



Estatinas e ictus

Dr. Chih Hao Chen Ku, FACE

Servicio de Endocrinología, Hospital San Juan de Dios

Departamento de Farmacología y Toxicología Clínica, Universidad de Costa Rica

EndoDrChen.com

Agenda

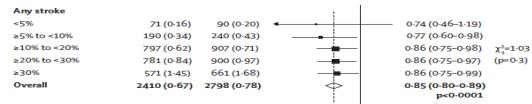
- Son efectivas las estatinas en prevención primaria de ictus?
- Son efectivas en prevención secundaria de ictus?
- Cuándo se debe iniciar?
- Qué impacto tiene si el paciente se va someter a revascularización?
- Qué dicen las guías?
- Cómo seleccionar la estatina?
- Manejo de eventos adversos

Prevención primaria

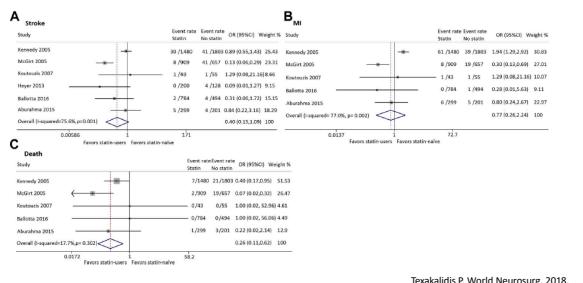
Introducción

- No existen estudios aleatorizados controlados directamente para evaluar el impacto de estatinas en riesgo de ictus
- El desenlace de ictus siempre ha sido un componente del desenlace primario compuesto, usualmente muerte CV, IAM no fatal e ictus no fatal y algún componente de revascularización
- No hay que dejar de lado el GRAN impacto que tiene el control óptimo de HTA y otros factores de riesgo

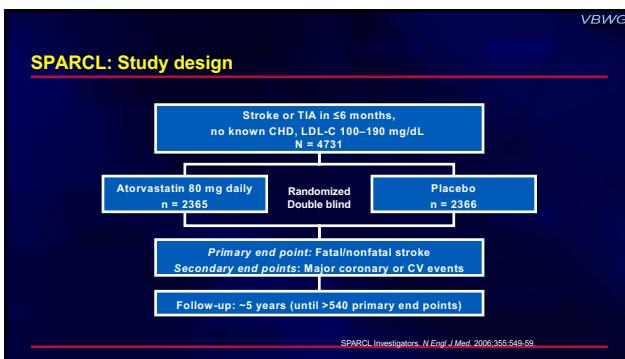
Metanálisis CTT: resultados en ictus



Uso estatinas pre endarterectomía



Prevención secundaria



SPARCL: Baseline characteristics

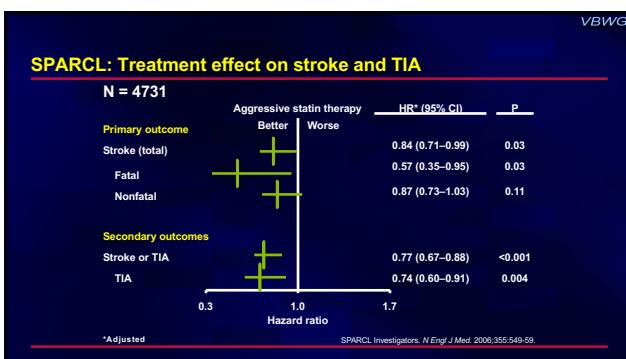
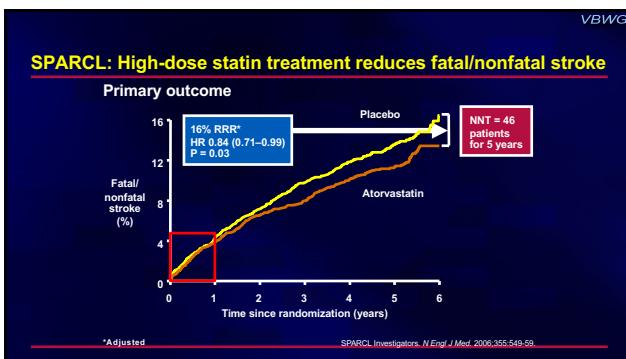
	Atorvastatin n = 2365	Placebo n = 2366
Male (%)	60	59
Age (years)	63	63
Systolic BP (mm Hg)	139	138
Lipid profile (mg/dL)		
LDL-C	133	134
HDL-C	50	50
Triglycerides	144	143
Risk factors (%)		
Hypertension	62	61
Diabetes	17	17
Current smoker	19	19
Former smoker	41	39

