GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

Madrid, 24 de Octubre de 2019

OCTAVAS JORNADAS CIENTÍFICAS DEL

CEIPV

Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Vascular



Actividad docente pendiente de acreditación por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad
Salón de Actos Ernest Lluch
(Paseo del Prado, 18-20)

El tratamiento de la dislipemia en la prevención primaria y secundaria del ictus

Tratamiento hipolipemiante en la prevención secundaria del ictus

J. PEDRO-BOTET
Unitat de Lípids i Risc Vascular
Hospital del Mar
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona – Spain
86620@parcdesalutmar.cat

Disclosures

Consultant/Advisory Board:
Advisory Board of the Administración Nacional de Educación Pública (ANEP), Agència per a la Qualitat del Sistema Universitari (AQU) de Catalunya and Agència Valenciana d'Avaluació i Prospectiva (AVAP)

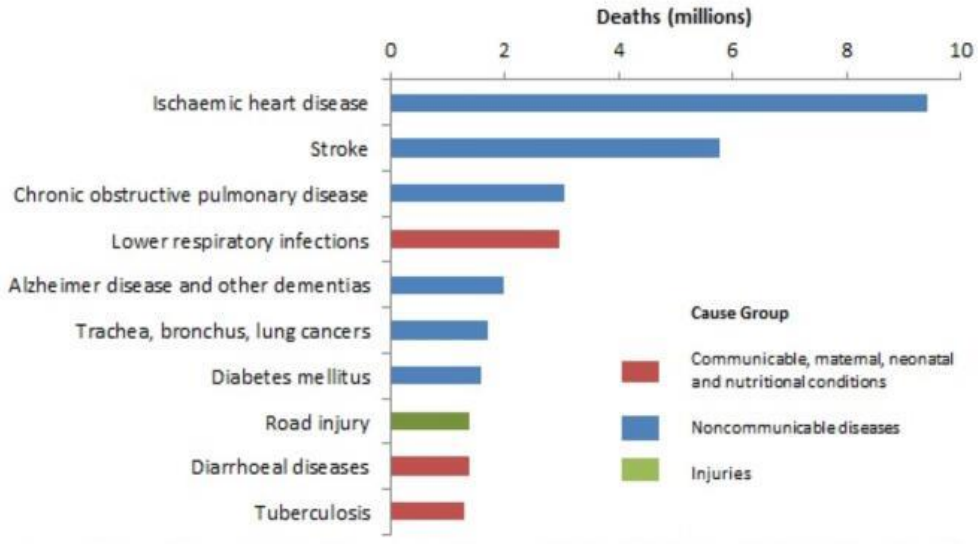
Speaker's Bureau:
AMGEN, ASTRAZENECA, ESTEVE, FERRER, MERCK SHARP & DOHME, MYLAN, ROVI, SANOFI and SERVIER.

No conflicts of interest for this presentation

Ictus

Generalidades

- 2ª causa de mortalidad después del infarto de miocardio



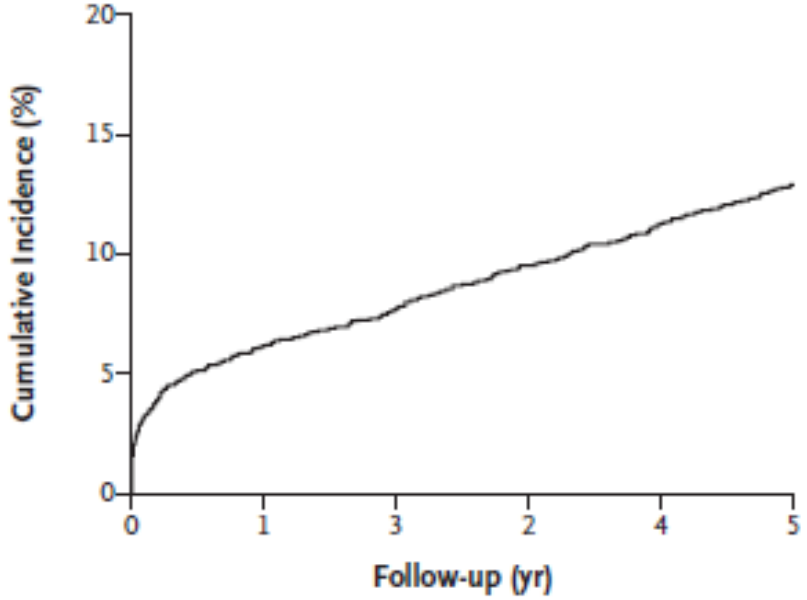
Ictus

Generalidades

- 2ª causa de mortalidad después del infarto de miocardio
- La principal causa de discapacidad adquirida
- Los pacientes con ictus isquémico tienen un elevado riesgo de presentar posteriores episodios vasculares, incluyendo ictus recurrente, infarto de miocardio y muerte de causa vascular

Riesgo vascular a los 5 años de AIT/AVC isquémico leve

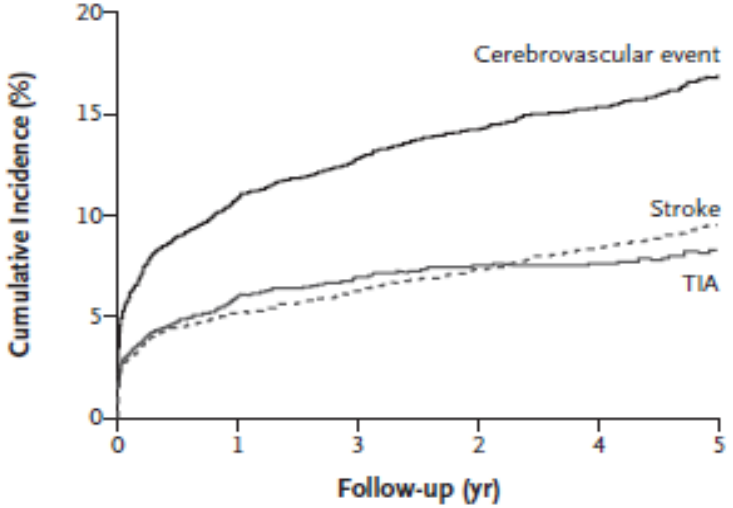
A Major Cardiovascular Events



No. of Patients						
Alive and free of event	3847	3471	3216	3006	2833	2197
Event	0	235	290	358	415	469
Death from nonvascular causes	0	48	97	148	198	249

*ictus, SCA, o muerte cardiovascular

B Cerebrovascular Events, Stroke, and TIA



No. of Patients						
Cerebrovascular event						
Alive and free of event	3847	3291	3028	2825	2664	2066
Event	0	410	481	533	570	621
Death from nonvascular causes	0	54	105	170	231	287
Stroke						
Alive and free of event	3847	3501	3254	3057	2889	2252
Event	0	196	235	271	309	345
Death from nonvascular causes	0	57	114	182	247	303
TIA						
Alive and free of event	3847	3451	3201	3022	2872	2240
Event	0	225	262	280	286	307
Death from nonvascular causes	0	73	138	210	283	350

Amarenco P, et al. N Engl J Med 2018;378:2182-90.

Ictus

Generalidades

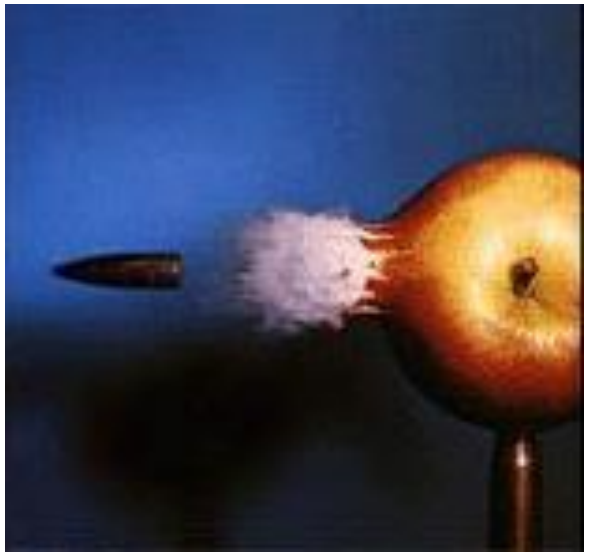
- 2ª causa de mortalidad después del infarto de miocardio
- La principal causa de discapacidad adquirida
- Los pacientes con ictus isquémico tienen un elevado riesgo de presentar posteriores episodios vasculares, incluyendo ictus recurrente, infarto de miocardio y muerte de causa vascular
- Al menos el 80% de los episodios recurrentes podrían prevenirse

Prevención médica del AVC recurrente

Principios

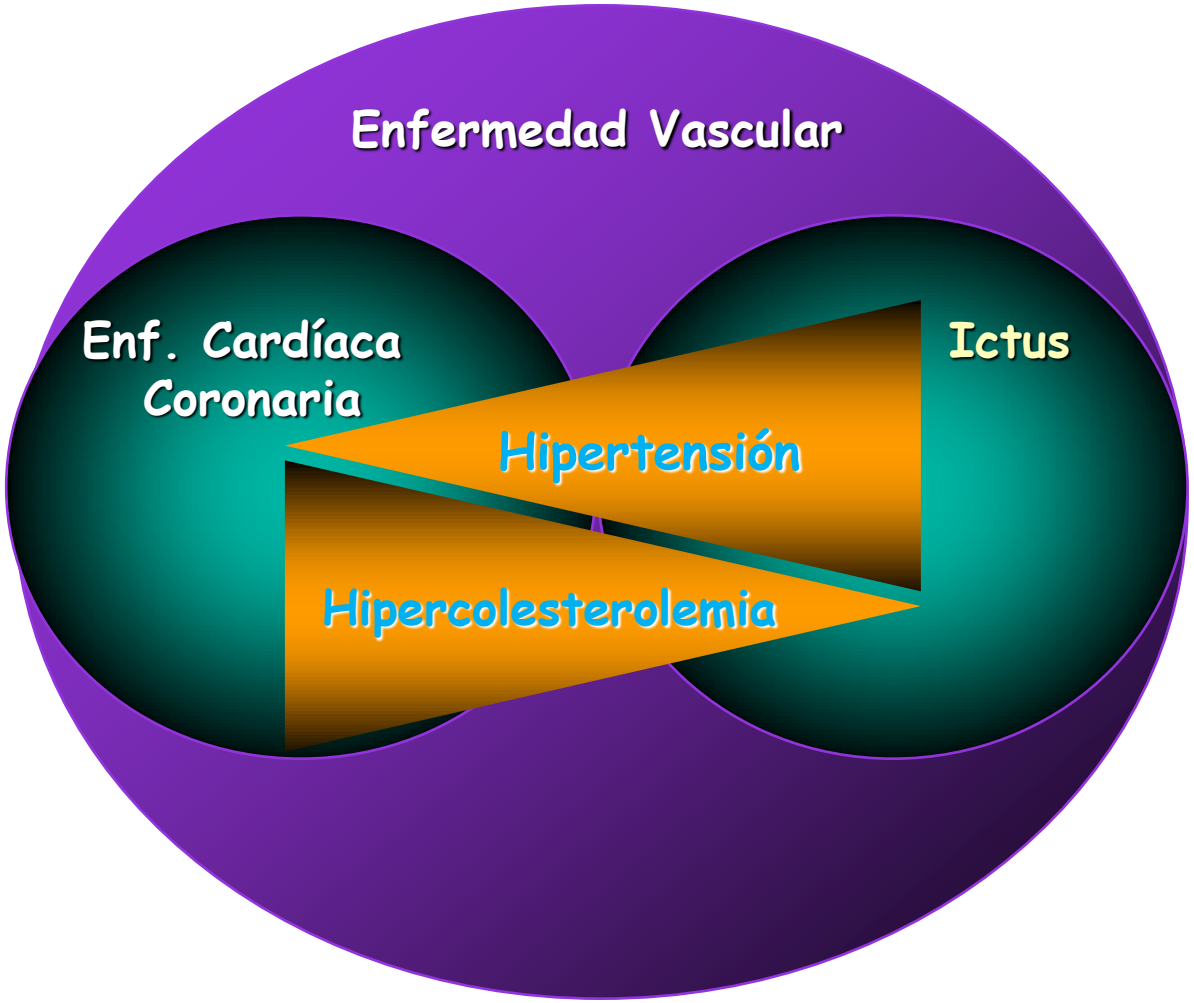
- Estatinas
- Terapia antitrombótica
- Control de la presión arterial

