



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
LA VISIÓN GLOBAL DE LA PERSONA ENFERMA



XXXII Congreso Nacional de la SEMI

Epoc y Riesgo Vascular

26-28
Octubre
2011

XIV Congreso de la
Sociedad Canaria de Medicina Interna

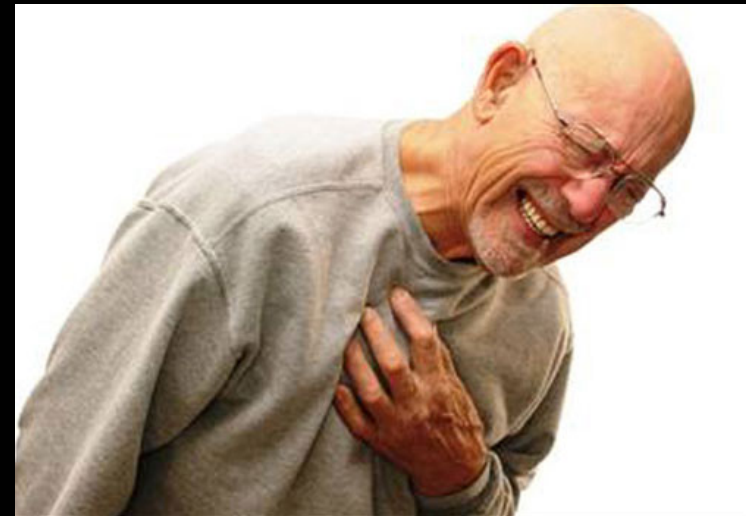
Costa Meloneras

Palacio de Congresos Expomeloneras
Maspalomas. San Bartolomé de Tirajana
Gran Canaria. Las Palmas

Dr. P. Betancor
ULPGC-Dr. Negrín

Índice

- Introducción a la EPOC
- EPOC y Riesgo Vascular
- Mecanismos de las ECVs en la EPOC
- Posibilidades Terapéuticas





Definición de EPOC

- EPOC es una enfermedad prevenible y tratable con algunas ***manifestaciones extrapulmonares*** que pueden contribuir a la gravedad en pacientes concretos.
- Su componente pulmonar está caracterizado por limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible.
- La limitación al flujo es habitualmente progresiva y está asociada con una respuesta anormal del pulmón a partículas o gases nocivos

Enfermedades Crónicas Prevalentes

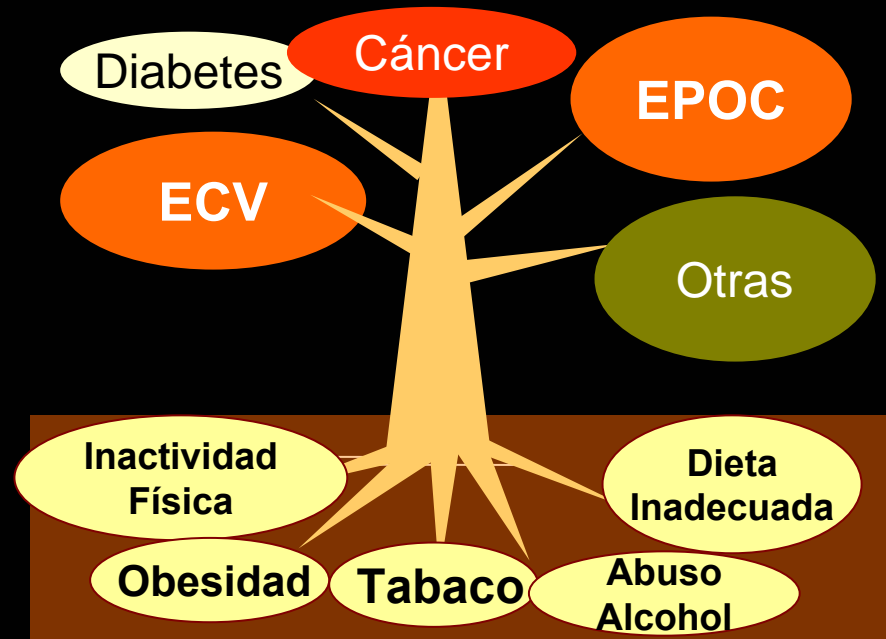
Responsables de > 60% de las muertes y > 70% del Gasto sanitario

Las Más Frecuentes:

- Enfermedad Cardiovascular
- Cáncer
- EPOC
- Diabetes
- Alzheimer...