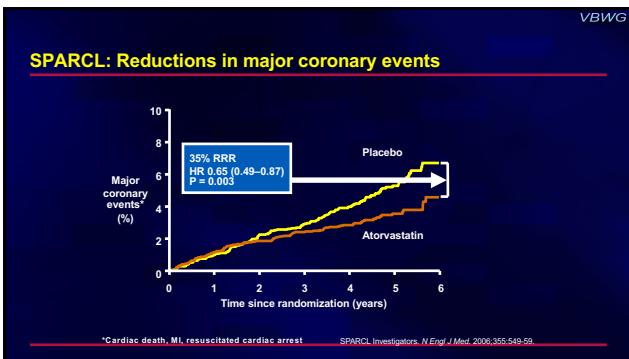
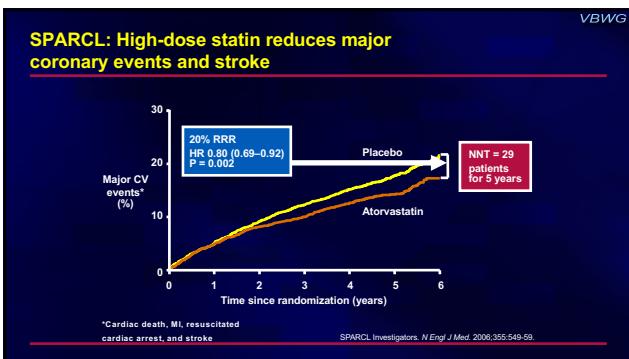
SPARCL Investigators. *N Engl J Med.* 2008;355:549-59.

VBWG

SPARCL: Entry events				
	N = 4731			
	Atorvastatin		Placebo	
Entry event*	n	(%)	n	(%)
Stroke	1655	(70)	1613	(68)
Ischemic	1595	(67)	1559	(66)
Hemorrhagic	45	(2)	48	(2)
Other type or not determined	15	(0.6)	6	(0.3)
TIA	708	(30)	752	(32)
Unknown	2	(0.1)	1	(<0.1)

*Ischemic stroke or TIA in >97% of patients SPARCL Investigators. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.





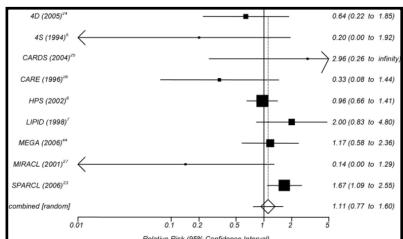
SPARCL: Adverse events

N = 4731

	Atorvastatin n (%)	Placebo n (%)
Musculoskeletal AE		
Myalgia	129 (5.5)	141 (6.0)
Myopathy	7 (0.3)	7 (0.3)
Rhabdomyolysis	2 (0.1)	3 (0.1)
ALT or AST >3x ULN	51 (2.2)	11 (0.5)
Creatine kinase >10x ULN	2 (0.1)	0

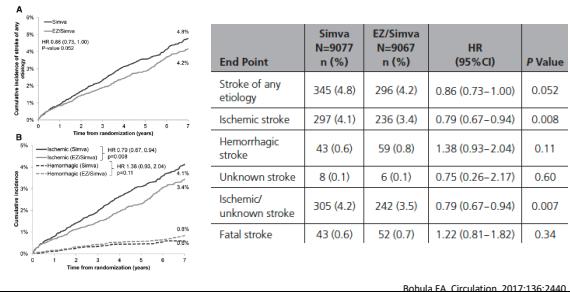
SPARCL Investigators. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.

