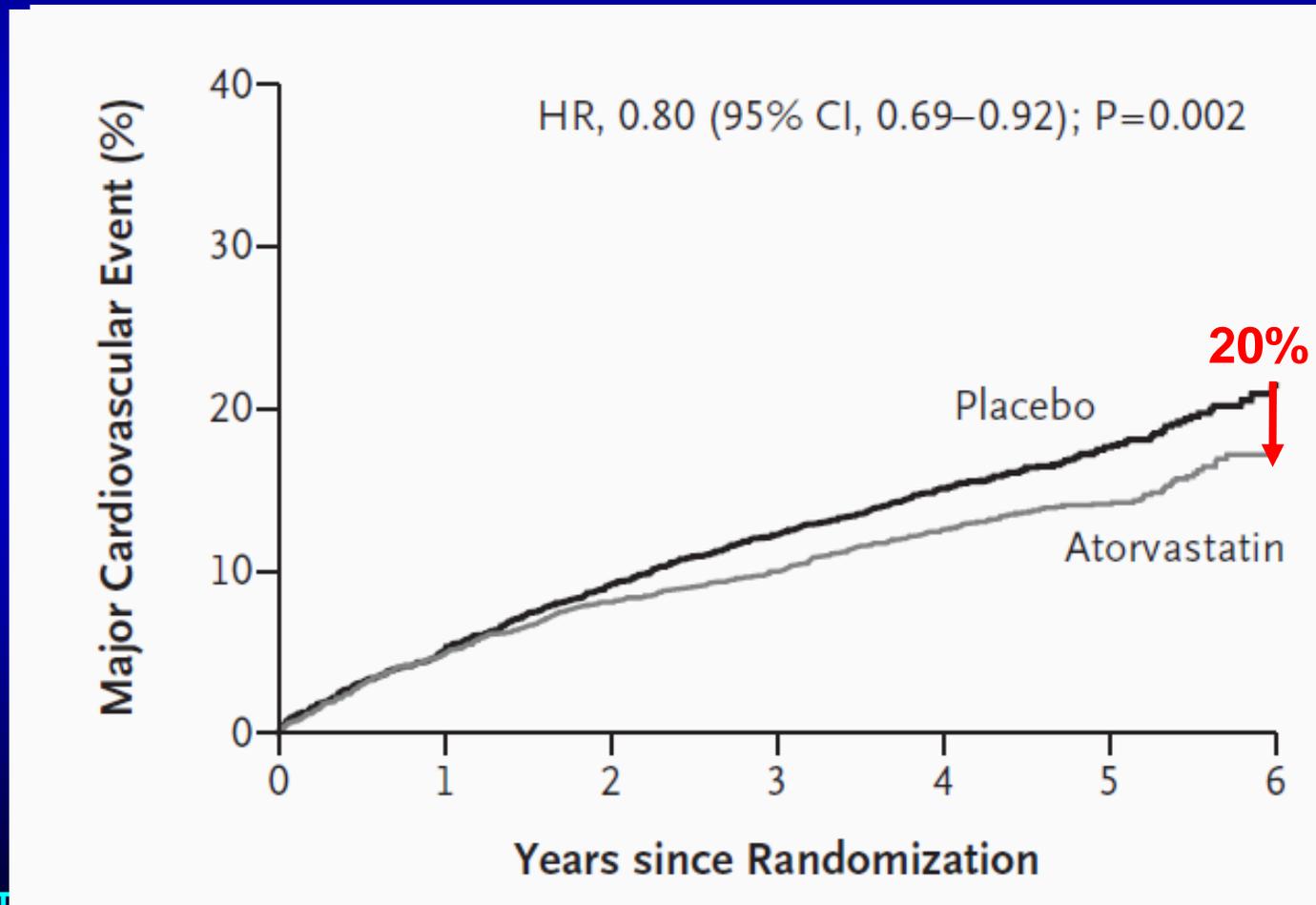
Proportional	20% (6)	25% (3)
Absolute/1000	58 (18)	60 (7)
p value	0.001	<0.0001



HPS Collaborative Group. Lancet 2004; 363: 757-67.

SPARCL

n=4.731, ictus o AIT en los 6 meses previos, cLDL 100-190 mg/dl
Seguimiento 4,9 años



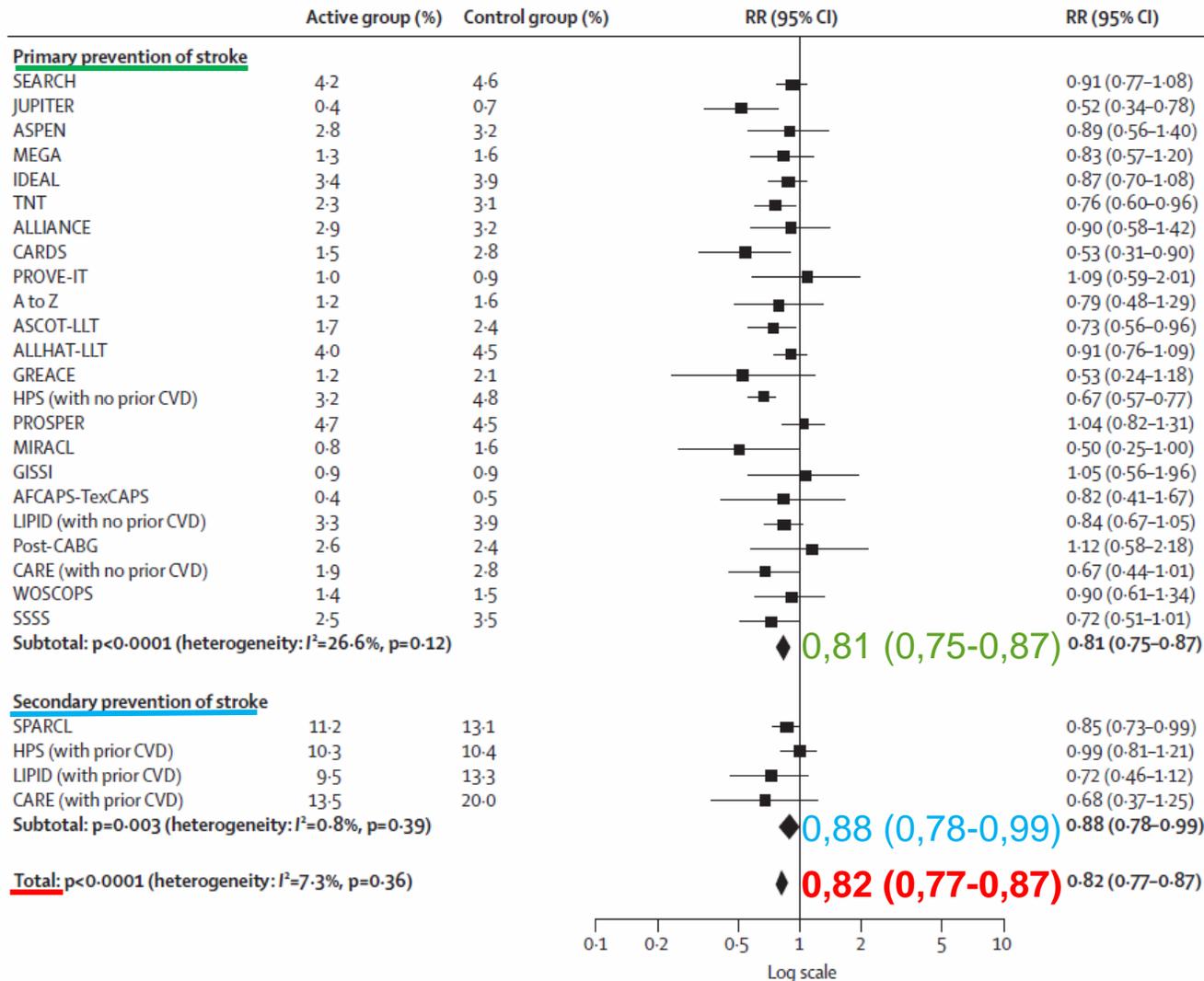
SPARCL: Número que es necesario tratar (NNT) durante cinco años para prevenir un episodio

Ictus	46
Episodio cardiovascular grave	29
Procedimiento de revascularización	32

The SPARCL Investigators. N Engl J Med. 2006;355:549-559.