RAPIDEZ …..

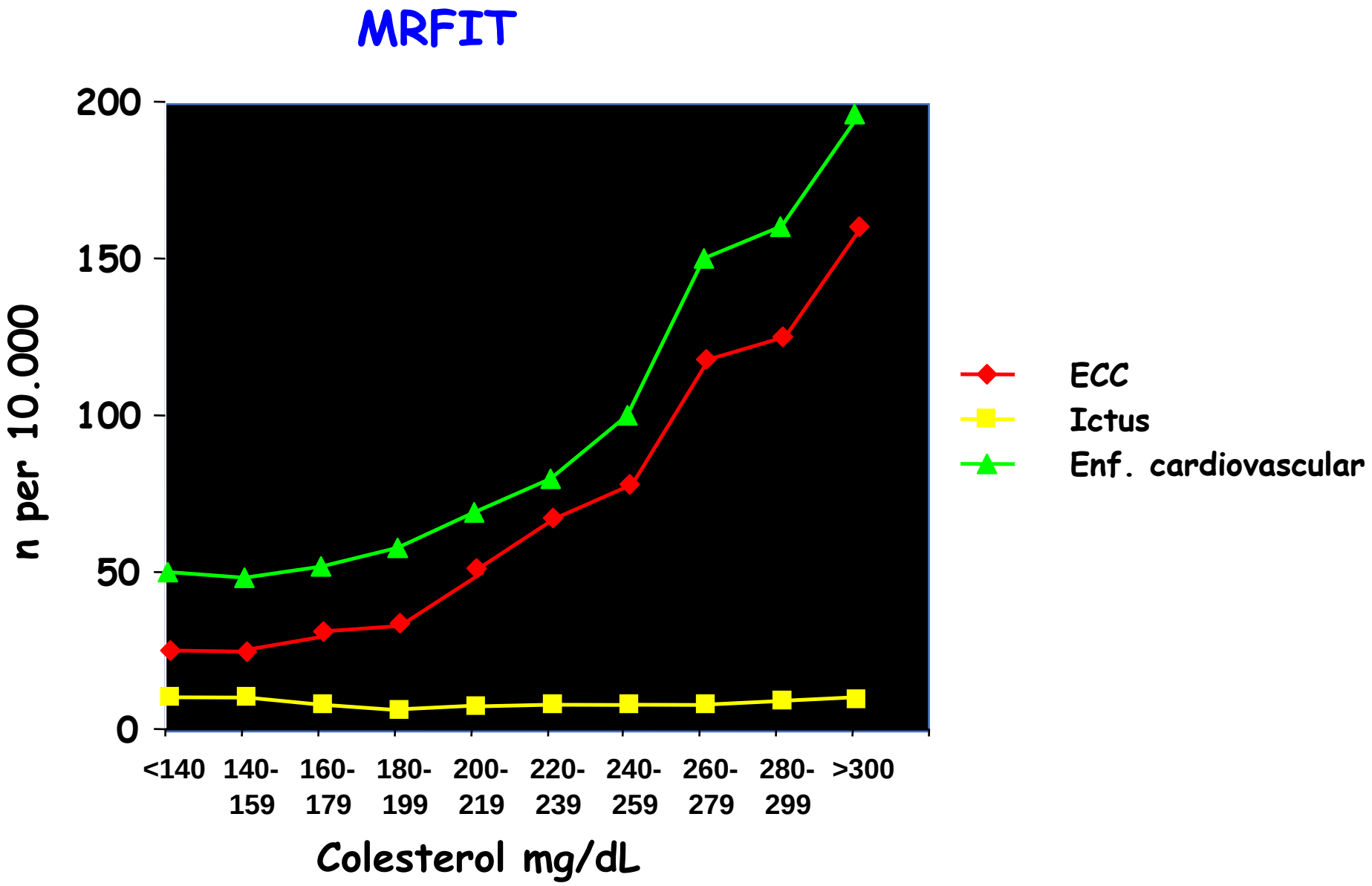


Enfermedad cardiovascular

Factores de riesgo



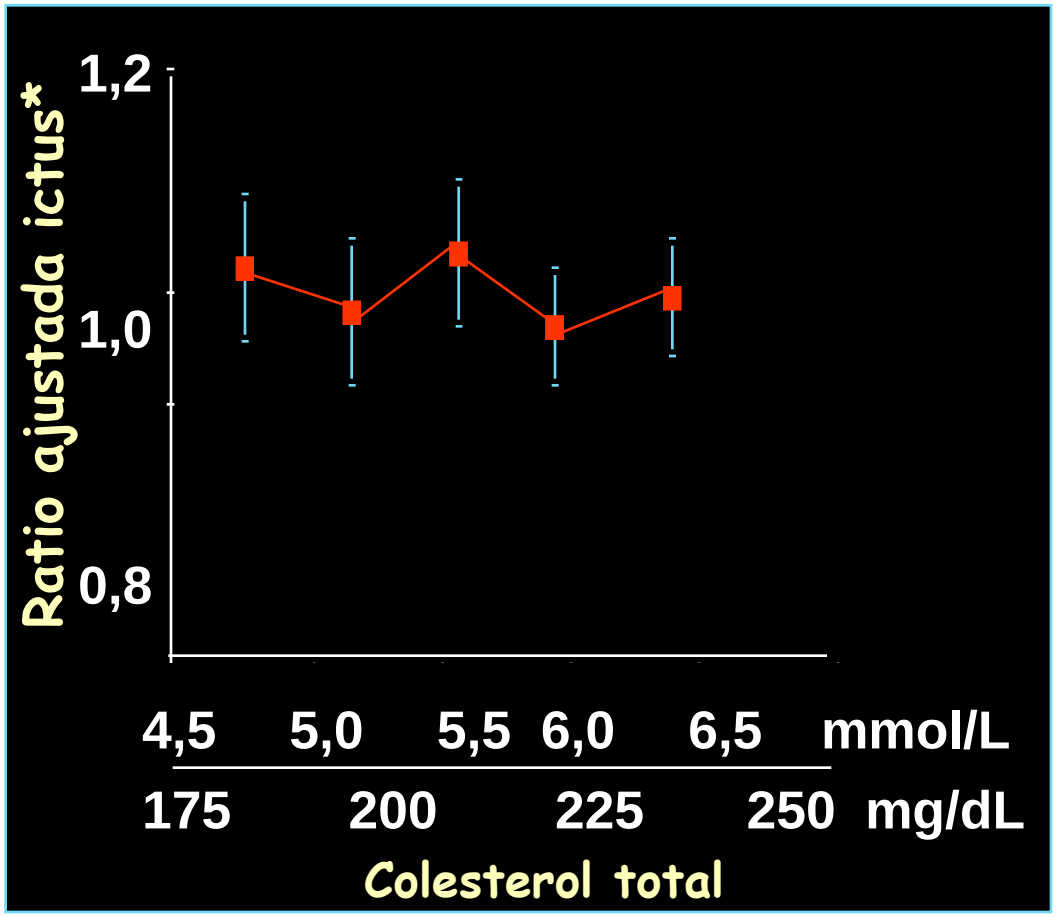
Relación entre colesterolemia y mortalidad a 6 años



Iso H, et al. N Eng J Med. 1989;320:904-10.