Estatinas y AVC hemorrágico

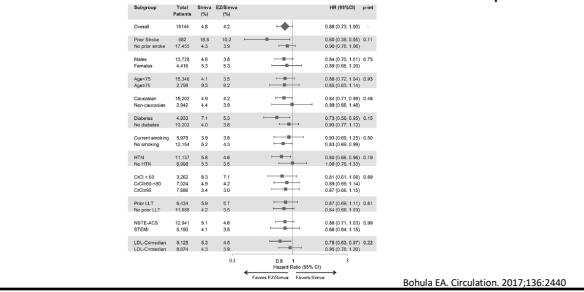


Henney NN. Ann Pharmacother. 2007;41(12):1937-1945

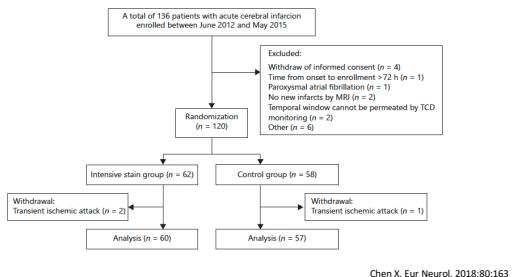
Ezetimibe + estatina



Ezetimibe + estatina vs estatina monoterapia



Estatinas y microémbolos

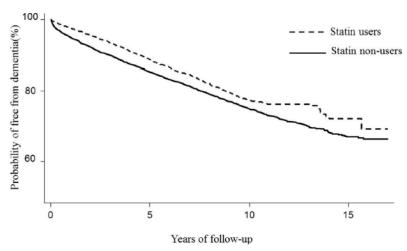


Estatinas y microémbolos

Variables	Intensive statin ($n = 60$)	Control ($n = 57$)	p value
Day 1			
Positive microemboli, n (%)*	35 (58.3)	30 (52.6)	0.342
Number of microemboli, median (range)**	1.7 (0–30)	2.0 (0–35)	0.368
Number of microemboli in positive patients, median (range)*	12 (1–30)	14 (1–35)	0.428
Day 3			
Positive microemboli, n (%)*	9 (15.0)	16 (28.1)	0.002
Number of microemboli, median (range)**	0 (0–11)	1.0 (0–24)	0.004
Number of microemboli in positive patients, median (range)*	3.0 (1–11)	7.0 (1–24)	0.007
Day 7			
Positive microemboli, n (%)*	6 (10.0)	10 (17.5)	0.005
Number of microemboli, median (range)**	0 (0–5)	1.0 (0–12)	0.002
Number of microemboli in positive patients, median (range)*	2.0 (1–5)	4.0 (1–12)	0.003