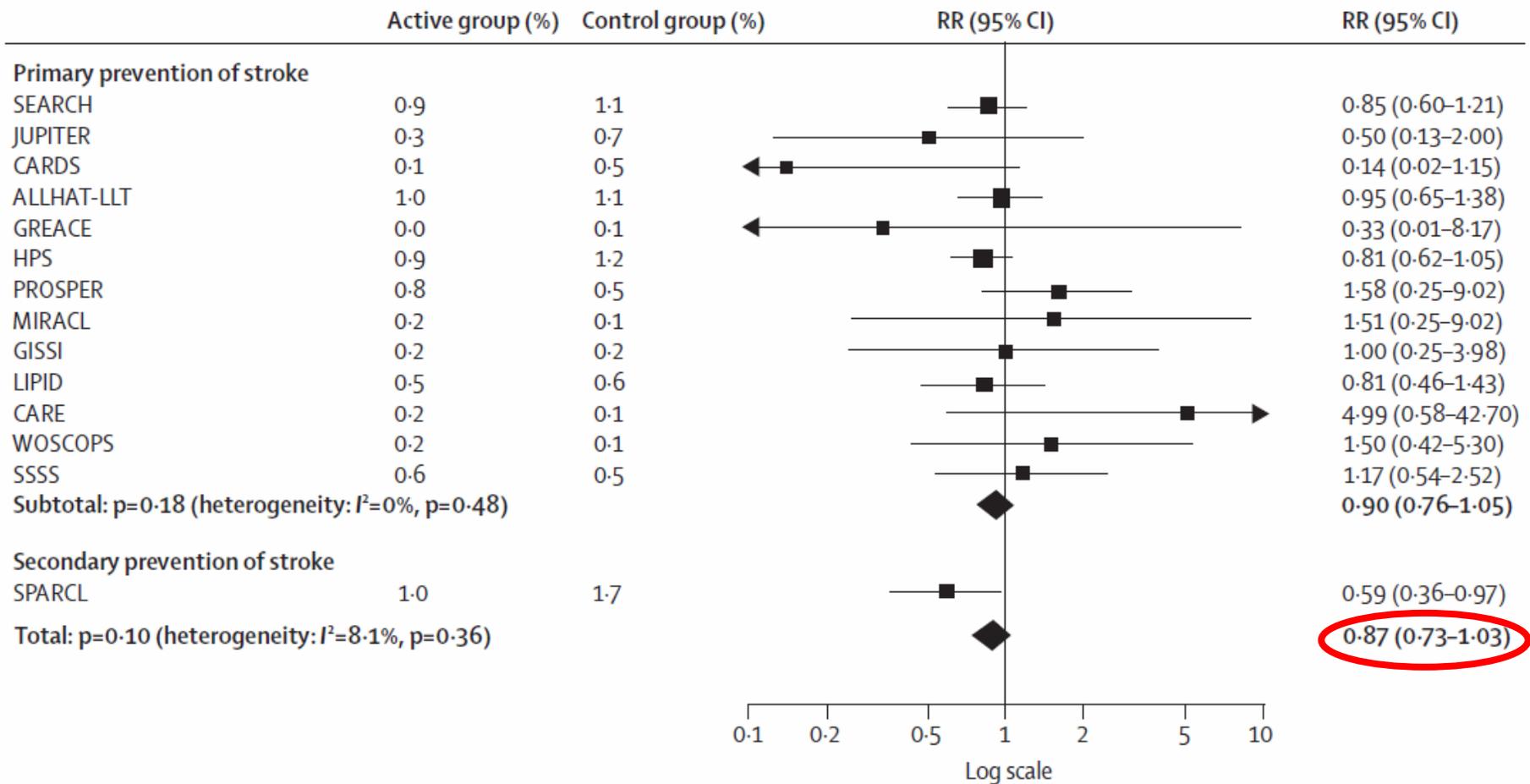
Metaanálisis: estatinas e ictus

24 ensayos clínicos. n = 169.138



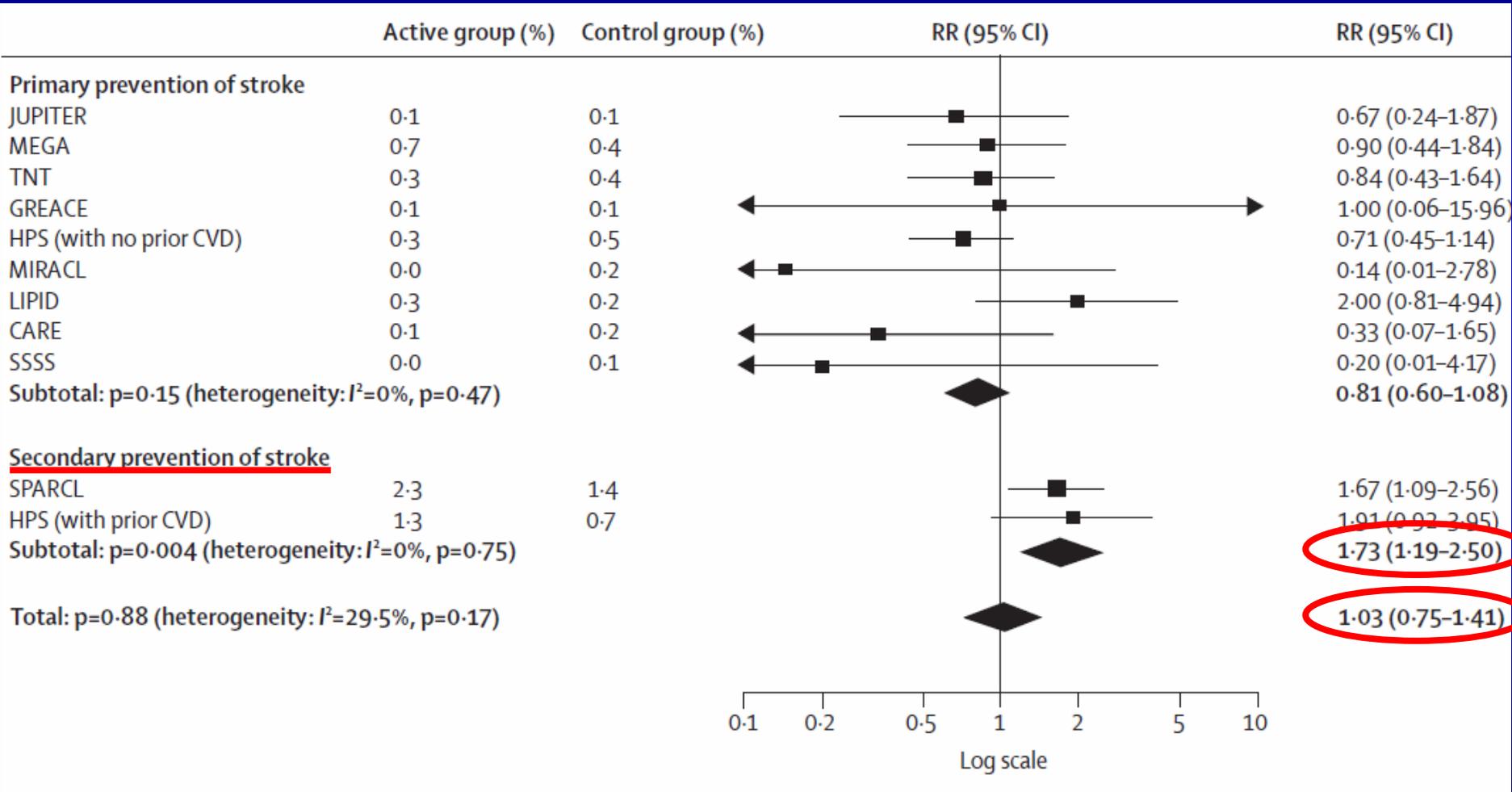
Amarenco P. Lancet Neurol 2009; 8: 453-63.