Asociación entre colesterolemia e ictus

Estudios observacionales



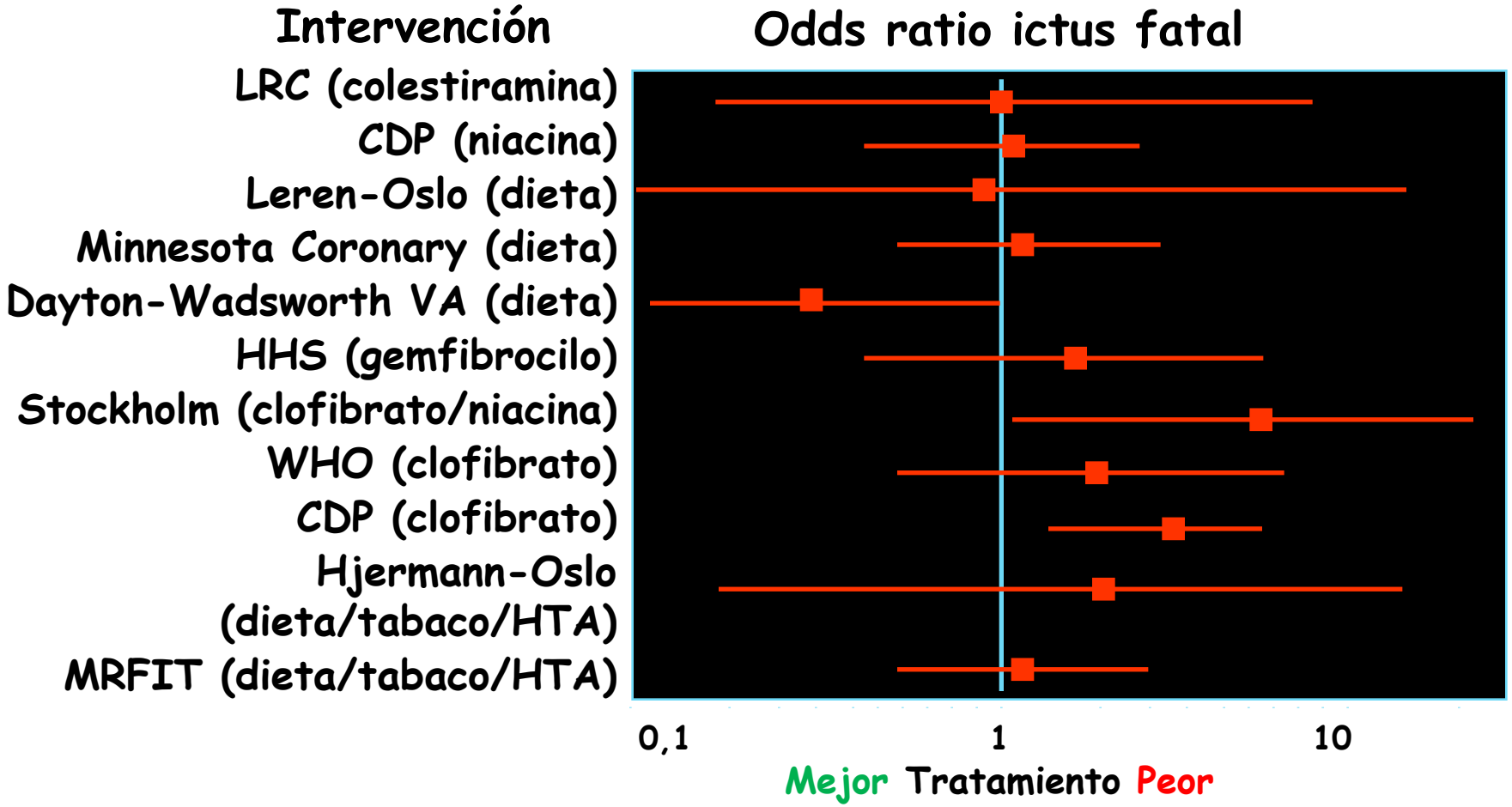
*Ajustado por estudio, edad, sexo, PAD, ECC y etnia.

- 45 cohortes prospectivas
- 450.000 individuos
- Seguimiento 16 años
- 13.387 ictus registrados

Adaptado del Prospective Studies Collaboration. Lancet. 1995;346:1647-53.

Reducción del colesterol y riesgo de ictus en varones

Estudios pre-estatinas



Atkins, et al. Ann Intern Med. 1993;119:136-45.

Reducción de ictus/AIT

Estudios con estatinas

Estudio	cLDL basal (mg/dL)	Reducción cLDL (%)	Reducción ictus/AIT (%)
4S	188	35	28 ($p<0,01$)
WOSCOPS	192	26	11 (p= NS)
CARE	139	28	32 ($p<0,05$)
LIPID	150	25	19 ($p<0,05$)
MIRACL	124	40	50 ($p<0,05$)

SPARCL

Atorvastatina vs placebo

- SPARCL comparó atorvastatina 80 mg vs placebo en 4731 pacientes > 18 años con ictus reciente (1-6 meses) sin ECC, con cLDL 100-190 mg/dl y un seguimiento de 4,9 años

- Terapia con estatina (cLDL 73 vs 129 mg/dl):
  - 16% RRR de ictus recurrente (NNT 46 pac/5 a.)
  - 35% RRR de episodios coronarios graves
  - 20% RRR de episodios CVs graves (NNT 29 pac/5 a.)
  - 66% incremento de ictus hemorrágico (2,3 vs 1,4%)

Amarenco P, et al. N Engl J Med. 2006;355:549-59.

SPARCL

¿Cuál es el verdadero efecto de la reducción intensa de cLDL?

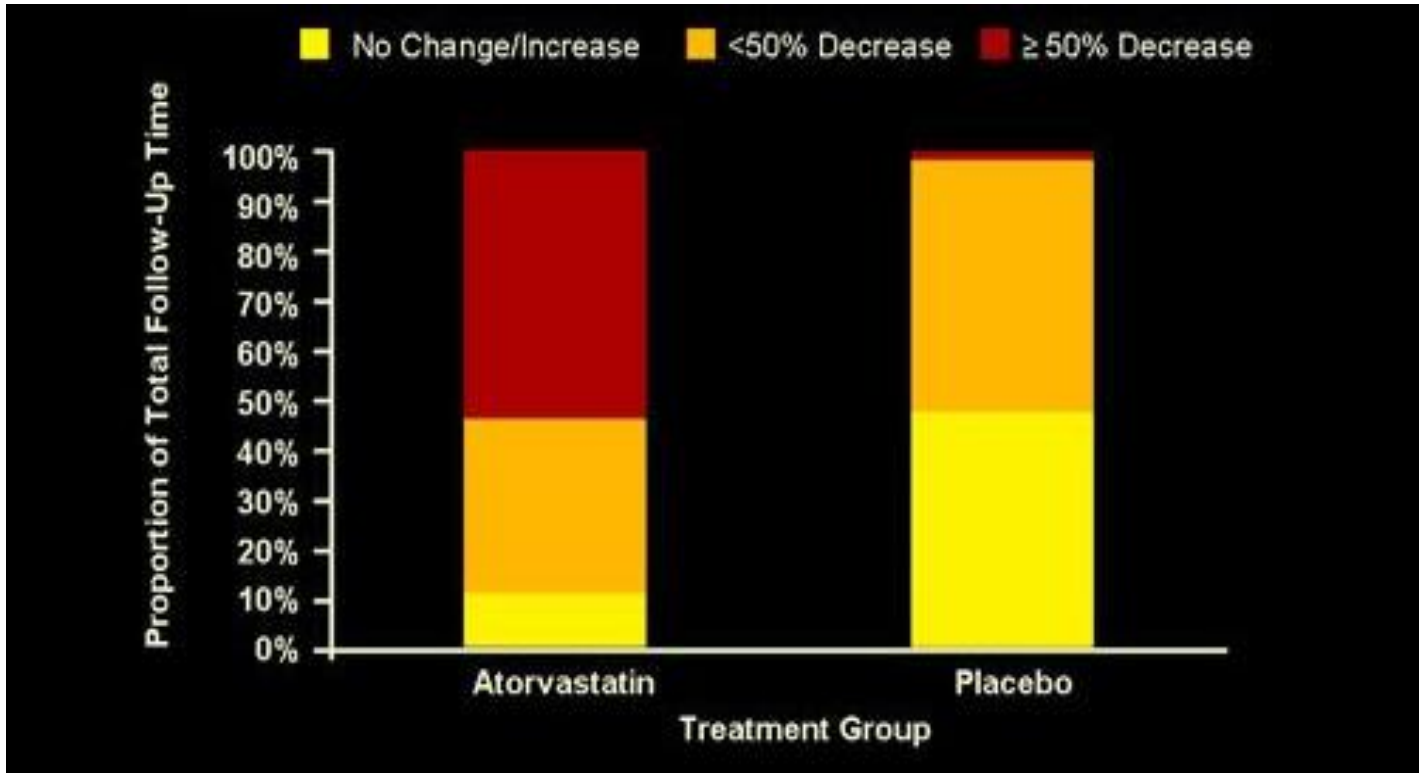
- El 25% de los pacientes del brazo placebo recibieron una estatina
- ¿Los números de SPARCL subestiman el verdadero efecto del tratamiento de la terapia intensiva con estatinas?
- ¿Subestiman estos números el mayor riesgo de hemorragia intracerebral por la terapia con estatinas?

SPARCL

Subanálisis por % reducción en cLDL

- Se realizaron 4 determinaciones seriadas por año
- Los pacientes se clasificaron según la reducción en cLDL

  - Sin cambios
  - Descenso < 50%
  - Descenso ≥ 50%



Amarenco P, et al. Stroke. 2007;38:3198-204.

Beneficios CVs de la intensa reducción en cLDL

Pacientes con reducción ≥ 50% vs aquellos sin cambios

- 31% RRR de ictus recurrente (cualquier subtipo)
- 30% RRR de ictus no fatal
- 33% RRR de ictus isquémicos
- 37% RRR episodios coronarios graves
- 48% RRR en cualquier revascularización
- No incremento de ictus hemorrágico (pero amplio IC)

Amarenco P, et al. Stroke. 2007;38:3198-204.

SPARCL

La reducción intensa de cLDL NO se asoció con un incremento del riesgo de HIC

	Hazard ratio (95% CI)	*P* Value
Male gender	2.21 (1.20, 4.09)	0.01
Age, 10 year increment	1.40 (1.08, 1.81)	0.01
Entry event = hemorrhagic stroke	8.38 (3.78, 18.56)	<0.001
LDL cholesterol (quartiles, atorvastatin group)	–	0.77
LDL cholesterol <52 mg/dL (1st quartile, 12 events)*	–	–
LDL cholesterol 52 to 65 mg/dL (2nd quartile, 18 events)	1.26 (0.60, 2.64)	0.54
LDL cholesterol 66 to 92 mg/dL (3rd quartile, 13 events)	0.97 (0.44, 2.17)	0.94
LDL cholesterol ≥ 93 mg/dL (4th quartile, 45 events)	1.37(0.63, 2.98)	0.43

Goldstein LB, et al. Neurology. 2008;70:2364-70.

