



## CARTA AL EDITOR

## Beneficios de la reducción del colesterol LDL en la prevención secundaria del ictus isquémico. Nuevas evidencias



### Benefits of LDL cholesterol reduction in the secondary prevention of ischemic stroke New evidence

Hemos leído atentamente el excelente manuscrito publicado en su revista por Climent et al.<sup>1</sup> sobre el tratamiento hipolipemiente en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica.

En esta revisión se aborda la relación entre hipercolesterolemia, enfermedad cerebrovascular y mortalidad, así como el efecto del tratamiento hipolipemiente en la reducción del riesgo de enfermedad cerebrovascular. Los autores han realizado una revisión de los estudios de intervención con estatinas, entre los que destaca el *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*<sup>2</sup>, que fue el primer ensayo clínico diseñado para confirmar los beneficios de la terapia con estatinas en la prevención secundaria del ictus. Un análisis *post hoc* de este estudio mostró que los pacientes con colesterol LDL (cLDL) < 70 mg/dL tuvieron un riesgo relativo de ictus de 28% inferior al de los pacientes con cLDL superior a 100 mg/dL<sup>3</sup>. También revisaron ensayos clínicos posteriores con tratamiento combinado<sup>4</sup> y la evidencia de los efectos beneficiosos del tratamiento con los inhibidores de *Proprotein Convertasa Subtilisin-Kexin Type 9 (PCSK9)* en la prevención cardiovascular<sup>5-7</sup>.

Con posterioridad a la publicación *on line* de dicha revisión, han aparecido nuevas evidencias que subrayan la importancia de la reducción del cLDL en la prevención secundaria del ictus. En primer lugar, un nuevo análisis *post hoc* del estudio SPARCL<sup>7</sup> mostró que el número de eventos sucesivos reducidos en el grupo tratado con atorvastatina era más del doble que la reducción observada de primeros eventos (164 y 390 eventos respectivamente; HR: 0,68, IC 95% 0,60-0,77. Durante los seis años de seguimiento se evitaron unos 20 eventos por cada 100 participantes. Todo ello refuerza el concepto de cLDL más bajo mejor<sup>8,9</sup>. En segundo lugar, se acaban de publicar los resultados del *Treat Stroke to Target Trial*<sup>10,11</sup>. En este ensayo clínico, realizado en Francia y Corea del Sur, se incluyeron 2.860 pacientes con

ictus isquémico en los tres meses previos o ataque isquémico transitorio (AIT) en los 15 días anteriores, y se asignaron de forma aleatoria a dos objetivos terapéuticos distintos: en un brazo el objetivo terapéutico era lograr una reducción del cLDL por debajo de 70 mg/dL, y en el otro a un rango terapéutico de 90 a 110 mg/dL. Todos los pacientes recibieron estatina, ezetimiba o ambos. El seguimiento medio fue de 3,5 años, y el estudio fue interrumpido prematuramente por razones administrativas (falta de financiación). Las medias de cLDL en ambos grupos al final del seguimiento fueron de 65 mg/dL y 96 mg/dL, respectivamente. El objetivo primario compuesto (eventos cardiovasculares mayores, incluyendo ictus isquémico, infarto de miocardio, nuevos síntomas que requirieron de forma urgente revascularización coronaria o carotídea y mortalidad vascular de cualquier causa), se observó en 121 pacientes (8,5%) en el grupo con cLDL más bajo, y en 156 (10,9%) en el grupo con cLDL más elevado: HR ajustada 0,78 (IC 95% 0,61-0,98); p = 0,04. Es importante destacar que la incidencia de hemorragia intracraneal y de diabetes de nuevo diagnóstico no fue diferente entre ambos grupos. Los autores concluyen que la reducción del cLDL menor de 70 mg/dL, durante 5,3 años evita un evento vascular de cada cuatro con un NNT de 30, y sin incremento del riesgo de hemorragia intracraneal. Este último aspecto había supuesto una preocupación a la hora de intensificar el tratamiento hipolipemiente en sujetos que han padecido un ictus, aunque en estudios previos no se había observado una relación entre el nivel de LDLc obtenido con tratamiento y dicha complicación.

El estudio aporta información relevante para la práctica clínica, y nos confirma que podemos y debemos reducir el cLDL en los ictus isquémicos no cardioembólicos por debajo de 70 mg/dL, sin miedo a inducir ictus hemorrágico. Quedaría por resolver si mayores descensos del cLDL se traducen en un mayor beneficio clínico, como ocurre en la enfermedad coronaria<sup>5,6</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Tratamiento hipolipemiente en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica. *Clin Investig Arterioscler*. 2020.

2. Amarencu P, Bogouslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549–59.
3. Amarencu P, Goldstein LB, Szarek M. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke.* 2007;38:3198–204.
4. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVIT-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. ODISSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379:2097–107.
7. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, Sever PS, Keech AC, Bohula EA, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke.* 2020;51:1546–54.
8. Szarek M, Amarencu P, Callahan A, DeMicco D, Fayyad R, Goldstein LB, et al. Atorvastatin reduces first and subsequent vascular events across vascular territories. The SPARCL Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2110–8.
9. Cannon CP. Low-density lipoprotein cholesterol Lower is totally better. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2119–21.
10. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2020;382:9–19.
11. Amarencu P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee BC, et al. Benefit of targeting a LDL (low-density lipoprotein) cholesterol <70mg/dL during 5 years after ischemic stroke. *Stroke.* 2020;51:1231–9.

Pedro Armario<sup>a,b,\*</sup> y Carlos Jericó<sup>a</sup>

<sup>a</sup> *Área de Atención Integrada de Riesgo Vascular. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi. Consorci Sanitari Integral, Barcelona, España*  
<sup>b</sup> *Universitat de Barcelona, Barcelona, España*

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [parmario@csi.cat](mailto:parmario@csi.cat), [parmario@ub.edu](mailto:parmario@ub.edu) (P. Armario).