Tratamiento con estatinas y mortalidad por ictus

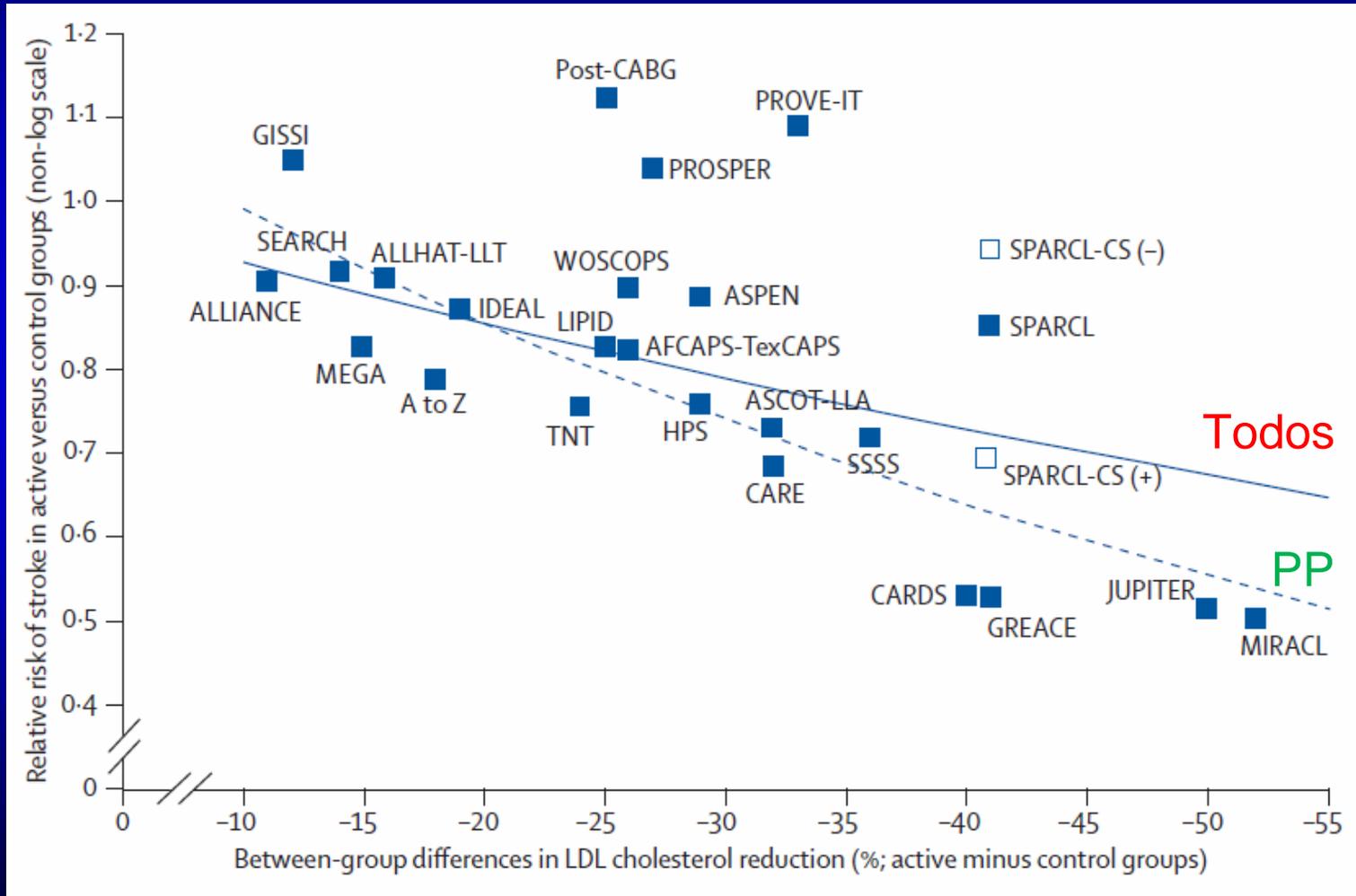


Amarenco P. Lancet Neurol 2009; 8: 453-63.

Estatinas e ictus hemorrágico



Descenso del cLDL y reducción del riesgo de ictus



Amarencu P. Lancet Neurol 2009; 8: 453-63.

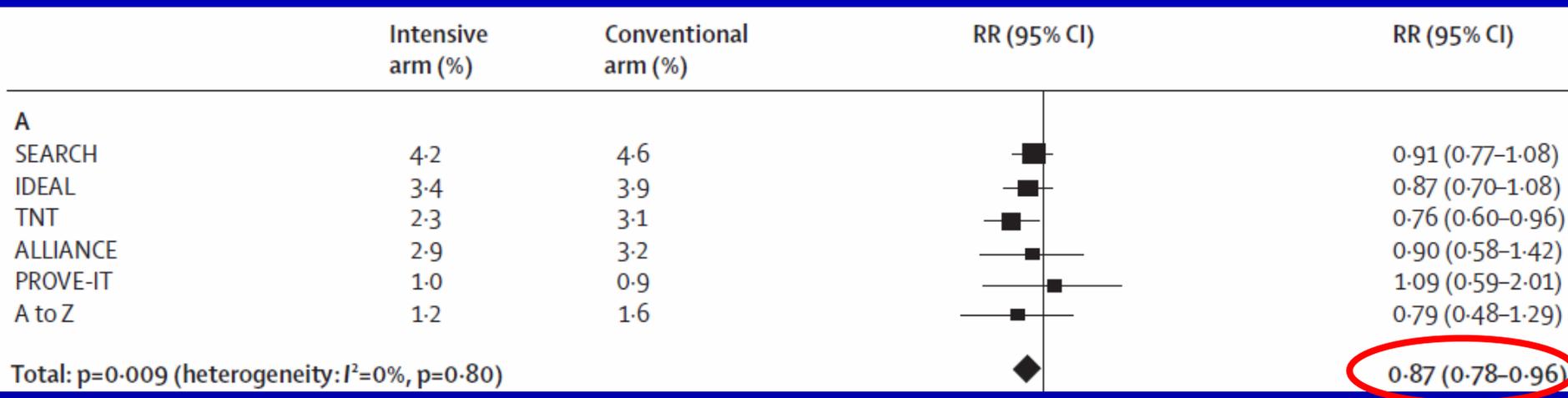
Reducción de ictus por cada mmol/L de reducción de cLDL

24 ensayos clínicos. n = 165.792



Amarenco P. Lancet Neurol 2009; 8: 453-63.

También en la prevención del ictus, cuanto más bajo el c-LDL mejor



Amarenco P. Lancet Neurol 2009; 8: 453-63.

JUPITER

17.802 sujetos sin ECV, con c-LDL < 130 mg/dl y PCR > 2 mg/l
 Tratados con Rosuvastatina 20mg/d v. placebo. Seguimiento 1,9 años.

B

0.025

Incident Ischemic Stroke

Rosuvastatin (n=8901)

Placebo (n=8901)

End Point	Patients, n	Rate per 100 Person-Years	Patients, n	Rate per 100 Person-Years	HR (95% CI)	P
Any stroke	33	0.18	64	0.34	0.52 (0.34–0.79)	0.002
Nonfatal stroke	30	0.16	58	0.31	0.52 (0.33–0.80)	0.003
Fatal stroke	3	0.02	6	0.03		
Ischemic stroke	23	0.12	47	0.25	0.49 (0.30–0.81)	0.004
Hemorrhagic stroke	6	0.03	9	0.05	0.67 (0.24–1.88)	0.44
Unknown stroke	4	0.02	8	0.04		
TIA	28	0.15	30	0.16	0.93 (0.56–1.56)	0.79

0.00

0 1 2 3 4

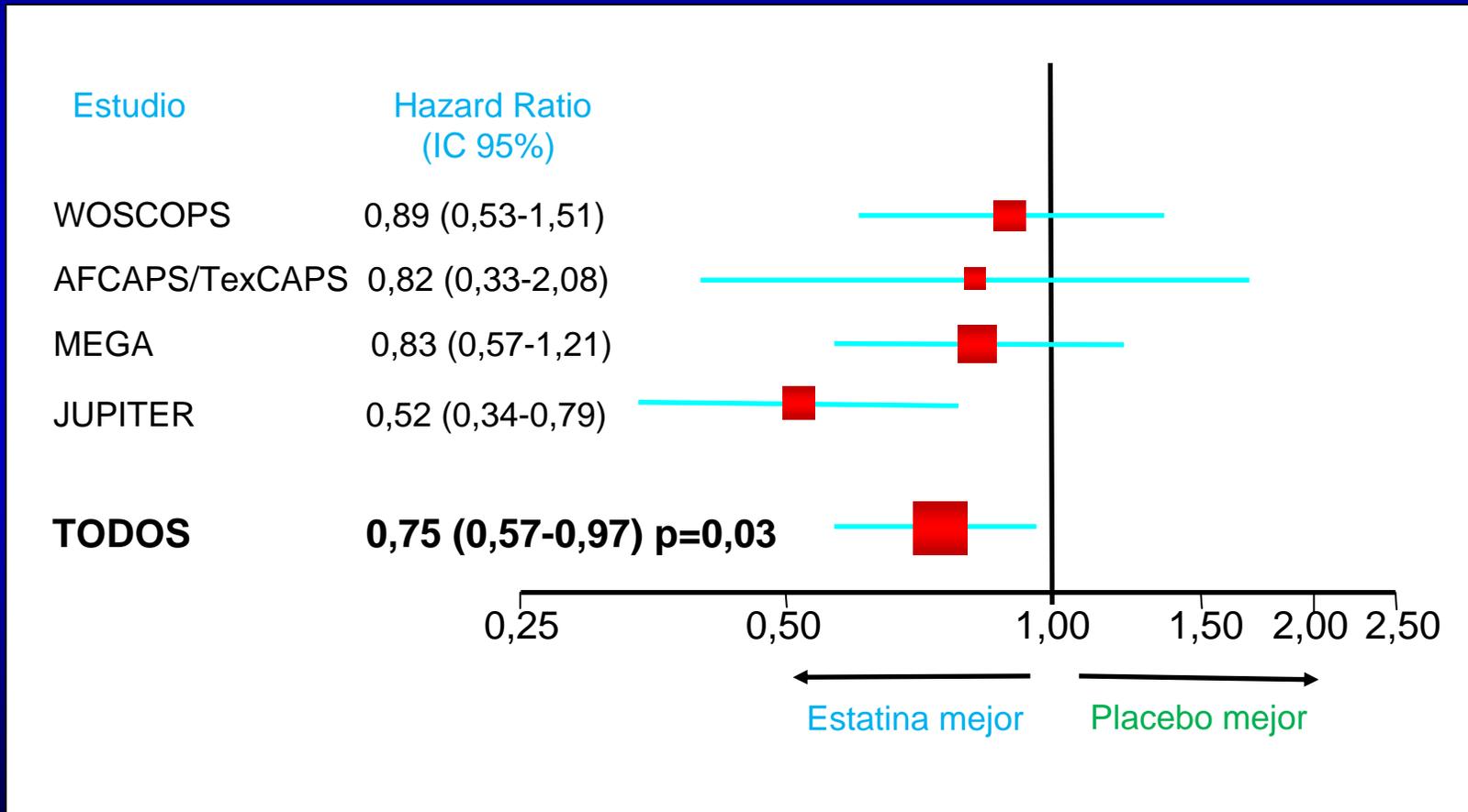
Number at Risk

Follow-up (years)