Estatinas y riesgo de HIC en pacientes con ictus isquémico/AIT previo

Estratificado por intervalo de tiempo desde el episodio isquémico anterior

Time Interval Between Previous Ischemic Event Among ICH Cases and Controls						
	Controls n=153		ICH Cases n=51		aOR* (95% CI): Model 1*	faOR† (95% CI): Model 2†
≤1 y Since Previous Ischemic Event	n	%	n	%		
Nonuse of statins	46	30.1	21	41.2	1 (reference)	1 (reference)
Use of statins						
Use within 1 y (0–365 d)	107	69.9	30	58.8	0.57 (0.25–1.30)	0.45 (0.16–1.28)
Current use (0–7 d)	92	60.1	27	52.9	0.59 (0.26–1.38)	0.48 (0.17–1.40)
Past use (8–365 d)	15	9.8	3	5.9	0.38 (0.09–1.68)	0.31 (0.05–1.99)
	Controls n=731		ICH cases n=106		aOR* (95% CI): model 1*	faOR† (95% CI): model 2†
>1 y since previous ischemic event	n	%	n	%		
Nonuse of statins	197	27.0	31	29.3	1 (reference)	1 (reference)
Use of statins						
Use within 1 y (0–365 d)	534	73.1	75	70.8	0.86 (0.53–1.40)	1.05 (0.62–1.77)
Current use (0–7 d)	461	63.1	49	46.2	0.66 (0.40–1.10)	0.80 (0.46–1.38)
Past use (8–365 d)	73	10.0	26	24.5	2.23 (1.19–4.18)	2.80 (1.41–5.55)

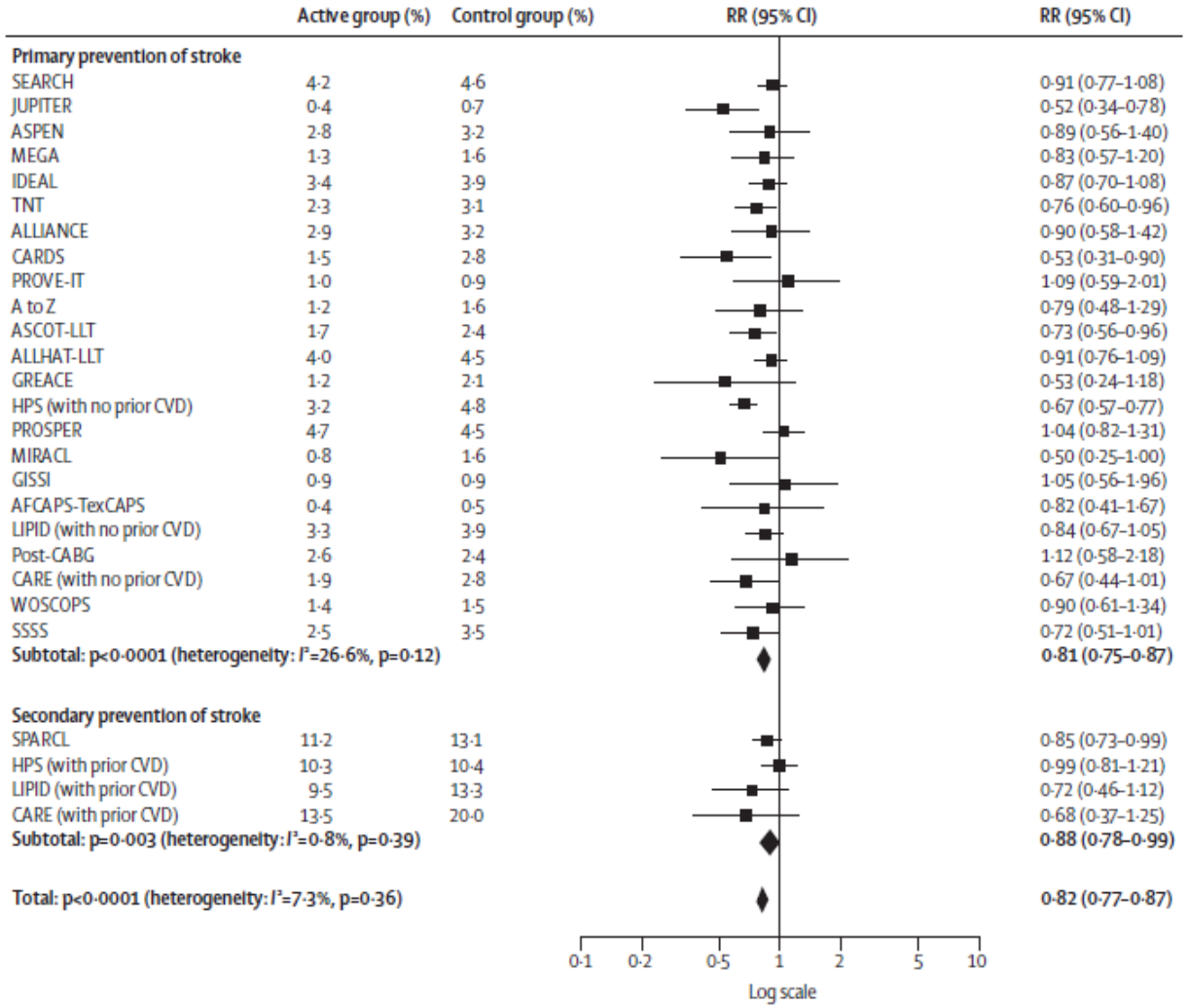
Estratificado por 30 días fatalidad de casos

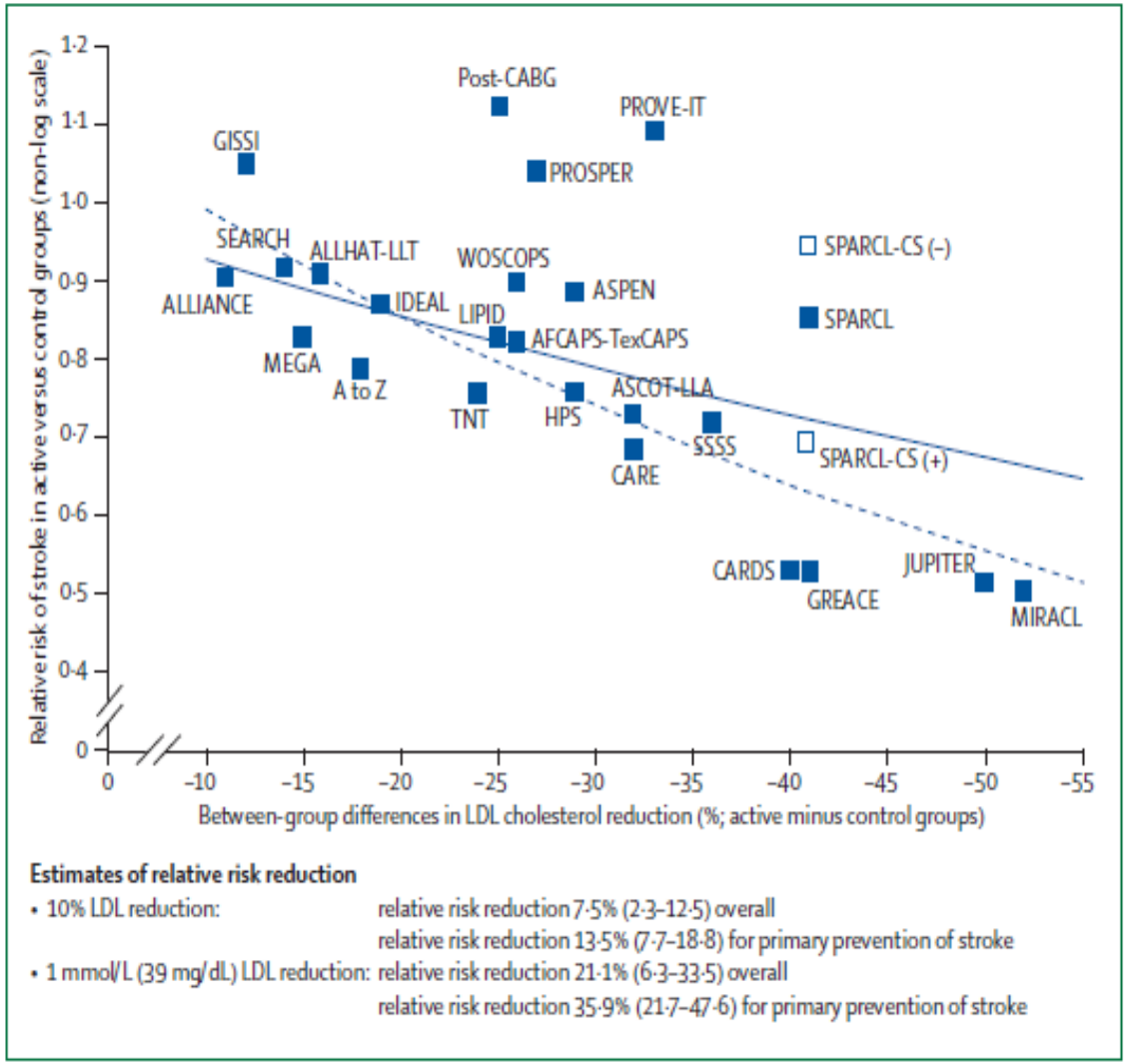
	Controls n=884		ICH Cases n=53		aOR* (95% CI): Model 1*	faOR† (95% CI): Model 2†
Fatal ICH	n	%	n	%		
Nonuse of statins	243	27.5	21	39.6	1 (reference)	1 (reference)
Use of statins						
Use within 1 y (0–365 d)	641	72.5	32	60.4	0.62 (0.33–1.17)	0.82 (0.41–1.64)
Current use (0–7 d)	553	62.6	24	45.3	0.55 (0.28–1.07)	0.75 (0.36–1.53)
Past use (8–365 d)	88	10.0	8	15.1	1.05 (0.42–2.63)	1.24 (0.45–3.42)
	Controls n=884		ICH cases n=104		aOR* (95% CI): model 1*	faOR† (95% CI): model 2†
Nonfatal ICH	n	%	n	%		
Nonuse of statins	243	27.5	31	36.5	1 (reference)	1 (reference)
Use of statins						
Use within 1 y (0–365 d)	641	72.5	54	63.5	0.70 (0.41–1.17)	0.90 (0.51–1.57)
Current use (0–7 d)	553	62.6	39	45.9	0.60 (0.35–1.03)	0.76 (0.42–1.37)
Past use (8–365 d)	88	10.0	15	17.7	1.31 (0.64–2.70)	1.64 (0.75–3.55)

Gaist D, et al. Stroke. 2017;48:3245-51.