Chen X. Eur Neurol. 2018;80:163

Estatinas y demencia en pacientes post ictus



Pan ML. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;1:7

Estatinas y demencia post ictus

	No. of events	Person-years	Incidence rate*	Poisson score-matched	
				Crude HR(95% CI)	Adjusted† HR(95% CI)
Statin use	1128	37,537	30.1	1 (Reference)	1 (Reference)
Yes	767	30,730	25.3	0.82 (0.75-0.89)	0.81 (0.73-0.89)
Type of statin					
None	1128	37,537	30.1	1 (Reference)	1 (Reference)
Rosuvastatin	63	4098	15.4	0.49 (0.42-0.56)	0.53 (0.41-0.60)
Atorvastatin	281	11,573	24.3	27.1 (6.8-88)	78.1 (6.8-89)
Fluvastatin	30	3220	9.3	20.0 (1.0-40)	76.0 (1.0-95)
Simvastatin	151	5816	26.0	81.3 (30-99)	82.6 (9-98)
Pravastatin	73	2356	31.0	99.7 (78-125)	86.6 (6.8-109)
Loprinastatin	119	3260	35.5	1.00 (0.90-1.10)	1.00 (0.90-1.10)
Poverty of statin					
None	1128	37,537	30.1	1 (Reference)	1 (Reference)
High	583	26,316	22.1	0.77 (0.5-80)	0.72 (0.5-80)
Low	184	3988	46.1	1.43 (1.2-21.67)	1.21 (1.0-1.42)
Solvability of statin					
None	1128	37,537	30.1	1 (Reference)	1 (Reference)
Lipophilic	697	26,718	24.3	29.1 (22-87)	78.7 (7.1-86)
Hydrophilic	70	3586	44.1	1.26 (0.9-1.61)	1.21 (0.9-1.55)
Duration of statin use					
None	1128	37,537	30.1	1 (Reference)	1 (Reference)
< 1 year	477	10,446	45.7	1.40 (1.25-1.56)	1.25 (1.12-1.39)
1-3 years	195	7704	25.3	8.1 (7.0-95)	78.6 (7.1-91)
> 3 years	55	12,337	7.8	26.2 (21-02)	28 (23-35)

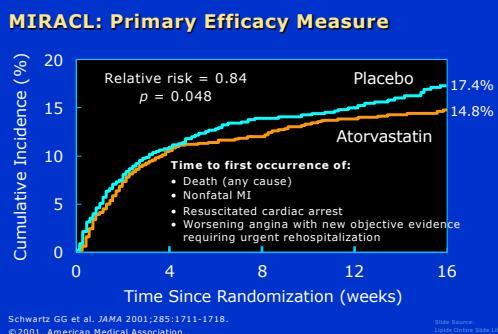
Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

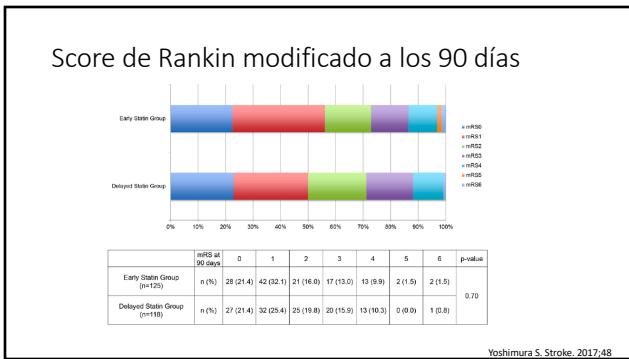
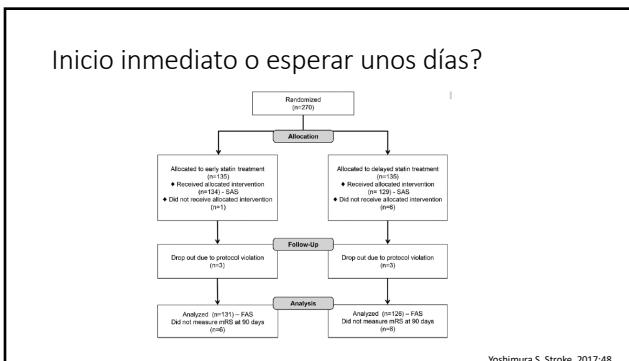
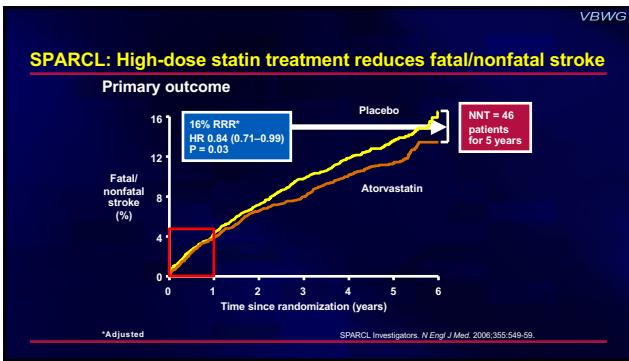
*Adjusted for age, sex, socioeconomic status, comorbidity, and medication.