Rosuvastatin	8,901	8,650	8,452	8,257	8,062	7,867	7,672	7,477	7,282	7,087	6,892
Placebo	8,901	8,651	8,408	8,165	7,922	7,679	7,436	7,193	6,950	6,707	6,464

Everett BM. *Circulation* 2010;121:143-150.

Metaanálisis: riesgo de ictus en 4 ensayos en prevención primaria



Everett BM. *Circulation* 2010;121:143-150.

Control del colesterol y uso de estatinas en pacientes con un ictus previo

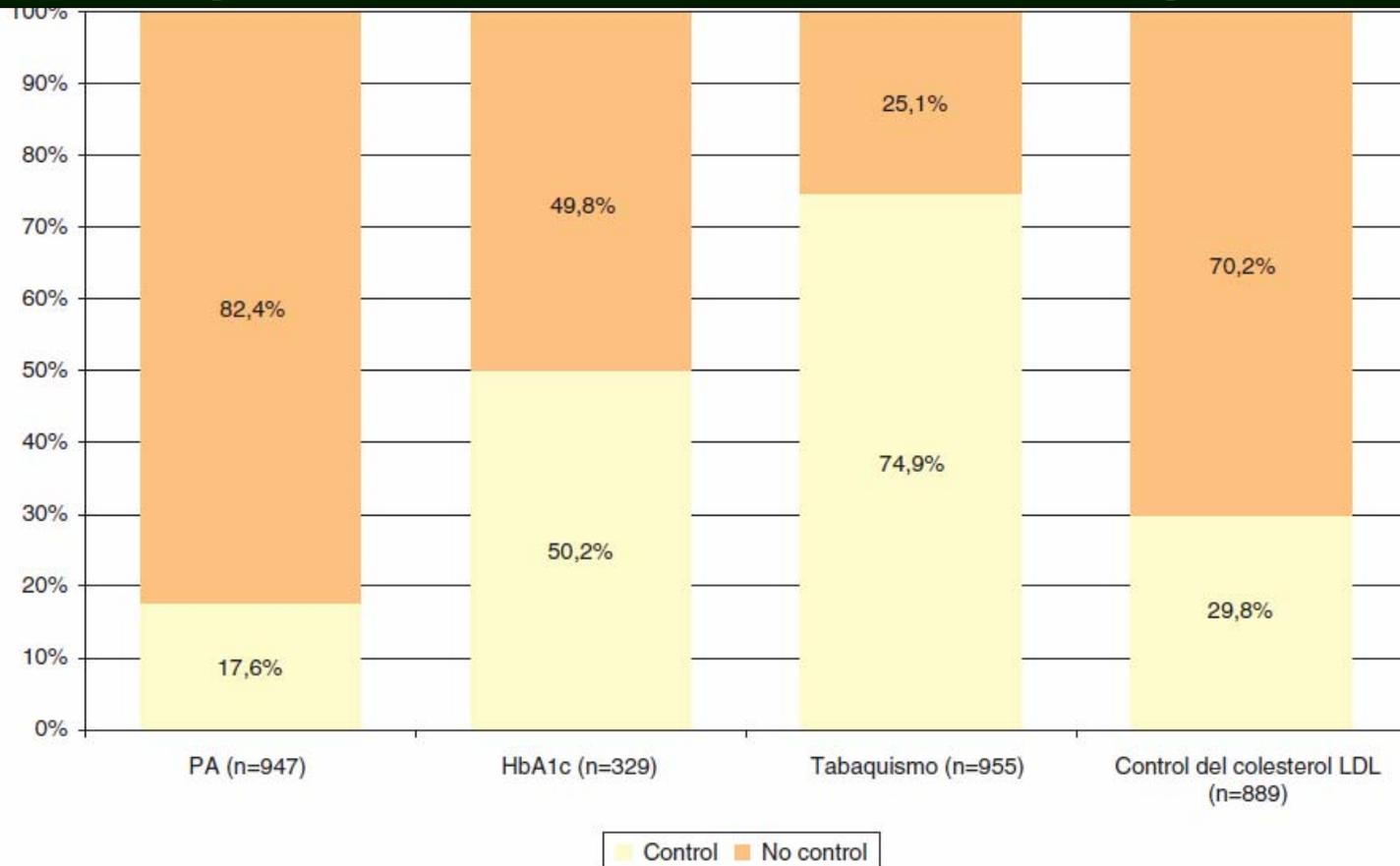
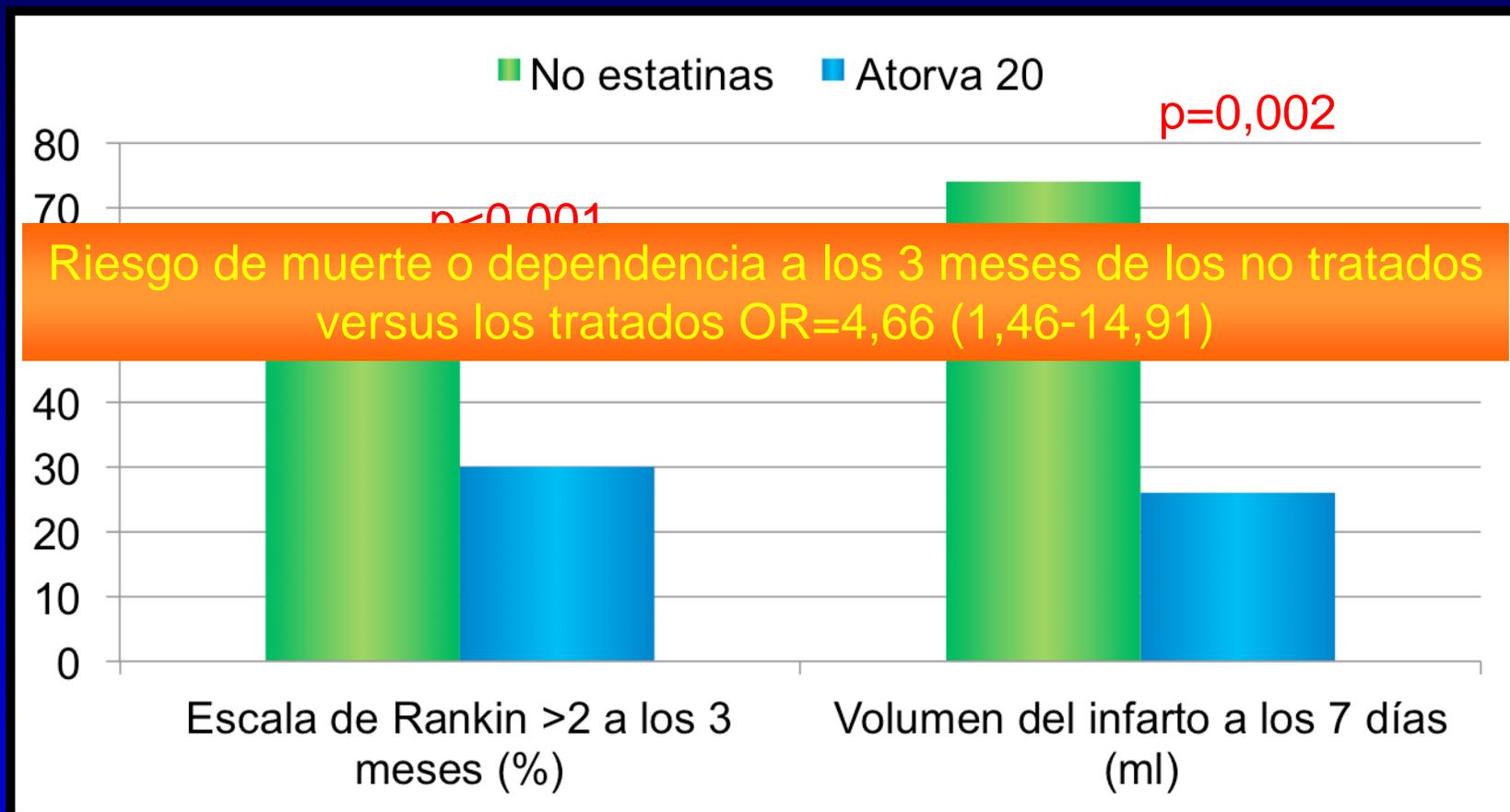


Figura 2. Control de los factores de riesgo modificables.