Efecto de las estatinas en el ictus mortal y no mortal

Metanálisis

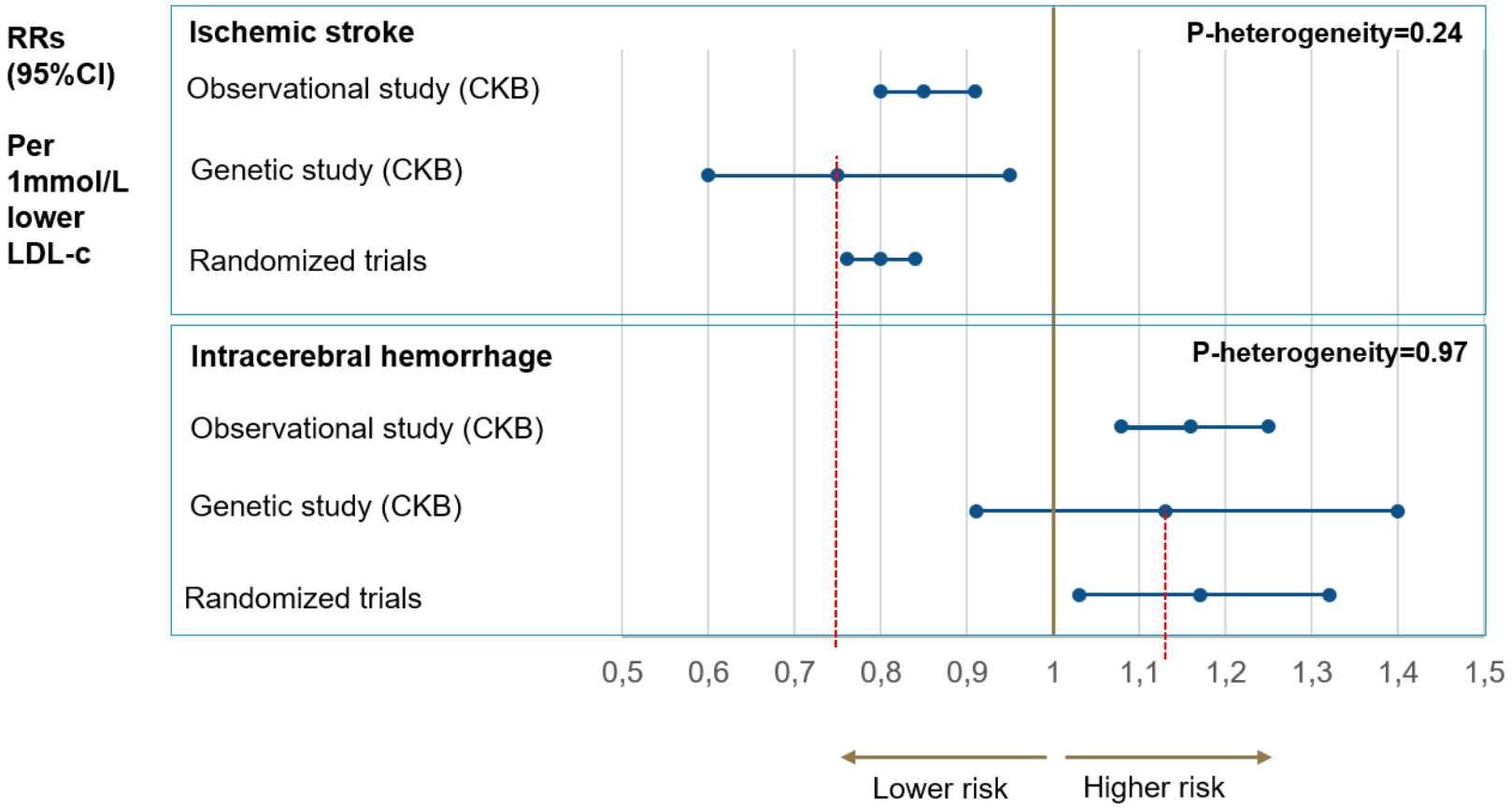




Amarenco P, et al. Lancet Neurol. 2009;8:453–63.

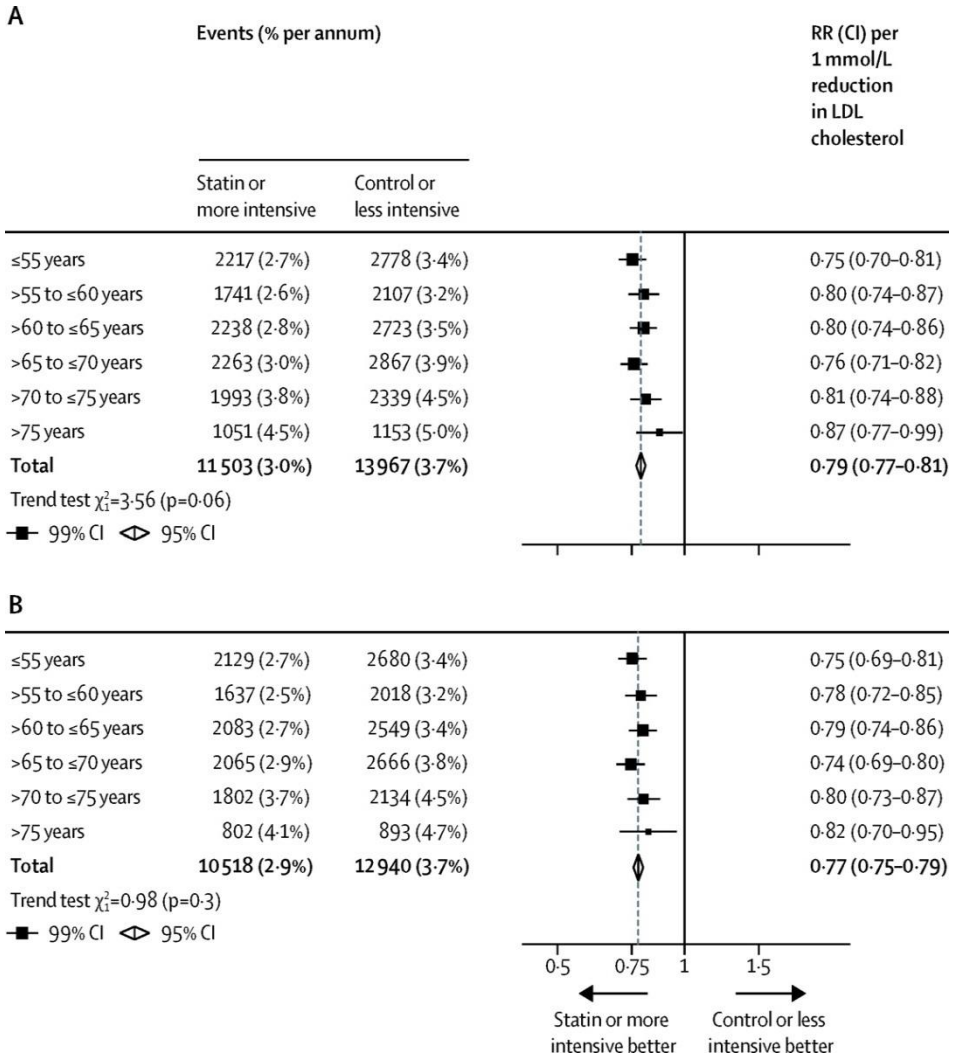
Asociación causal del cLDL con el AVC isquémico y la HIC

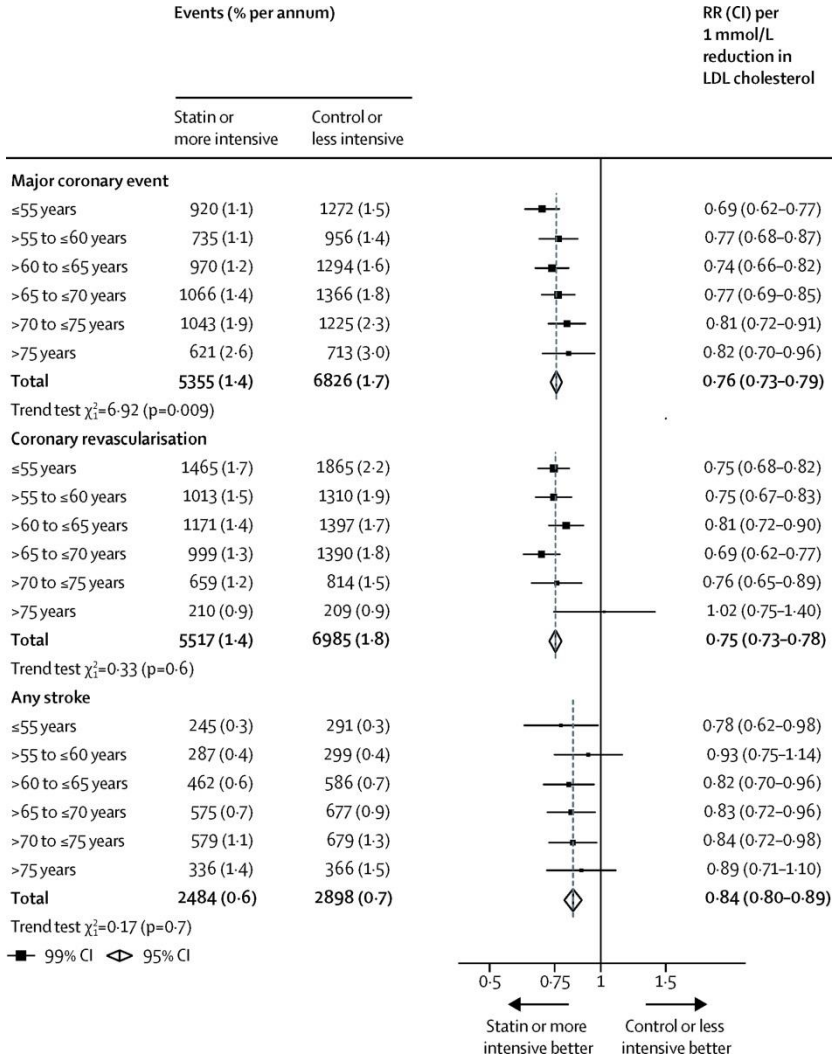
Observational study, genetic analyses and assessment of net effects of LDL-c lowering using data from the **China Kadoorie Biobank (CKB)** (n=512.891) (enrollment 2004-2008)



Sun L, et al. Nat Med. 2019;25:569-74.

Eficacia de las estatinas en población mayor





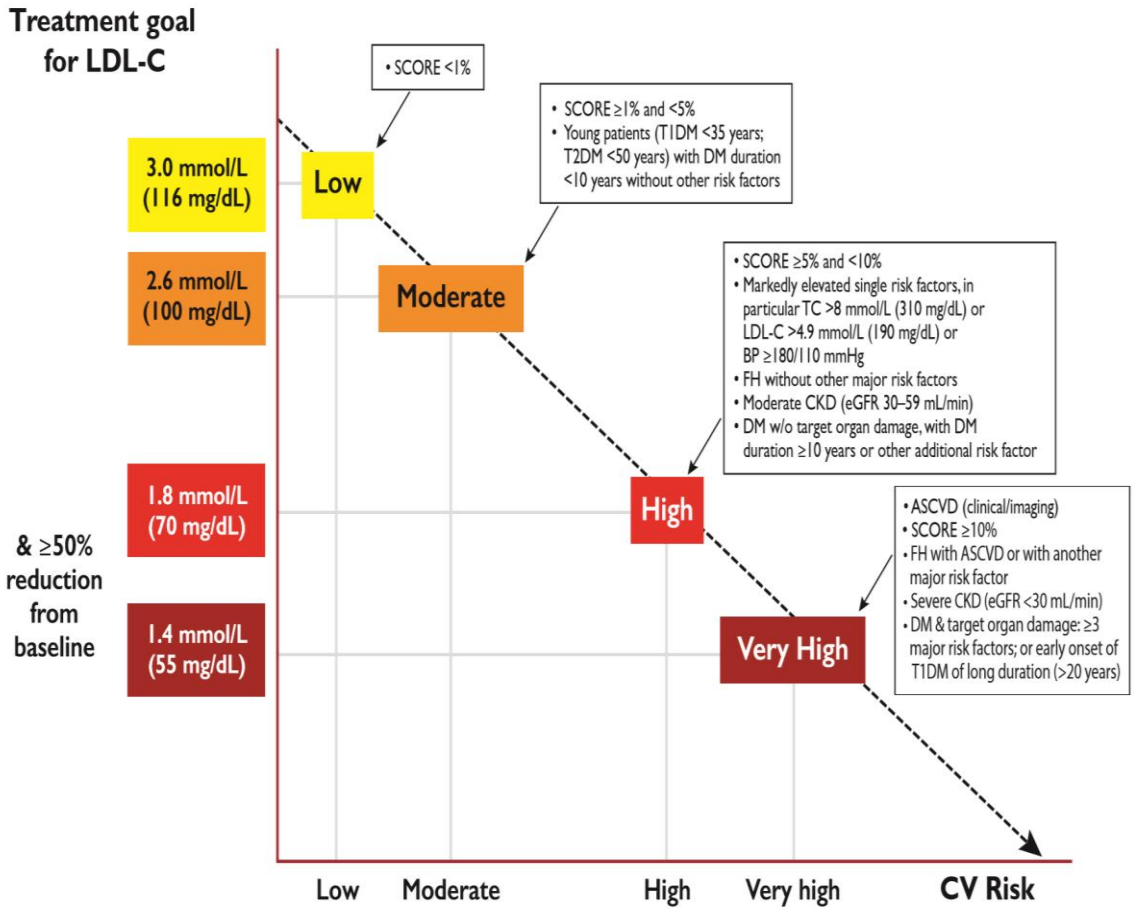
CTT'Collaboration. Lancet. 2019;393:407-15.