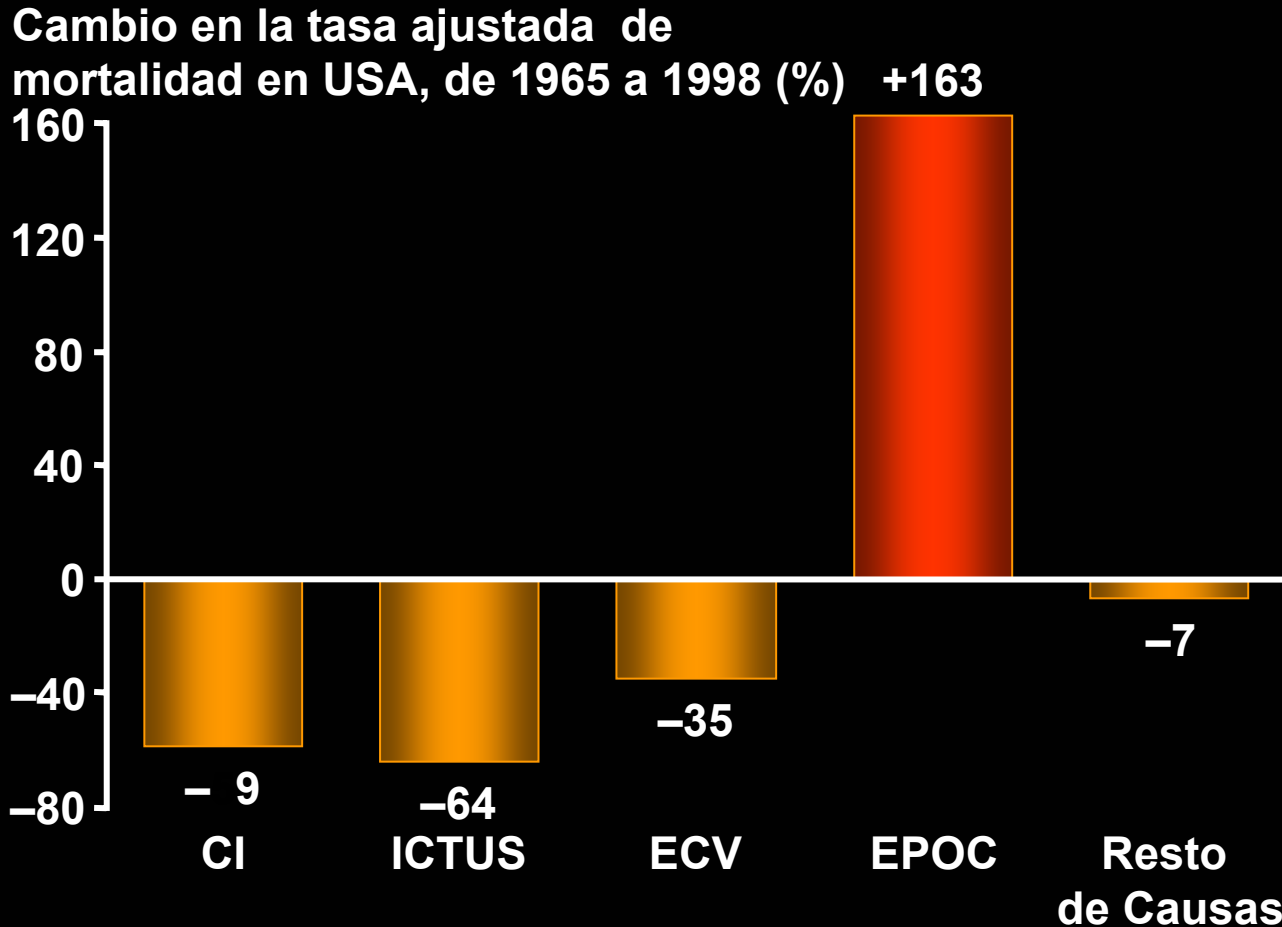
FR prevenibles:

- Tabaco
- Dieta Inadecuada
- Sedentarismo
- Abuso de alcohol



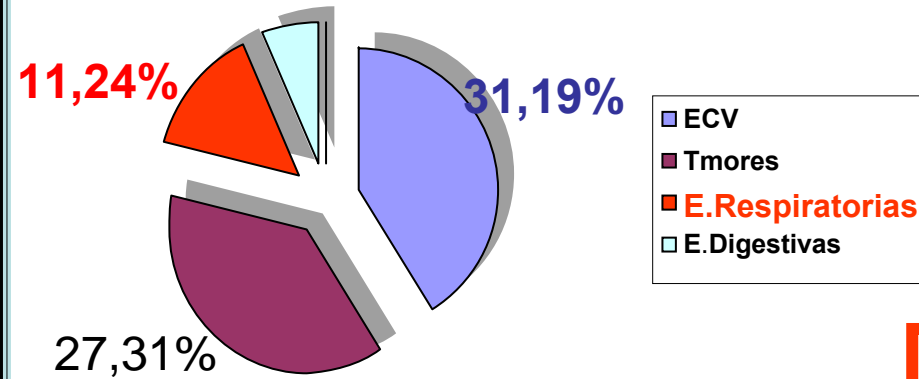
Síndrome Inflamatorio Crónico

EPOC es la única enfermedad crónica cuya mortalidad ha aumentado en los últimos años



Mortalidad y Morbilidad de EPOC, España

Mortalidad CIE-10, 2008



Número de defunciones según las causas de muerte más frecuentes¹
Año 2009

5ª causa de muerte

	Total	Hombres	Mujeres
Total defunciones	384.933	199.095	185.838
Enfermedades isquémicas del corazón	35.607	20.316	15.291
Enfermedades cerebrovasculares	31.143	13.210	17.933
Cáncer de bronquios y pulmón	20.401	17.279	3.122
Insuficiencia cardiaca	17.601	6.117	11.484
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	15.940	11.912	4.028