Estudio ICTUSCARE n=975 pacientes con ictus, 72% tomaban estatinas
Abellán J. Med Clin (Barc). 2011;136:329–335.

Efecto de la retirada de la estatina en el ictus agudo

89 pacientes en tto con estatinas con ictus agudo isquémico hemisférico
49 suspendieron 3 días la estatina y 43 iniciaron tto con atorva 20



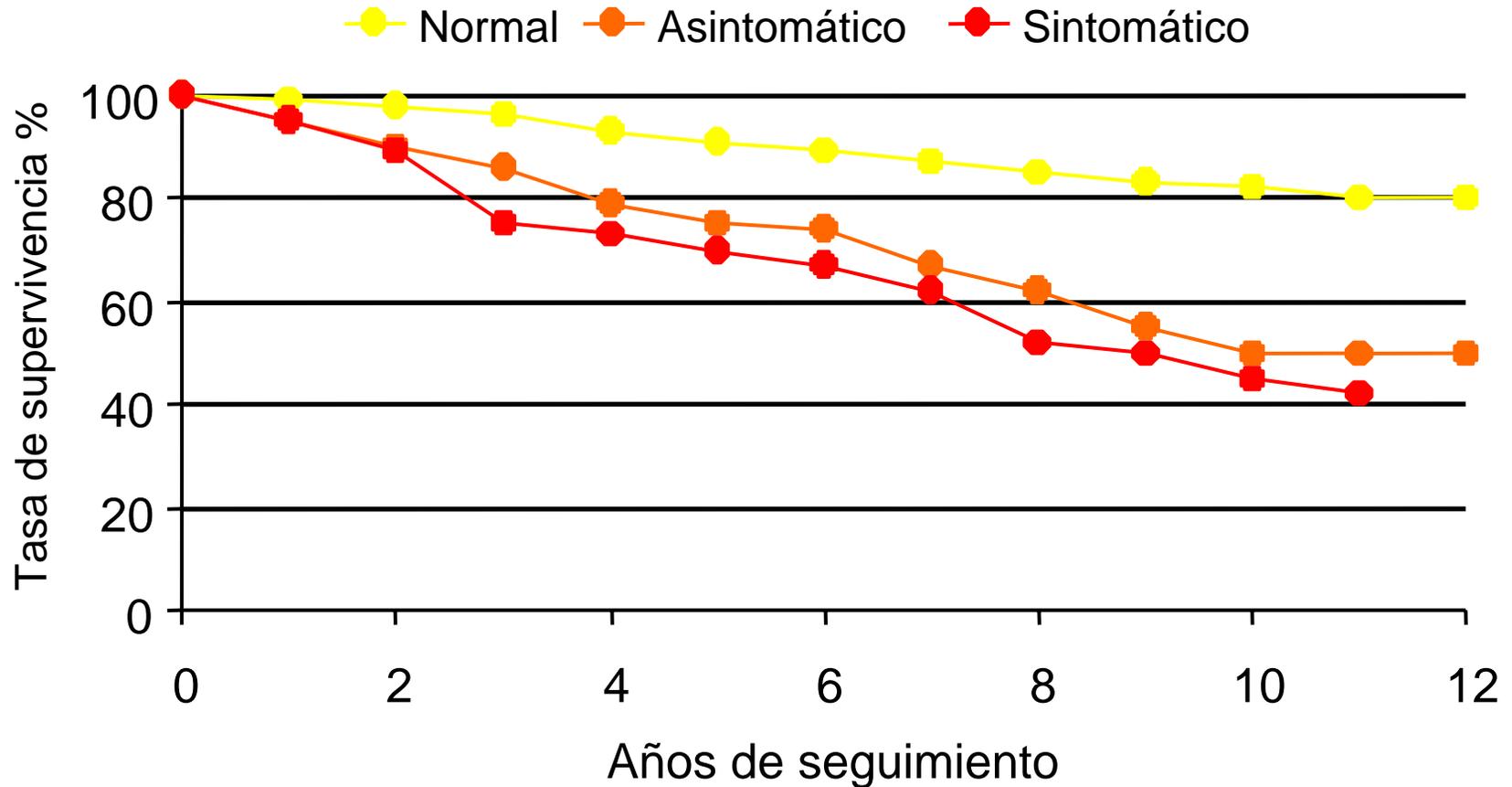
Conclusiones

- No existe una clara relación entre el colesterol-LDL sérico y el riesgo de ictus.
- Las estatinas reducen el riesgo de ictus isquémico en sujetos con y sin ictus previo.
- El efecto de las estatinas sobre el riesgo de ictus isquémico está directamente relacionado con el descenso del colesterol-LDL.

Estatinas y enfermedad arterial periférica



Tasa de supervivencia a 10 años en el San Diego Artery Study

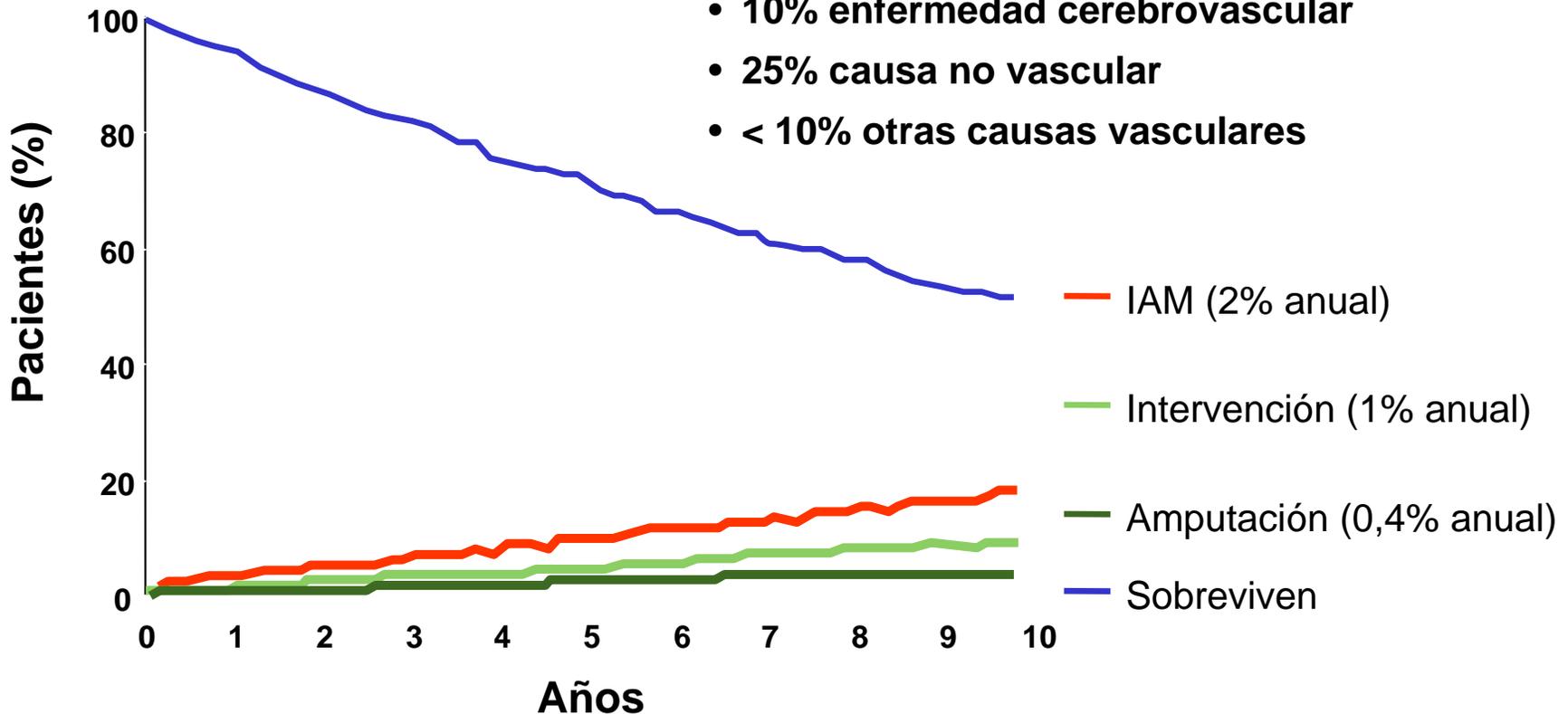


Criqui MH. N Engl J Med 1992; 326: 381-6.