ESC European Society of Cardiology
European Heart Journal (2019) **00**, 1–78
doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES

Recommendations for lipid-lowering therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease events in patients with prior ischaemic stroke

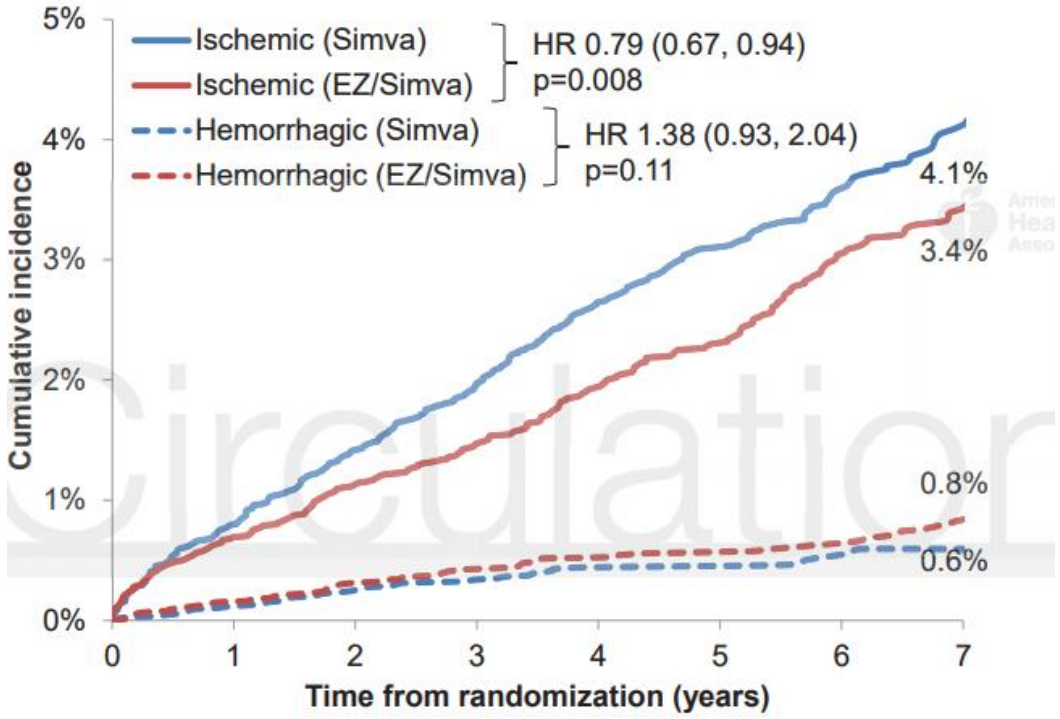
Recommendations	Class[a]	Level[b]
Patients with a history of ischaemic stroke or TIA are at very high-risk of ASCVD, particularly recurrent ischaemic stroke, so it is recommended that they receive intensive LDL-C-lowering therapy.[459,460]	I	A

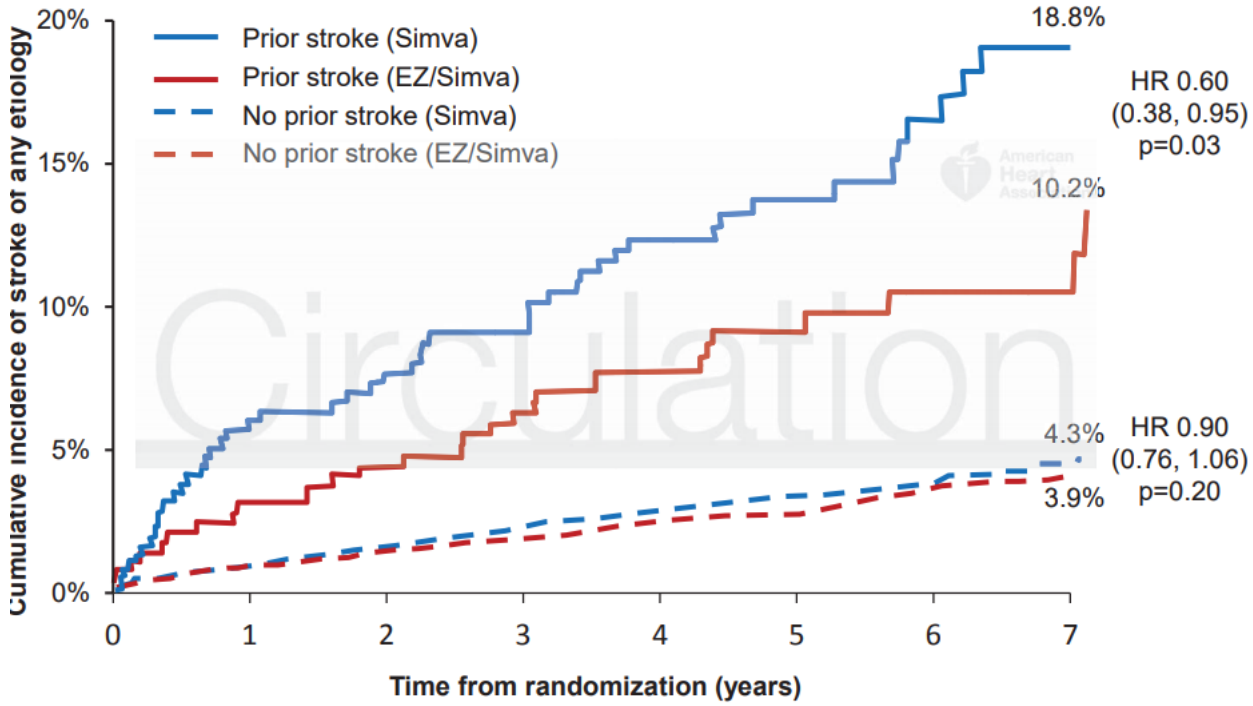


Mach F, et al. Eur Heart J. 2019 online.

Prevención del AVC con ezetimiba + estatina en pacientes con SCA

IMPROVE-IT Trial

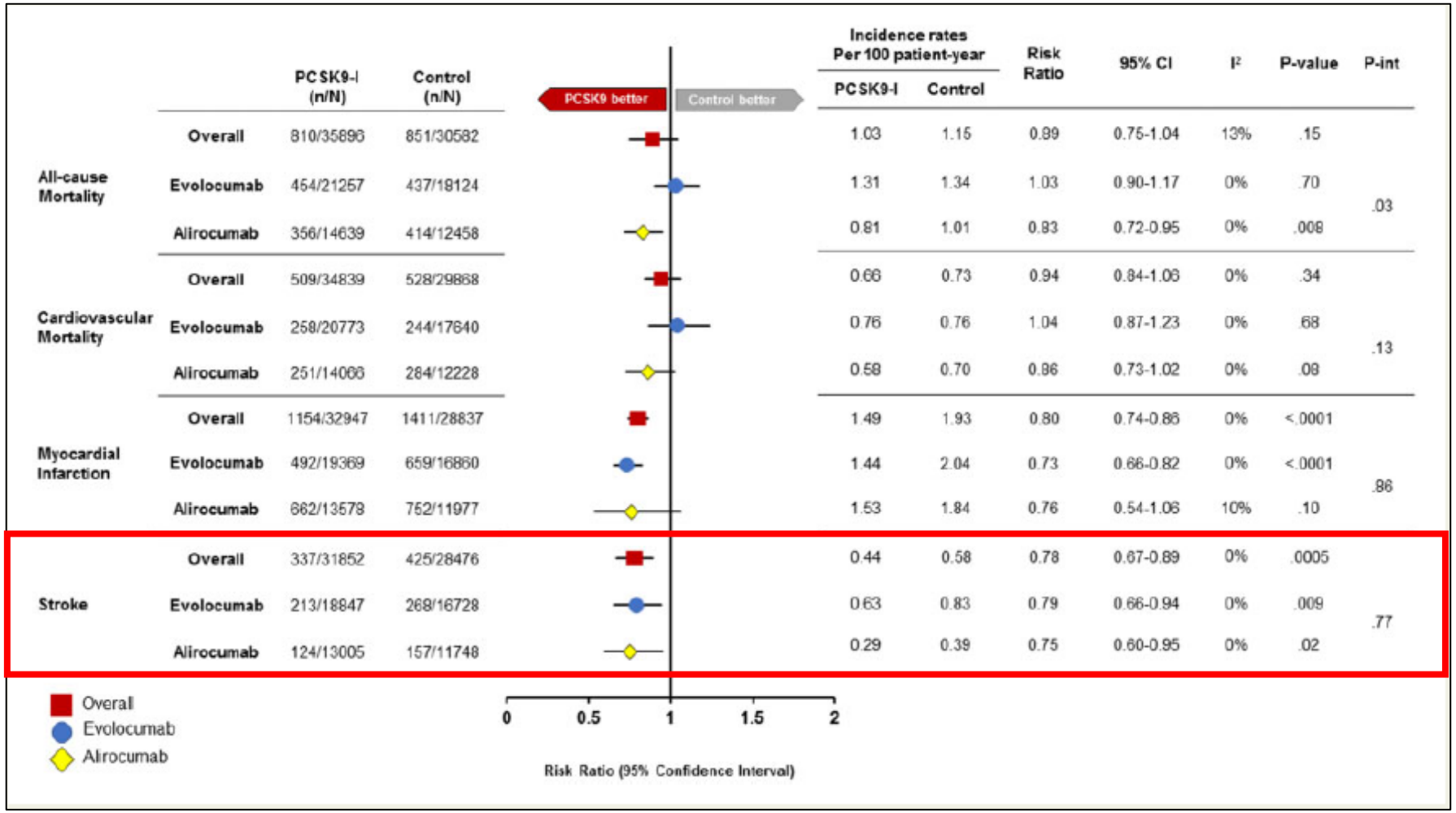




Bohula EA, et al. Circulation. 2017;136:2440-50.