†Per 10³ person-years.

Pan ML. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;1-7

Por lo tanto, de dónde se origina el concepto de intervenir con estatinas en el agudo? Hay alguna evidencia en ictus?





Estatinas inmediato o esperar unos días

Secondary Outcomes	Early Statin Group (n=131)	Delayed Statin Group (n=126)	P Values
Change in NIHSS from baseline through seventh day, median (IQR)	-1 (-2 to 0)	-1 (-2 to 0)	0.40
Change in LDL-C from baseline through the last day or discharge, mean (SD), (mg/dL, mean (SD))	-1.88 (0.79); [-45.0 (20.0)]	-1.32 (0.76); [-51.0 (29.2)]	0.001
Acute myocardial infarction, n (%)	0 (0)	1 (0.8)	0.49
Unstable angina, n (%)	0 (0)	0 (0)	1
New acute ischemic stroke, n (%)	9 (6.9)	5 (4.0)	0.41
Nontraumatic cerebral hemorrhage, n (%)	1 (0.7)	0 (0)	1
Nontraumatic subarachnoid hemorrhage, n (%)	1 (0.7)	0 (0)	1
Large vessel or peripheral artery disease requiring treatment, n (%)	0 (0)	1 (0.8)	0.49

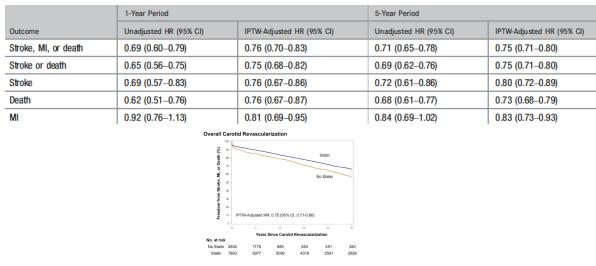
Yoshimura S. Stroke. 2017;48

Inicio temprano

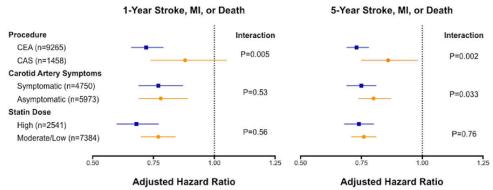
- Por el momento no hay evidencia que el inicio inmediato de estatinas post ictus previene recurrencia o mejora índices de recuperación
- Se debe tomar en cuenta el posible de ictus hemorrágicos (que tampoco suceden de forma inmediata, no es transformación hemorrágica)
- SPARCL, el estudio más grande hasta ahora, lo inició al mes de tratamiento

Qué hacer si el paciente requiere revascularización?

Estatinas post revascularización carotídea



Estatinas post revascularización carotídea



A pesar de esta evidencia... la adherencia a largo plazo es bajo!

Adherencia a estatinas en prevención secundaria cerebrovascular

Statin	At baseline (n = 991)	At 3 months (n = 711)	At 6 months (n = 746)
Type^a			
Monopill	978 (98.7)	657 (92.4)	679 (91.0)
Adherence ^b	–	430 (65.5)	456 (67.4)
Non-adherence	–	228 (34.5)	221 (32.6)
Combination pill ^c	13 (1.3)	54 (7.6)	67 (9.0)
Adherence ^d	–	37 (68.5)	44 (70.1)
Non-adherence	–	17 (31.5)	15 (29.9)
Dose			
Low dose	563 (56.8)	557 (78.3)	556 (74.5)
Adherence ^d	–	377 (67.7)	388 (69.0)
Non-adherence	–	180 (32.3)	167 (30.1)
High dose	428 (43.2)	154 (21.7)	190 (25.5)
Adherence ^d	–	90 (58.4)	115 (60.8)
Non-adherence	–	64 (41.6)	74 (39.2)

^a Data are n (%).^b Combination pill: statin + CCB, statin + ezetimibe or statin + ARI.^c Statin dose atorvastatin ≥40 mg, rosuvastatin ≥20 mg were classified as high, while others were indicated as low doses.^d Adherence was assessed at each observation.