Pronóstico de los pacientes con claudicación intermitente

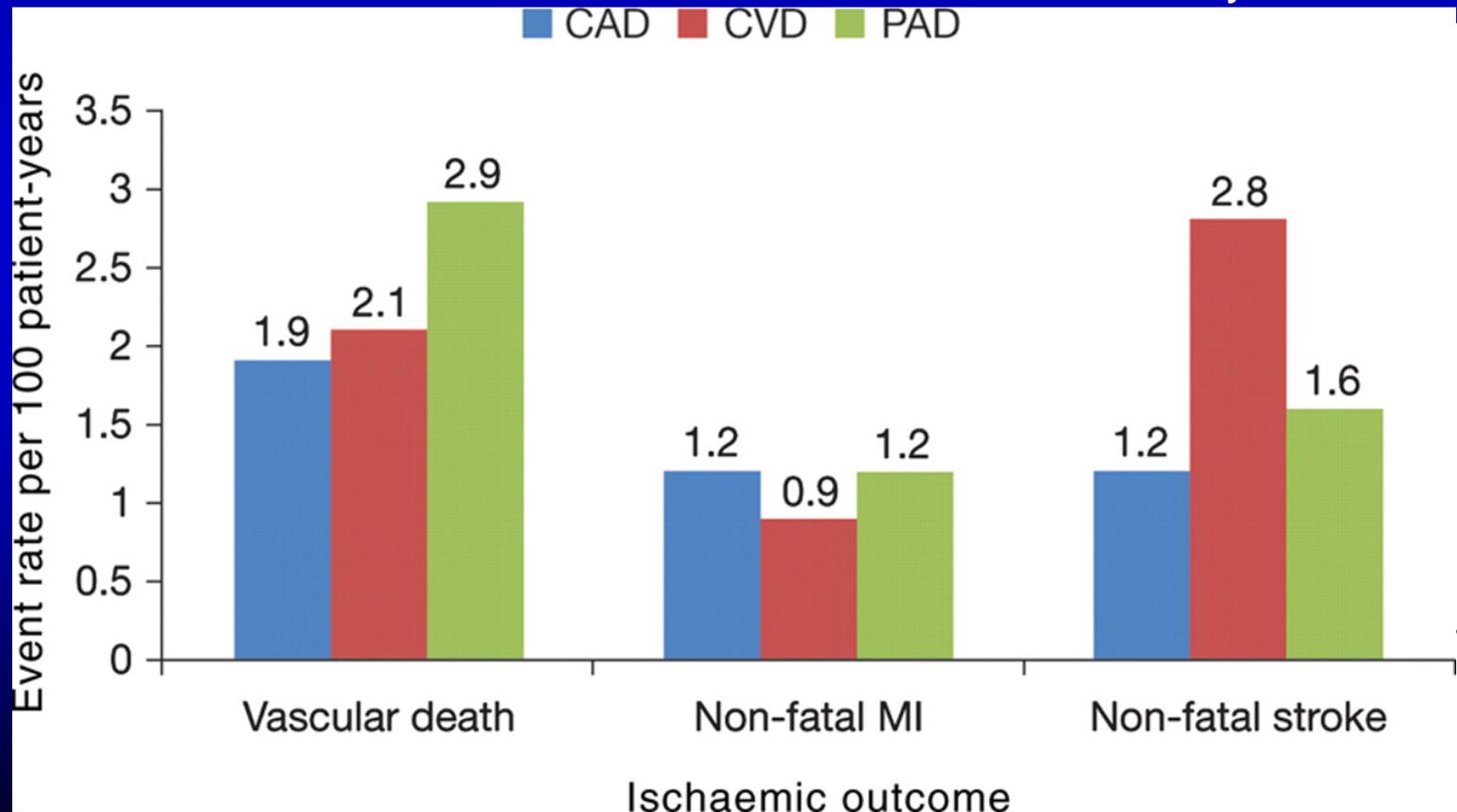
Causas de muerte:

- 55% enfermedad coronaria
- 10% enfermedad cerebrovascular
- 25% causa no vascular
- < 10% otras causas vasculares



Registro REACH: eventos CV y hospitalizaciones según tipo de enfermedad CV

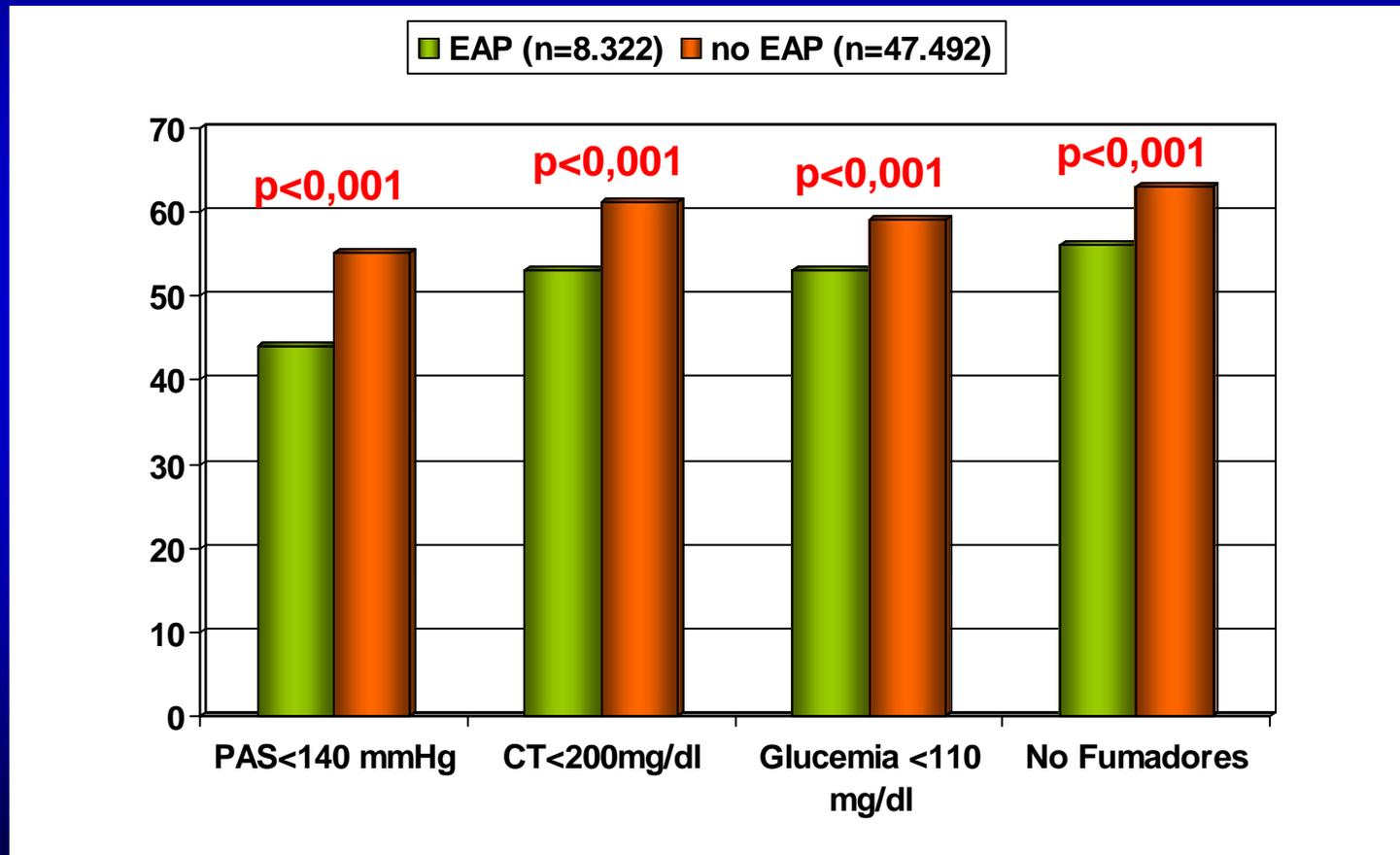
21.456 con enf. Coronaria, 8.104 con enf. cerebrovascular y 2.485 con EAP