Eficacia y seguridad de los iPCSK9

Revisión sistemática y metanálisis de los RCTs



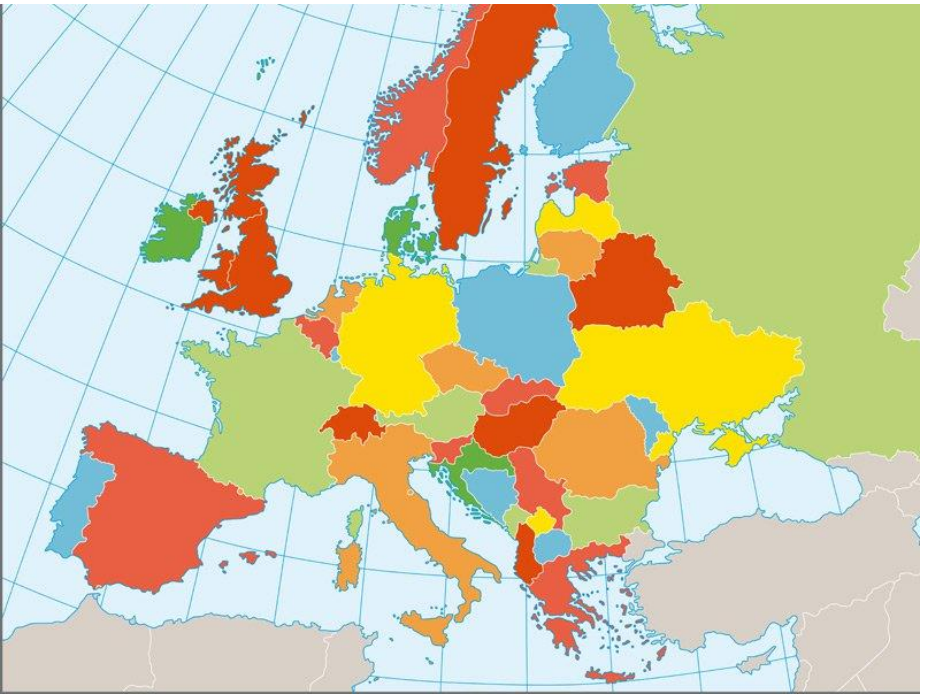
RCT:
iPCSK9: 35.896
Control: 30.582

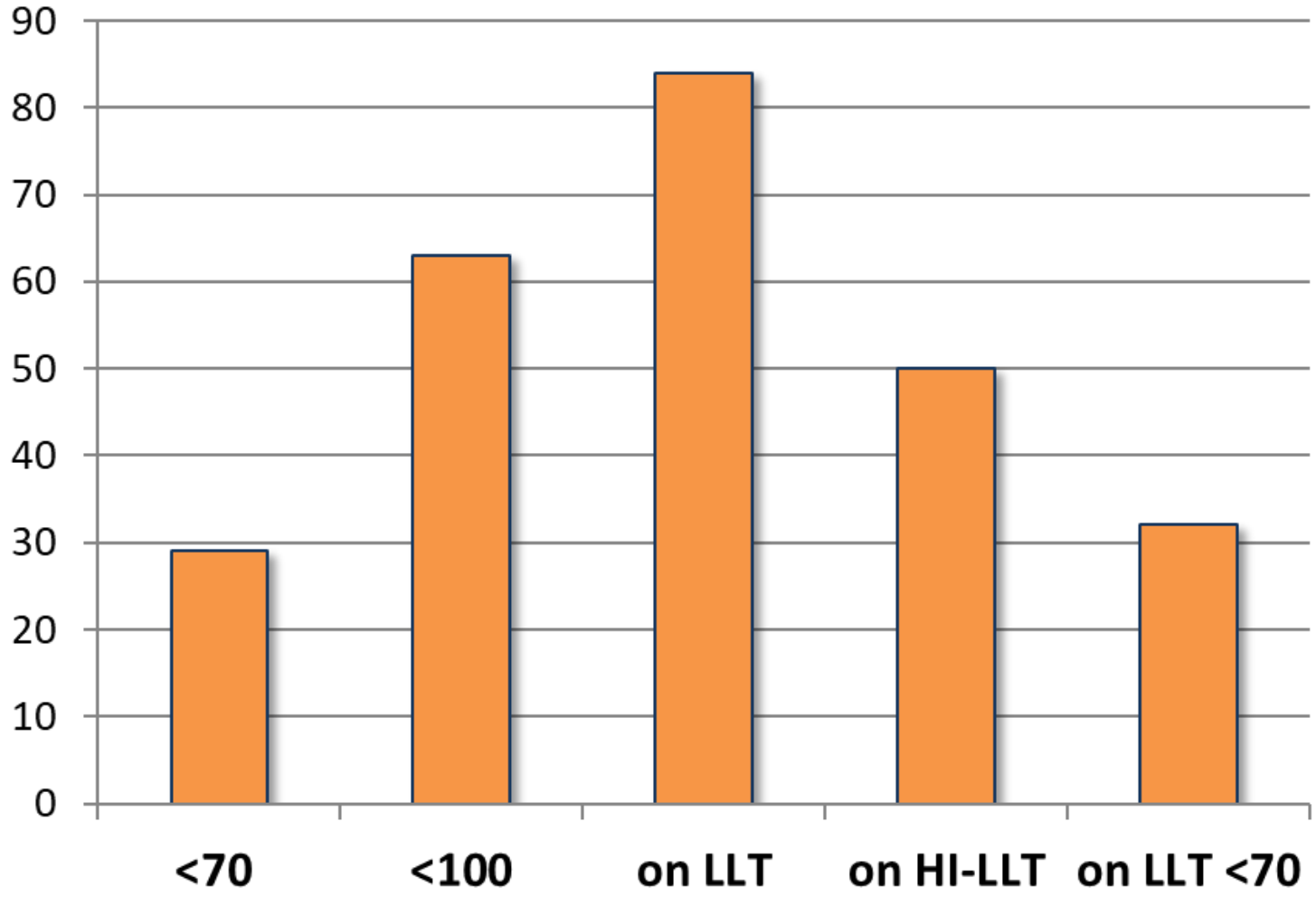
Guedeney P, et al. Eur Heart J. 2019 Jul 3. pii: ehz430. doi: 10.1093/eurheartj/ehz430.

Nuestro mayor desafío es lo que NO conseguimos

EUROASPIRE - V

27 países





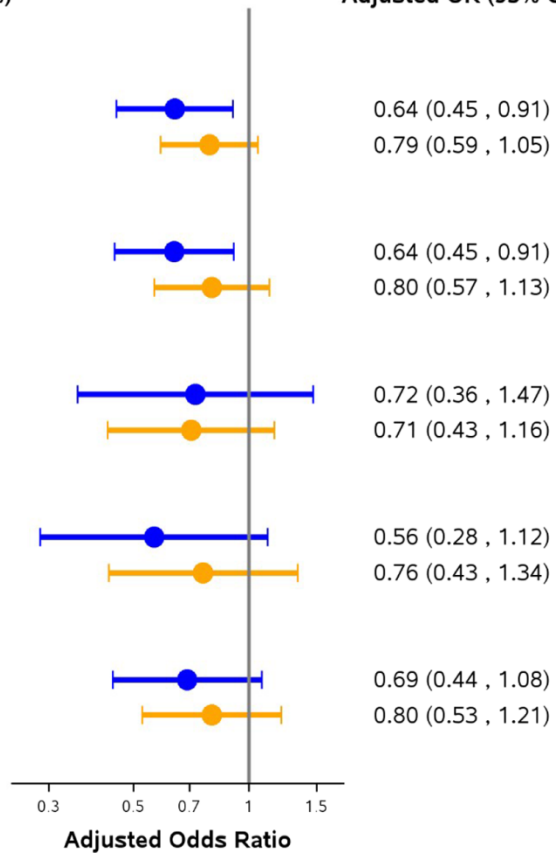
Kotseva K, et al. Eur J Prev Cardiol. 2019;26:824-35.

Estatinas en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Registro PALM

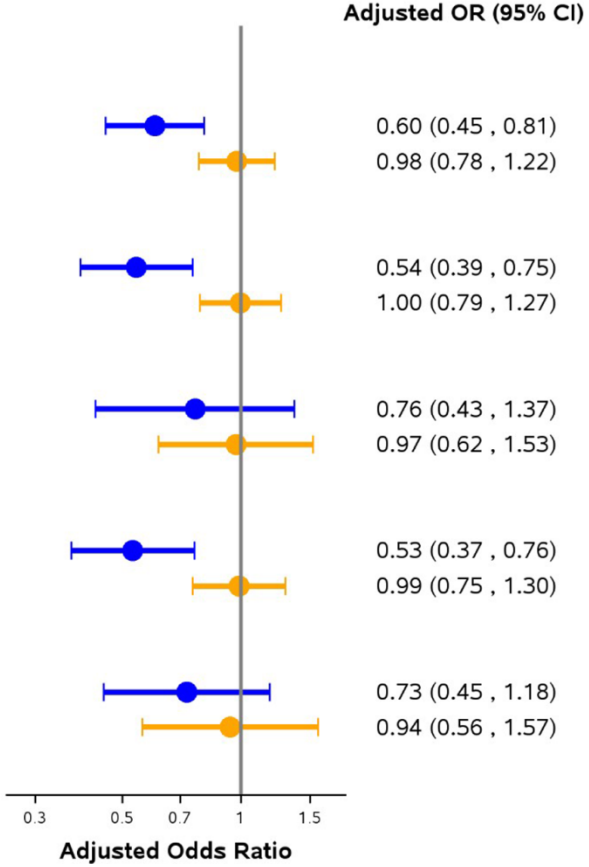
Cualquier estatina

Study Population	Any Statin Users / Total N (%)	Adjusted OR (95% CI)
Overall		
CeVD only	307 / 403 (76.2%)	0.64 (0.45 , 0.91)
Both CAD and CeVD	518 / 627 (82.6%)	0.79 (0.59 , 1.05)
CAD only (reference)	1898 / 2202 (86.2%)	
Age<=75 years		
CeVD only	226 / 293 (77.1%)	0.64 (0.45 , 0.91)
Both CAD and CeVD	334 / 395 (84.6%)	0.80 (0.57 , 1.13)
CAD only (reference)	1361 / 1557 (87.4%)	
Age>75 years		
CeVD only	81 / 110 (73.6%)	0.72 (0.36 , 1.47)
Both CAD and CeVD	184 / 232 (79.3%)	0.71 (0.43 , 1.16)
CAD only (reference)	536 / 643 (83.4%)	
LDL-C<100mg/dL		
CeVD only	203 / 228 (89.0%)	0.56 (0.28 , 1.12)
Both CAD and CeVD	358 / 387 (92.5%)	0.76 (0.43 , 1.34)
CAD only (reference)	1383 / 1469 (94.1%)	
LDL-C>=100mg/dL		
CeVD only	90 / 157 (57.3%)	0.69 (0.44 , 1.08)
Both CAD and CeVD	143 / 221 (64.7%)	0.80 (0.53 , 1.21)
CAD only (reference)	437 / 640 (68.3%)	