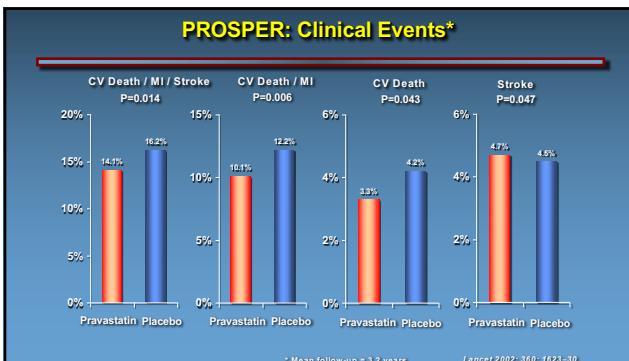
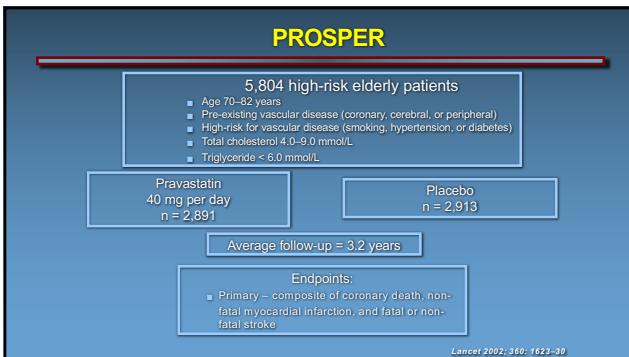
Chung PW. EurNeurol. 2018;80:106

Razones para no tomarse la estatina

Primary reasons for missing a statin dose	At 3 months (n = 99)	At 6 months (n = 143)
Reasons for missing a statin dose at least once (multiple answers)^a, n (%)		
Forgetfulness	70 (70.70)	115 (80.42)
Business due to work	18 (18.18)	16 (11.19)
Problems managing schedules that require medications at different times	7 (7.07)	14 (9.79)
Too many medications taken	3 (3.03)	8 (5.59)
Afraid of side effects	0 (0.00)	4 (2.80)
No specific reason	16 (16.16)	17 (11.89)

Chung PW. EurNeurol. 2018;80:106

Adultos mayores



Sin embargo...

	Placebo	Pravastatin	Hazard ratio (95% CI)	P*
Total number	Total number	Total number		
Number with event (%)	Number with event (%)	Number with event (%)		
Previous vascular disease†				
Yes	1654 (20.0)	200 (12.1)	0.94 (0.77–1.15)	0.19
No	1259 (27.1)	1306 (27.0)	0.78 (0.66–0.93)	
Sex				
Female	1505 (12.9)	194 (12.9)	0.90 (0.79–1.18)	0.13
Male	1402 (87.1)	279 (87.1)	0.77 (0.65–0.92)	
LDL cholesterol (mmol/L)				
<3.41	978 (16.2)	972 (16.2)	0.88 (0.80–1.10)	0.69
3.41–4.11	1000 (17.5)	173 (17.5)	0.86 (0.70–1.10)	
≥4.11	932 (16.7)	160 (16.7)	0.77 (0.67–0.89)	
Total cholesterol (mmol/L)				
<3.37	1008 (19.3)	200 (12.1)	0.64 (0.55–0.80)	0.0069
3.37–4.11	925 (17.5)	162 (17.5)	0.93 (0.75–1.10)	
≥4.11	953 (11.1)	111 (11.6)	1.09 (0.84–1.41)	
Current smoker				
No	2108 (34.8)	348 (19.5)	0.81 (0.69–0.95)	0.30
Yes	805 (65.2)	125 (15.5)	0.98 (0.74–1.24)	
History of hypertension				
No	1120 (17.0)	1092 (16.8)	0.85 (0.69–1.05)	0.91
Yes	1793 (83.0)	283 (83.2)	0.84 (0.71–1.00)	
History of diabetes				
No	2593 (41.6)	2588 (33.8)	0.79 (0.69–0.91)	0.015
Yes	320 (58.4)	540 (66.2)	1.27 (0.90–1.80)	

