

10

Puntos Claves

**Atorvastatina en Dosis Altas
para Reducir el Riesgo
de Recurrencia de Eventos Cerebrovasculares**



Eventos trombóticos recurrentes

Los pacientes que presentan un accidente cerebrovascular (ACV) o un accidente isquémico transitorio (AIT) tienen mayor riesgo de presentar un nuevo evento trombótico, a pesar de las estrategias de prevención secundaria.

Las estatinas reducen el riesgo de ACV en los pacientes con enfermedad coronaria

Sin embargo, se desconocía si el tratamiento con estatinas disminuye el riesgo de recurrencia de ACV en los pacientes sin enfermedad cardiovascular. En un metanálisis reciente de estudios sobre estatinas con 90 000 pacientes, la reducción del riesgo de ACV se correlacionó con la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc).



Los efectos de las dosis altas de atorvastatina sobre el riesgo de recurrencia de ACV

En el estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*, 4731 pacientes con antecedente de ACV o AIT en los 6 meses previos, pero sin enfermedad coronaria conocida, fueron asignados a placebo o a 80 mg diarios de atorvastatina con el propósito de conocer las consecuencias de la intervención sobre la recurrencia de ACV (fatal y no fatal) u otros eventos trombóticos.

SPARCL: estudio prospectivo, aleatorizado y controlado con placebo

Se realizó en 205 centros médicos entre 1998 y 2001; los enfermos incluidos debían tener más de 18 años, haber presentado un ACV isquémico, un ACV hemorrágico o un AIT, entre 1 y 6 meses antes de la asignación aleatoria, y niveles de LDLc de 100 a 190 mg/dl.



Evolución asociada con la atorvastatina

La cohorte del SPARCL fue seguida durante una mediana de 4.9 años. El criterio principal de valoración fue la aparición de un nuevo ACV (fatal o no fatal).

La reducción absoluta del riesgo a los 5 años fue del 2.2% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0.2% a 4.2%). Luego de considerar los factores de ajuste establecidos de antemano, el tratamiento con atorvastatina se asoció con una reducción del riesgo relativo de ACV fatal o no fatal del 16% (*hazard ratio* [HR]: 0.84; IC 95%: 0.71 a 0.99; $p = 0.03$).^{1,2}

El efecto obedeció esencialmente a la disminución del riesgo ajustado del riesgo relativo de ACV fatal (43%).



Criterios secundarios de valoración

Los 7 criterios secundarios de valoración en el SPARCL fueron la aparición de ACV o de AIT, evento coronario grave, evento cardiovascular grave, evento coronario agudo, cualquier evento coronario, procedimiento de revascularización y cualquier evento cardiovascular.

Los pacientes tratados con atorvastatina presentaron reducciones significativas de los niveles de LDLc

Los valores basales de LDLc fueron similares en ambos grupos. Un mes después de la aleatorización, las cifras de LDLc se redujeron significativamente en el grupo de atorvastatina (-53%, $p < 0.001$). Los efectos beneficiosos de la atorvastatina se atribuyen a la reducción de las concentraciones de LDLc, pero no pueden descartarse otros efectos pleiotrópicos del fármaco.



La atorvastatina disminuyó de manera significativa el riesgo de eventos cardiovasculares graves

Además de la disminución del riesgo combinado de ACV y de AIT y aunque en el momento de la incorporación al estudio los pacientes no tenían enfermedad coronaria conocida, el tratamiento con atorvastatina redujo el riesgo de eventos cardiovasculares durante el seguimiento, incluido el riesgo de eventos coronarios y de procedimientos de revascularización. La reducción absoluta del riesgo fue del 3.5% (HR: 0.80; IC 95%: 0.69 a 0.92; $p = 0.002$).¹

Tratamiento con atorvastatina en dosis elevadas y número necesario de pacientes a tratar

Según los datos del SPARCL, 46 pacientes (IC 95%: 24 a 243) debieron ser tratados durante 5 años con dosis altas de atorvastatina para evitar un evento de ACV, 29 sujetos (IC 95%: 18 a 75) debieron ser tratados durante el mismo período para evitar un evento cardiovascular grave y 32 pacientes (IC 95%: 22 a 59) debieron ser tratados para evitar un procedimiento de revascularización.



¿Efecto cardiovascular de protección?

La reducción del riesgo de eventos cardiovasculares se observó aun cuando los pacientes no tenían enfermedad cardiovascular al ingreso al protocolo. El beneficio global en la reducción del riesgo de ACV fue significativo, a pesar del incremento del riesgo de ACV hemorrágico (ACVh) en el grupo de atorvastatina. Algunos estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre los niveles bajos de colesterol y el ACVh, pero se requieren más investigaciones para establecer conclusiones.