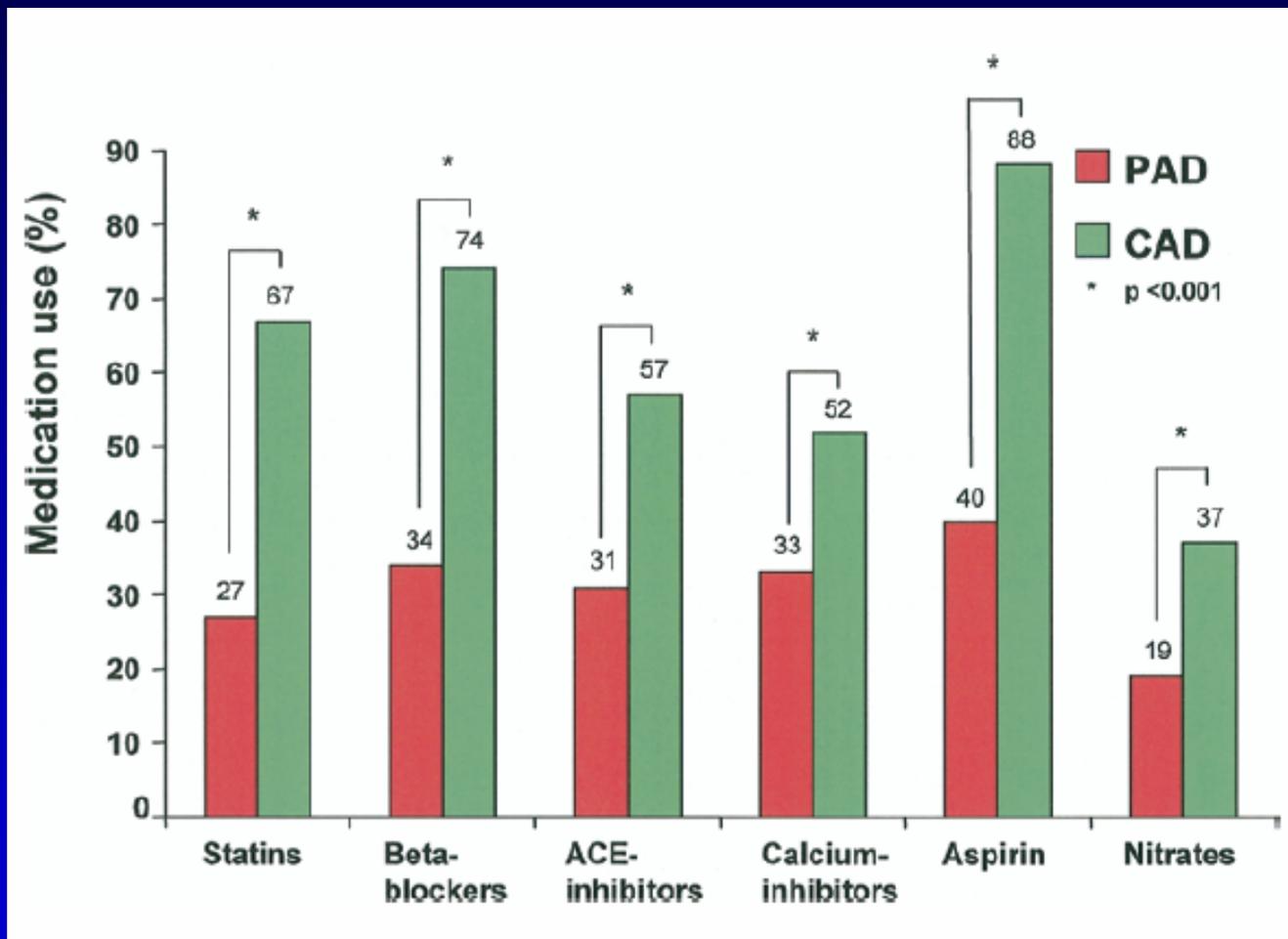
Alberts MJ. Eur Heart J 2009; 30: 2318-26.

Control de los factores de riesgo en el registro REACH

n>68.000 en prevención secundaria



Fármacos cardiovasculares en CI y EAP



Welten GM. J Am Coll Cardiol 2008;51:1588-96.

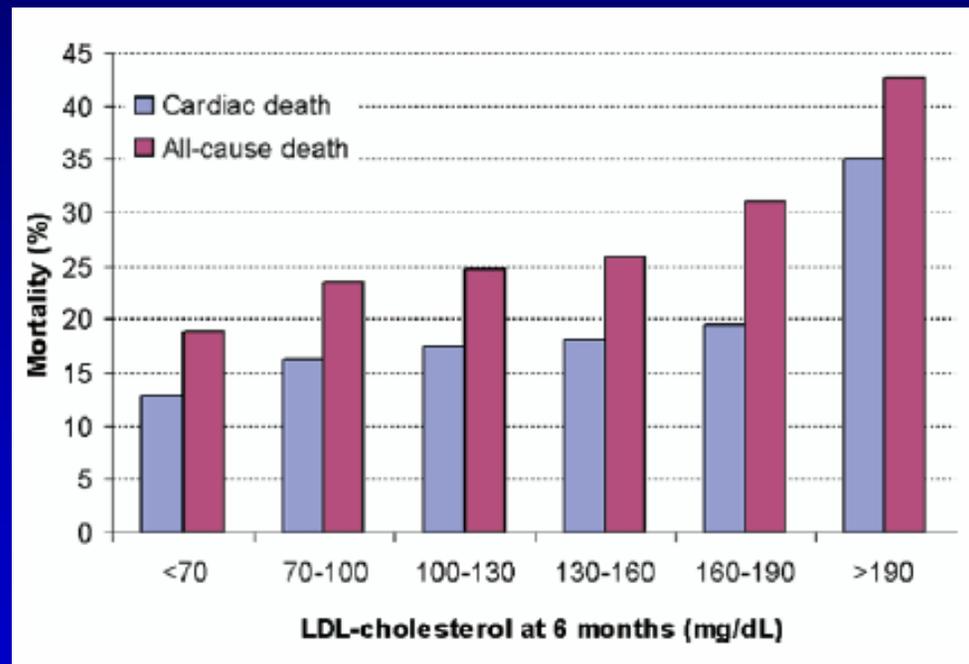
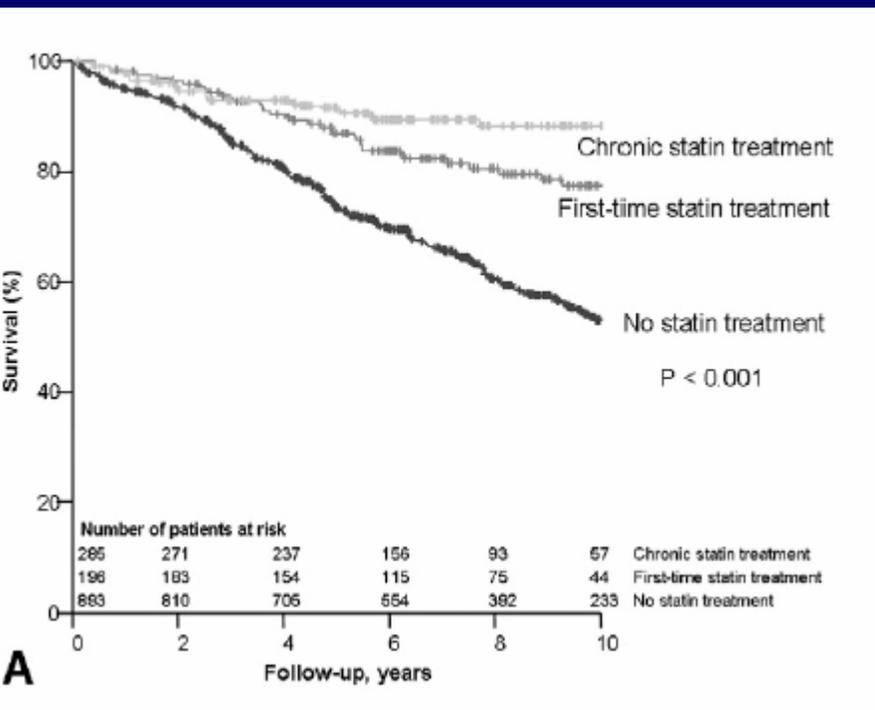
Metaanálisis: fármacos en la claudicación intermitente, efecto sobre la mejoría en la capacidad de andar

Study or sub-category	N	Treatment Mean (SD)	N	Control Mean (SD)	WMD (random) 95% CI	Weight %	WMD (random) 95% CI
01 Atorvastatin							
Mohler (10 mg)	120	316.00 (15.00)	114	260.40 (10.00)	■	14.48	55.60 [52.35, 58.85]
Subtotal (95% CI)	120		114			14.48	55.60 [52.35, 58.85]
Test for heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: Z = 33.51 (P < 0.00001)							
02 Simvastatin							
Aronow	31	266.70 (28.30)	29	184.20 (30.00)	■	14.42	82.50 [67.72, 97.28]
Mondillo	43	230.00 (45.00)	43	104.00 (29.00)	■	14.40	126.00 [110.00, 142.00]
Subtotal (95% CI)	74		72		◆	28.82	104.14 [61.51, 146.77]
Test for heterogeneity: Chi ² = 15.32, df = 1 (P < 0.0001), I ² = 93.5%							
Test for overall effect: Z = 4.79 (P < 0.00001)							