*For interaction values for heterogeneity of treatment across subgroups. †Any of stable angina or intermittent claudication, or stroke, transient ischaemic attack, myocardial infarction, arterial surgery, or amputation for vascular disease more than 6 months before study entry.

Guías recientes

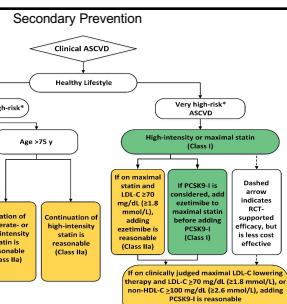


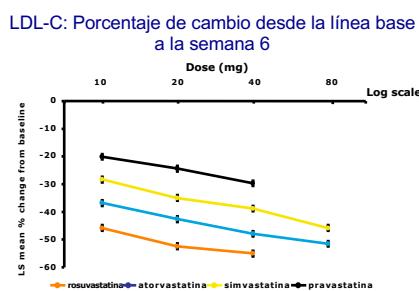
Table 4. Very High-Risk* of Future ASCVD Events

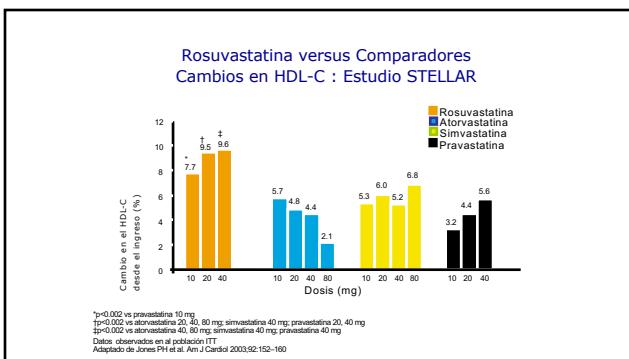
Major ASCVD Events
Recent ACS (within the past 12 mo)
History of MI (other than recent ACS event listed above)
History of ischemic stroke
Symptomatic peripheral arterial disease (history of claudication with ABI <0.85, or previous revascularization or amputation)

Table 4 continued

High-Risk Conditions
Age ≥65 y
Heterozygous familial hypercholesterolemia
History of prior coronary artery bypass surgery or percutaneous coronary intervention outside of the major ASCVD event(s)
Diabetes mellitus
Hypertension
CKD (eGFR 15–59 mL/min/1.73 m ²)
Current smoking
Persistently elevated LDL-C (LDL-C ≥100 mg/dL [≥2.6 mmol/L]) despite maximally tolerated statin therapy and ezetimibe
History of congestive HF

Cómo seleccionar el agente?





Intensidad de terapia con estatinas

Estatinas a alta intensidad	Estatinas a intensidad moderada	Estatinas a baja intensidad
LDL-C ↓ ≥50%	LDL-C ↓ 30% to <50%	LDL-C ↓ <30%
Atorvastatin (40 [†])-80 mg Rosuvastatin 20 (40) mg	Atorvastatin 10 (20) mg Rosuvastatin 10 mg Simvastatin 20-40 mg [‡] Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin XL 80 mg Fluvastatin 40 mg bid Pitavastatin 2-4 mg	Simvastatin 10 mg Pravastatin 10-20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20-40 mg Pitavastatin 1 mg

La modificación de estilos de vida sigue siendo un componente crítico de reducción de riesgo de ASCVD, tanto como de forma concomitante con el uso de terapias para bajar el colesterol.
Estatinas/dosis que no fueron evaluadas en ensayos clínicos controlados se expresan en itálica.
[†]Evidencia de 1 sólo ensayo clínico controlado: titulación hasta abajo de atorvastatina 80 mg si no lo toleran en IDEAL.
[‡] Iniciar o titular a simvastatina 80 mg no se recomienda por FDA dado el incremento de riesgo de miopatía.