SPARCL: criterio principal de valoración

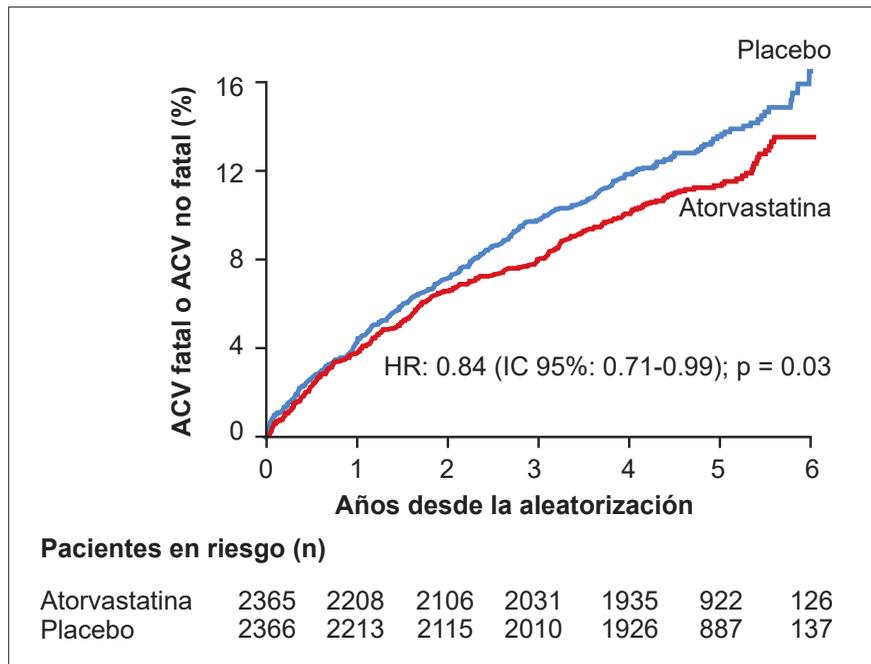


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para accidente cerebrovascular y para evento isquémico transitorio. Los resultados se expresan sobre la base de la intención de tratar y muestran la primera aparición del evento, ajustados por región geográfica, por tipo de evento, por tiempo desde la aparición del evento, por sexo y por edad.¹ ACV, accidente cerebrovascular; AIT, accidente isquémico transitorio; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

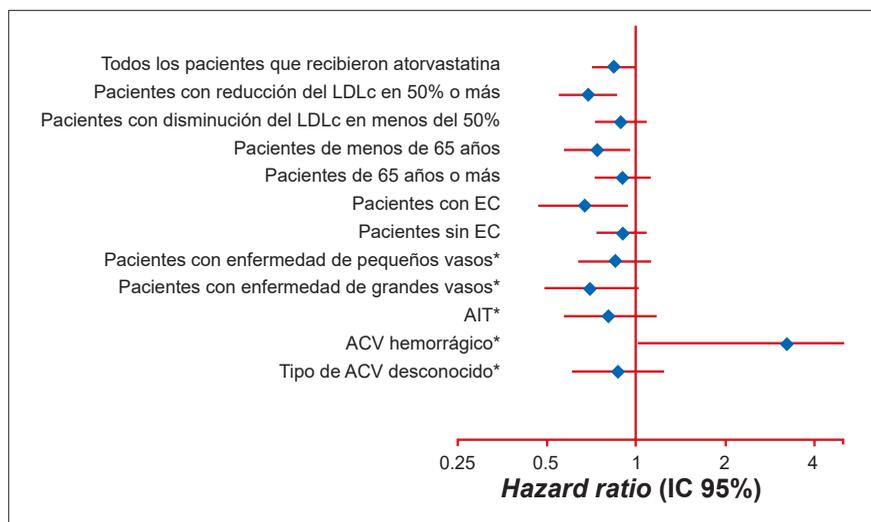


Figura 2. Criterio principal de valoración (ACV fatal o no fatal) según diferentes subgrupos de pacientes, que muestra los *hazard ratios* estimados con modelos de regresión de Cox.² *Tipo de evento al momento del reclutamiento. EC, estenosis carotídea; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; ACV, accidente cerebrovascular; AIT, accidente isquémico transitorio.