Statins showed the highest benefit in walking and, in addition, it reduces the risk of cardiovascular morbidity and mortality. However, statins do not cure claudication, and

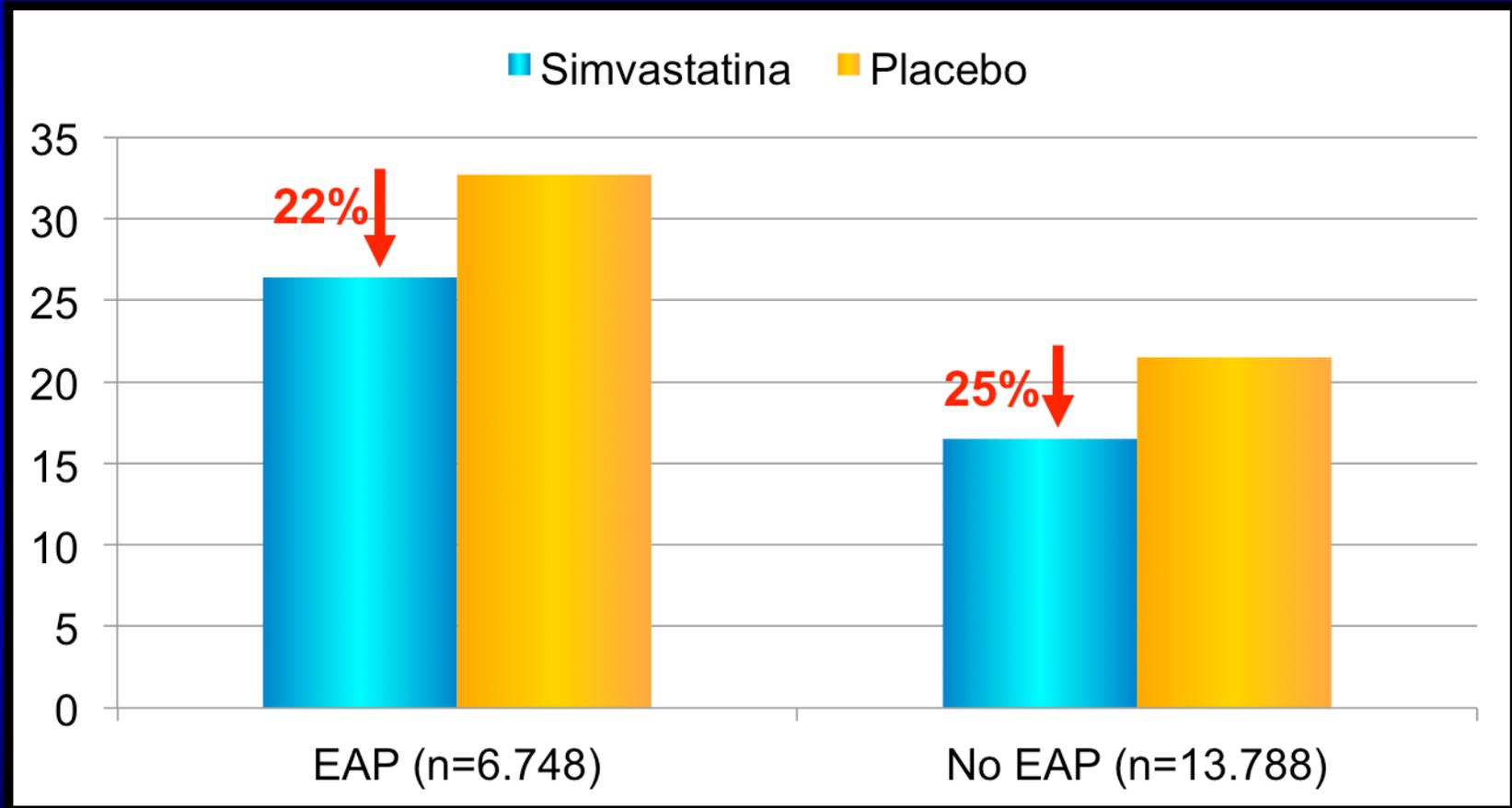
Estatinas y enfermedad arterial periférica

n=1.374, edad media 61 años, clínica de EAP e ITB<0,9.
Estudio prospectivo. Seguimiento medio 6,4 años



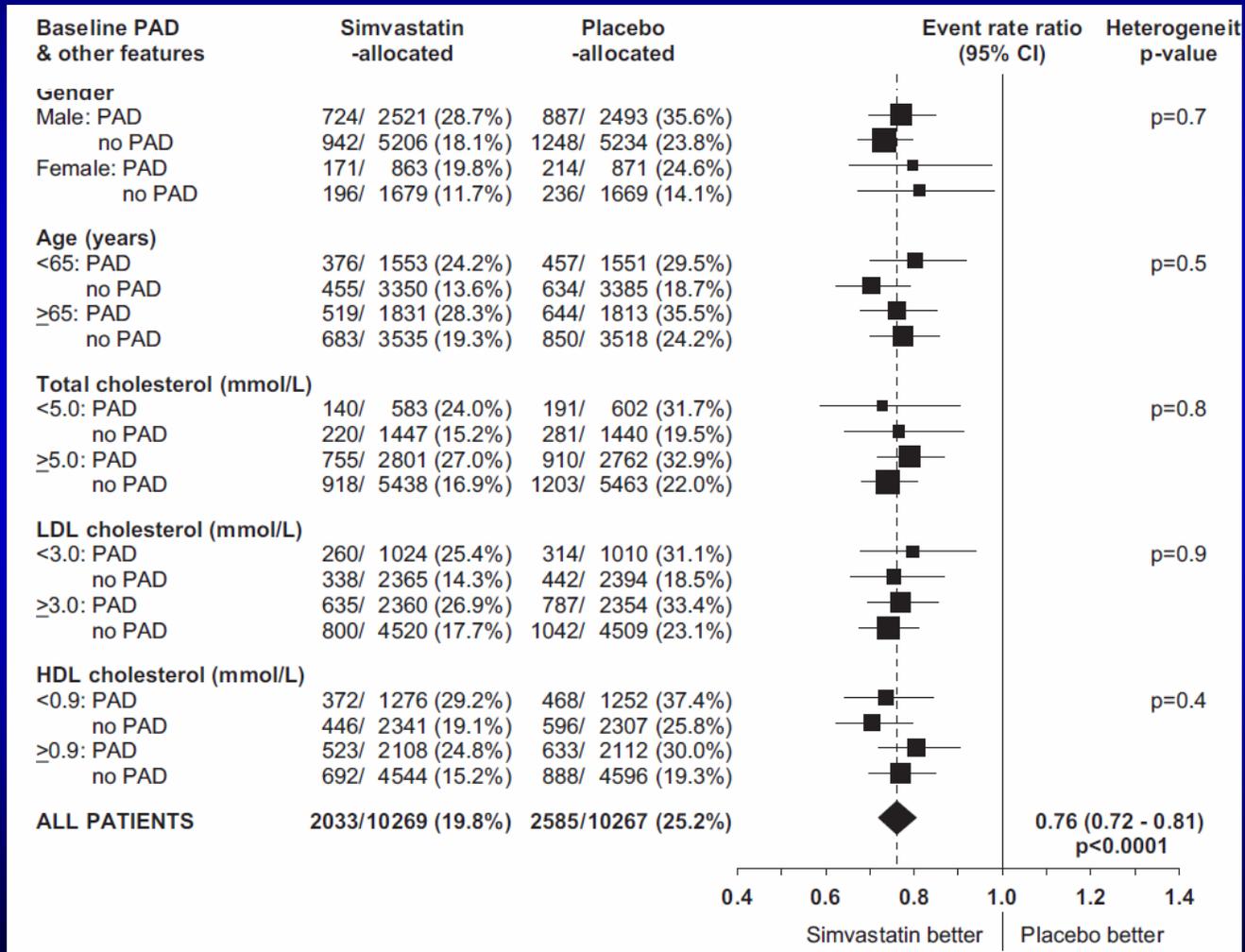
Feringa HH. J Vasc Surg 2007;45:936-43.

HPS: eventos cardiovasculares según la presencia o no de EAP



HPS Collaborative Group. J Vasc Surg 2007;45:645-54.

HPS: efecto de la simvastatina en diferentes subgrupos



Conclusiones

- Los pacientes con EAP tienen un riesgo muy elevado de mortalidad CV.
- No existe un ensayo clínico específico en esta población.
- Las estatinas parecen disminuir los eventos cardiovasculares en los pacientes con EAP.