Stone NJ et al. J Am Coll Cardiol. 2013; 61(10):1126-1136. Available at: <http://www.jacc.org/article/article.jsp?doi=10.1016/j.jacc.2013.02.011>. Accessed November 13, 2013.

Diferencias farmacocinéticas

Características	Atorvasta-tina	Lovastatina	Simvastatina	Pravastatina	Fluvastatina	Rosuva-statina
Biodisponi-bilidad	12%	<5%	<5%	17%	24%	20%
Eliminación urinaria	<2%	10%	13%	20%	5%	10%
Eliminación Fecal	98%	83%	60%	70%	90%	90%
Unión a pro-teínas	>90%	>95%	95%	50%	98%	88%
Sustrato CYP	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4	Sulfatación	CYP2C9	CYP2C9
Lipofilici-dad	Lipofílico	Lipofílico	Lipofílico	Hidrofílico	Hidrofílico	Hidrofílico

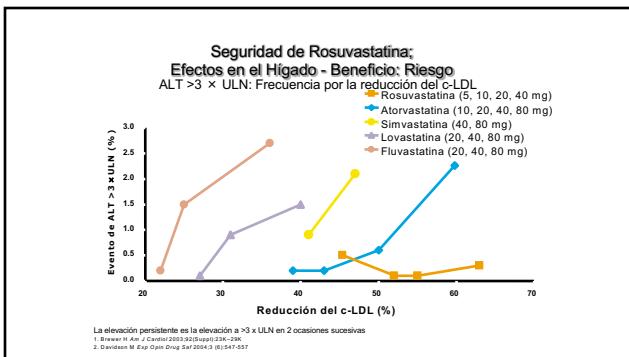
Riesgo de interacciones

- Inhibidores CYP3A4
 - Fluconazol, itraconazol, ketoconazol
 - Eritromicina, claritromicina
 - Omeprazole, lanzoprazole
 - Bloqueadores de canales de calcio (no dihidropiridinas)
 - Fluoxetina, venlafaxina, paroxetina
 - Ciclosporina, tacrolimus
 - Jugo de toronja
- Inhibidores CYP2C9:
 - amiodarona

Eventos adversos y manejo

Eventos adversos comunes

- Eventos musculares asociado a estatinas:
 - Mialgias
 - Miopatía
 - Rabdomiolisis
- Cómo establecer relación de causalidad?
- Alternativas terapéuticas
 - Cambio de agente
 - Suspensión
 - Dosis menores
 - Interacciones
 - Coenzima Q10, vitamina D: no funcionan



Eventos adversos

- Alteración de PFH: no significativo, no requiere monitorización
- Riñón: Seguro a las dosis aprobadas
- Insomnio: más asociado a los lipofílicos
- Cambios cognitivos: más asociado a lipofílicos
- Grupos más propensos a efectos adversos:
 - Adultos mayores
 - Asiáticos
 - En estas instancias iniciar con la mitad de la dosis habitual
- Riesgo de casos nuevos de DM

Conclusiones

- Las estatinas son un componente importante en prevención primaria o secundaria de ictus
- Debe darse tratamiento aún con procedimientos de revascularización
- En prevención secundaria, tratar de llegar a LDL <70 mg/dl ó una reducción de >50%
- Selección de la estatina depende de disponibilidad y características individuales del paciente
- Siempre se debe enfatizar en la importancia de la adherencia al tratamiento

Preguntas...

chenku2409@gmail.com

Puede descargar la
presentación en:



www.EndoDrChen.com