El tratamiento con 80 mg diarios de atorvastatina disminuye el riesgo de ACV, de eventos coronarios graves y de procedimientos de revascularización en pacientes con ACV o con AIT recientes, a pesar del pequeño incremento en la aparición de ACVh. Sin duda, existe un antes y un después en términos de la prevención del ACV luego de la publicación de los resultados del estudio SPARCL. La información en conjunto avala fuertemente el inicio del tratamiento con atorvastatina poco después de la presentación de los eventos.¹⁻³



Estimaciones del *hazard ratio* para las variables primarias y secundarias de eficacia

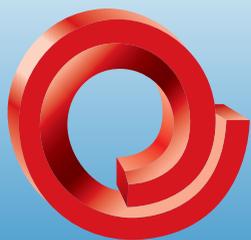
Variable de resultado*	Atorvastatina (n = 2365) n (%)	Placebo (n = 2366) n (%)	p ** (valor sin ajuste)	Modelo ajustado***	
				HR (IC 95%)	p
Criterios principales de valoración					
ACV fatal o ACV no fatal [§]	265 (11.2)	311 (13.1)	0.05	0.84 (0.71-0.99)	0.03
ACV no fatal	247 (10.4)	280 (11.8)	0.14	0.87 (0.73-1.03)	0.11
ACV fatal	24 (1.0)	41 (1.7)	0.04	0.57 (0.35-0.95)	0.03
Criterios secundarios de valoración					
ACV o AIT	375 (15.9)	476 (20.1)	< 0.001	0.77 (0.67-0.88)	< 0.001
AIT	153 (6.5)	208 (8.8)	0.004	0.74 (0.60-0.91)	0.004
Evento coronario serio [§]	81 (3.4)	120 (5.1)	0.006	0.65 (0.49-0.87)	0.003
Muerte por causa cardíaca	40 (1.7)	39 (1.6)	0.90	1.00 (0.64-1.56)	1.00
IM no fatal	43 (1.8)	82 (3.5)	0.001	0.51 (0.35-0.74)	< 0.001
RCP por paro cardíaco	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)	-	-	-
ECV serio	334 (14.1)	407 (17.2)	0.005	0.80 (0.69-0.92)	0.002
Evento coronario agudo	101 (4.3)	151 (6.4)	0.001	0.65 (0.50-0.84)	0.001
Cualquier evento coronario	123 (5.2)	204 (8.6)	< 0.001	0.58 (0.46-0.73)	< 0.001
Revascularización [¶]	94 (4.0)	163 (6.9)	< 0.001	0.55 (0.43-0.72)	< 0.001
Cualquier ECV	530 (22.4)	687 (29.0)	< 0.001	0.74 (0.66-0.83)	< 0.001
Muerte	216 (9.1)	211 (8.9)	0.77	1.00 (0.82-1.21)	0.98
Muerte por ECV	78 (3.3)	98 (4.1)	0.14	0.78 (0.58-1.06)	0.11
Muerte por cáncer	57 (2.4)	53 (2.2)	0.67	1.05 (0.72-1.53)	0.80
Muerte por infección	26 (1.1)	20 (0.8)	-	-	-
Muerte violenta	11 (0.5)	6 (0.3)	-	-	-
Otras causas	23 (1.0)	15 (0.6)	-	-	-
Muertes sin clasificar	21 (0.9)	19 (0.8)	-	-	-

HR, *hazard ratio*; ACV, accidente cerebrovascular; AIT, accidente isquémico transitorio; IM, infarto de miocardio; RCP, reanimación cardiopulmonar; ECV, evento cardiovascular; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

* Se cuenta solo el primer evento de cada paciente. ** Valor de p sin ajuste por la prueba del orden logarítmico. *** HR y valor de p del tratamiento, derivados del modelo de regresión de Cox, con ajuste por área geográfica, por evento de entrada, por tiempo desde el evento, por sexo y por edad. § El número de pacientes en los subgrupos de resultados no coincide con el número total porque algunos individuos tuvieron múltiples eventos o porque el resultado no pudo ser subclasificado. ¶ La revascularización incluye intervenciones coronarias, carotídeas y periféricas.

Referencias bibliográficas

1. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 355(6):549-559, 2006.
2. Huisa BN, Stemer AB, Zivin JA. Atorvastatin in stroke: a review of SPARCL and subgroup analysis. *Vasc Health Risk Manag* 6:229-236, 2010.
3. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, López-Chozas JM. Statins in the secondary prevention of stroke: new evidence from the SPARCL study. *Clin Investig Arterioscler* 28(4):202-208, 2016.



Ampliar[®]

atorvastatin 10 / 20 / 40 mg

La estatina superior

Calidad farmacéutica avalada
por LABORATORIOS CASASCO.



Buenas Prácticas de Fabricación y Control.



Calidad de la droga.



Envase que preserva la estabilidad del principio activo.



Efectividad demostrada.



10 mg: 30 y 60 comprimidos recubiertos.
20 mg: 30 y 60 comprimidos recubiertos.
40 mg: 30 comprimidos recubiertos.



CASASCO

www.casasco.com.ar