Intensidad estatina requerida

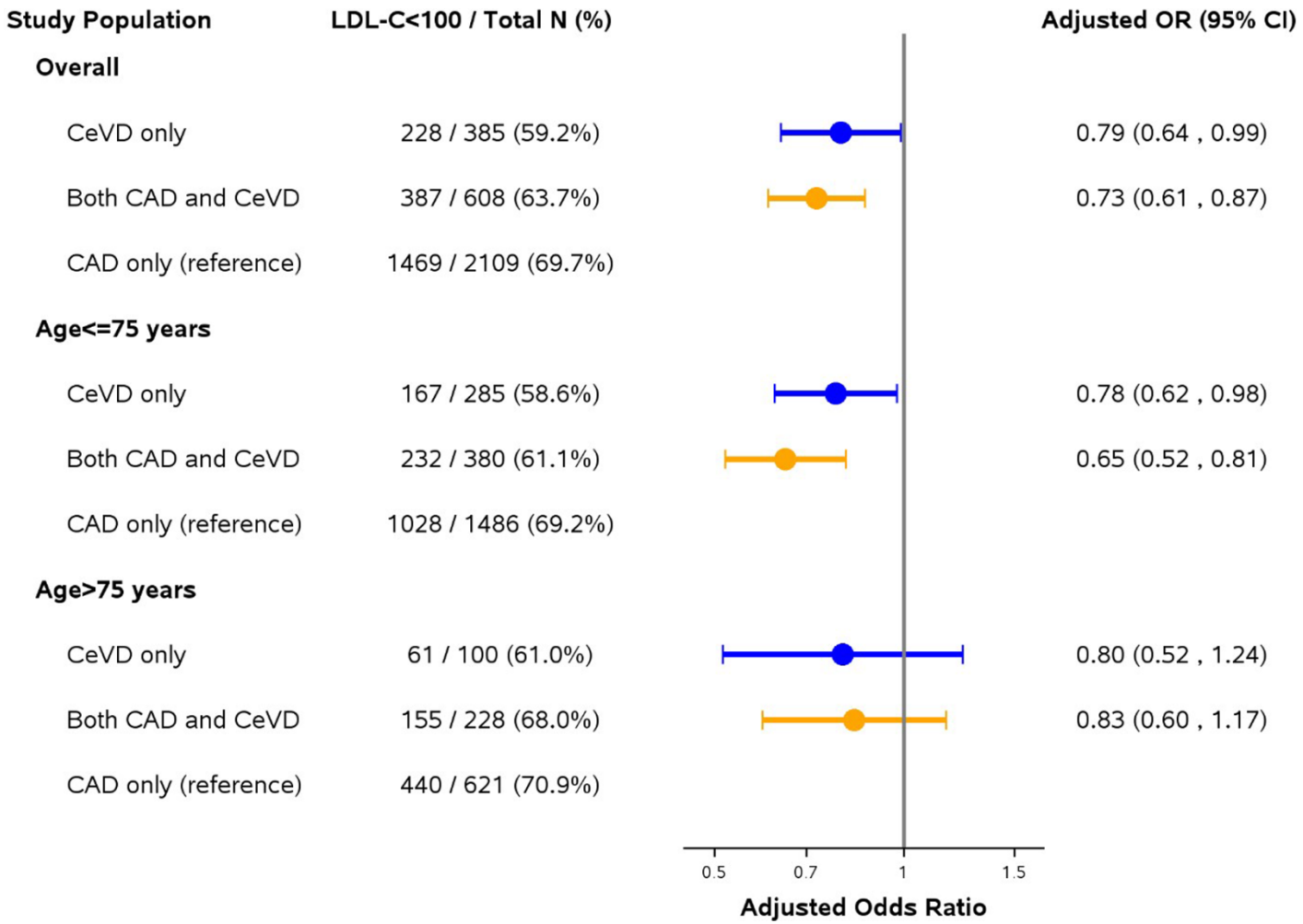
Study Population	Guideline-recommmended Statin Users / Total N (%)	Adjusted OR (95% CI)
Overall		
CeVD only	139 / 402 (34.6%)	0.60 (0.45 , 0.81)
Both CAD and CeVD	310 / 622 (49.8%)	0.98 (0.78 , 1.22)
CAD only (reference)	1099 / 2182 (50.4%)	
Age<=75 years		
CeVD only	67 / 292 (22.9%)	0.54 (0.39 , 0.75)
Both CAD and CeVD	141 / 391 (36.1%)	1.00 (0.79 , 1.27)
CAD only (reference)	622 / 1545 (40.3%)	
Age>75 years		
CeVD only	72 / 110 (65.5%)	0.76 (0.43 , 1.37)
Both CAD and CeVD	169 / 231 (73.2%)	0.97 (0.62 , 1.53)
CAD only (reference)	477 / 637 (74.9%)	
LDL-C<100mg/dL		
CeVD only	91 / 227 (40.1%)	0.53 (0.37 , 0.76)
Both CAD and CeVD	226 / 385 (58.7%)	0.99 (0.75 , 1.30)
CAD only (reference)	850 / 1454 (58.5%)	
LDL-C>=100mg/dL		
CeVD only	37 / 157 (23.6%)	0.73 (0.45 , 1.18)
Both CAD and CeVD	73 / 218 (33.5%)	0.94 (0.56 , 1.57)
CAD only (reference)	200 / 636 (31.4%)	



Xian Y, et al. J Am Heart Assoc. 2019;8:e013229.

cLDL <100 mg/dL en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

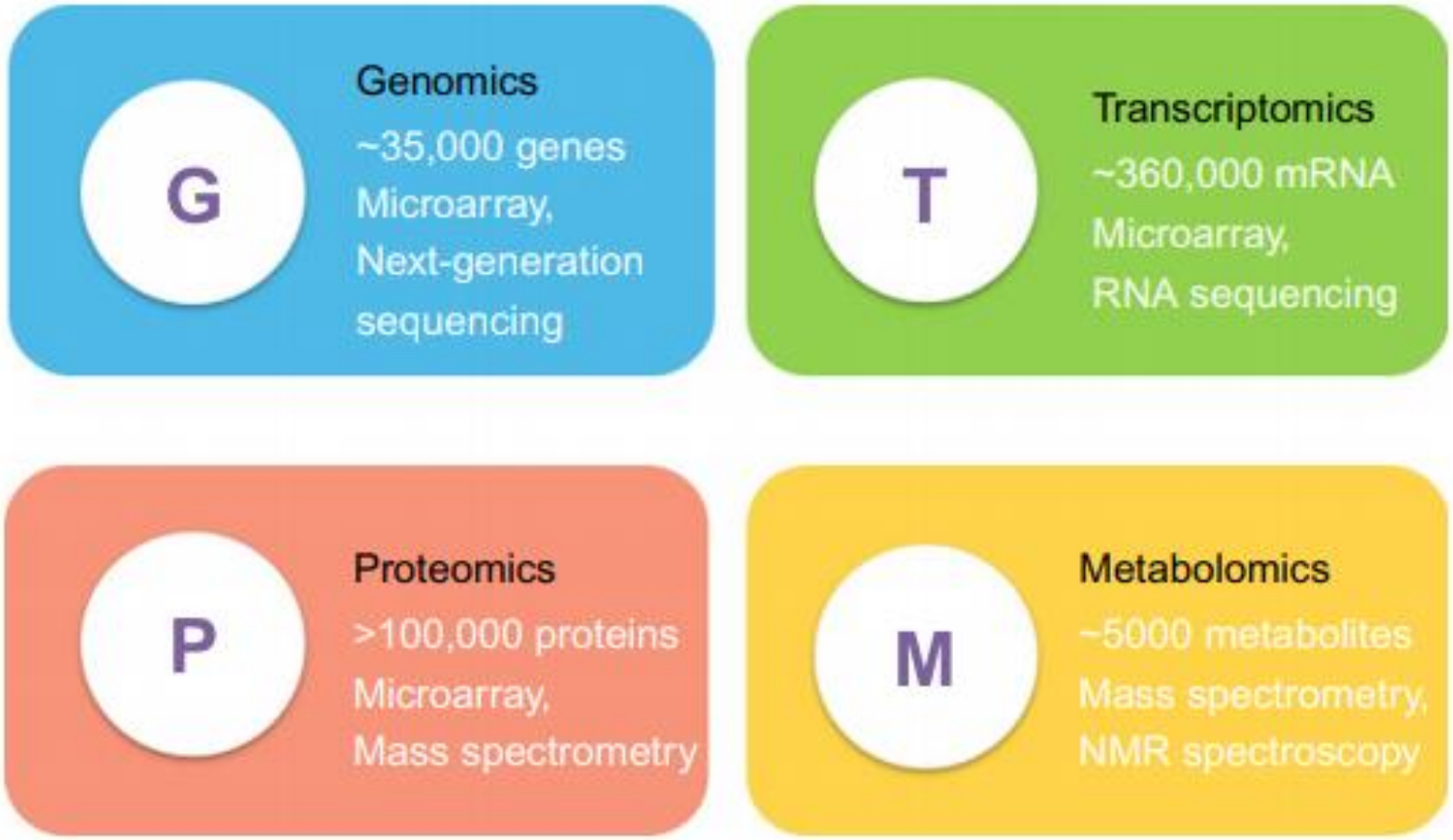
Registro PALM



Xian Y, et al. J Am Heart Assoc. 2019;8:e013229.

La era de las ÓMICAS

AVC isquémico



Au A. Adv Clin Chem. 2018;85:31-69.

29 de octubre

Día mundial del ictus



La prevención es vida