Estancias causadas

2008

Altas hospitalarias durante el año

490-492,494,496

EPOC

Varones

564.295

Mujeres

141.114

490-492,494,496

EPOC

Varones

65.939

Mujeres

15.923

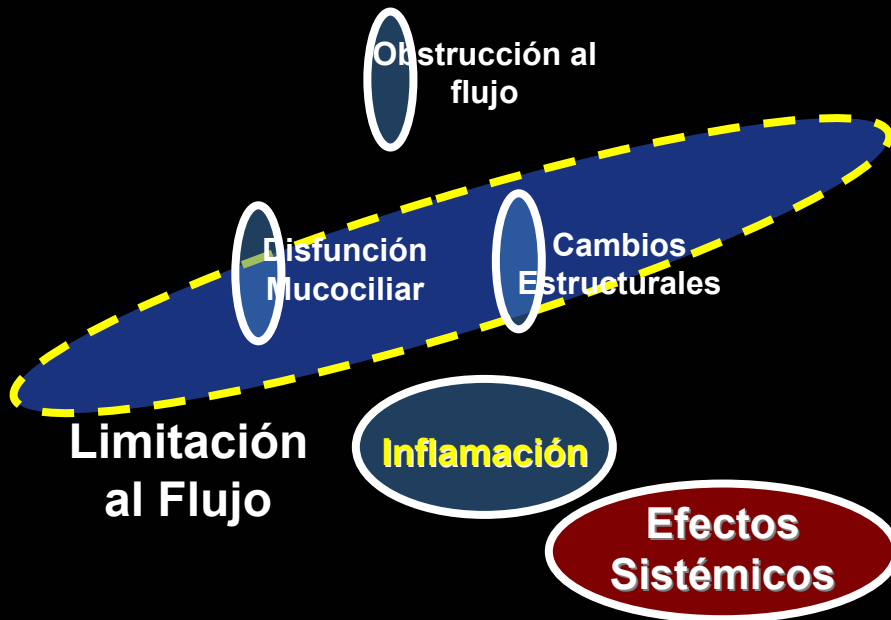
TOTAL

705409

81862

INE, julio 2011

EPOC: Comorbilidades



- **Enf. Cardiovascular:**
 - **Isquémicas**

- **Caquexia/pérdida peso**

- **Músculo: atrofia, debilidad**

- **Osteoporosis**

- **Síndrome Metabólico**

- **SNC**

- **Cáncer**

Mayor Riesgo de Hospitalización por ECV en pacientes con EPOC

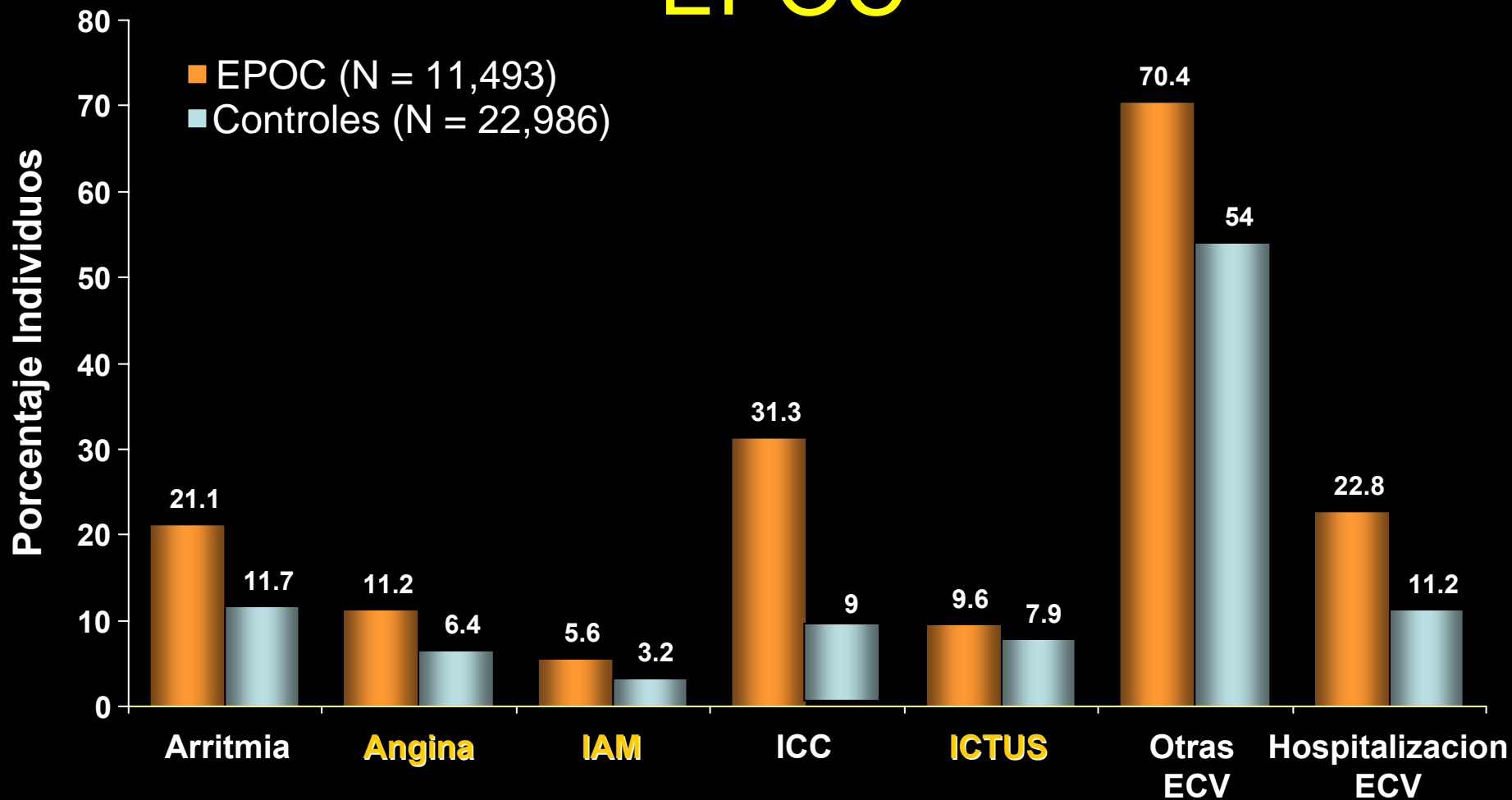
(ajustada por edad, género y estacionalidad)

Cause of Hospitalization (ICD-9 Codes)	Events Observed, No.*	SRR†	95% CI
CVD (390–459)	4,374	1.89	1.83–1.94
Ischemic heart disease (410–414)	1,063	1.47	1.38–1.56
Acute myocardial infarction (410)	306	1.30	1.15–1.44
Heart failure (428)	1,403	3.07	2.91–3.23
Cerebrovascular disease (430–438)	519	1.27	1.16–1.38

*Including transfers between hospitals.

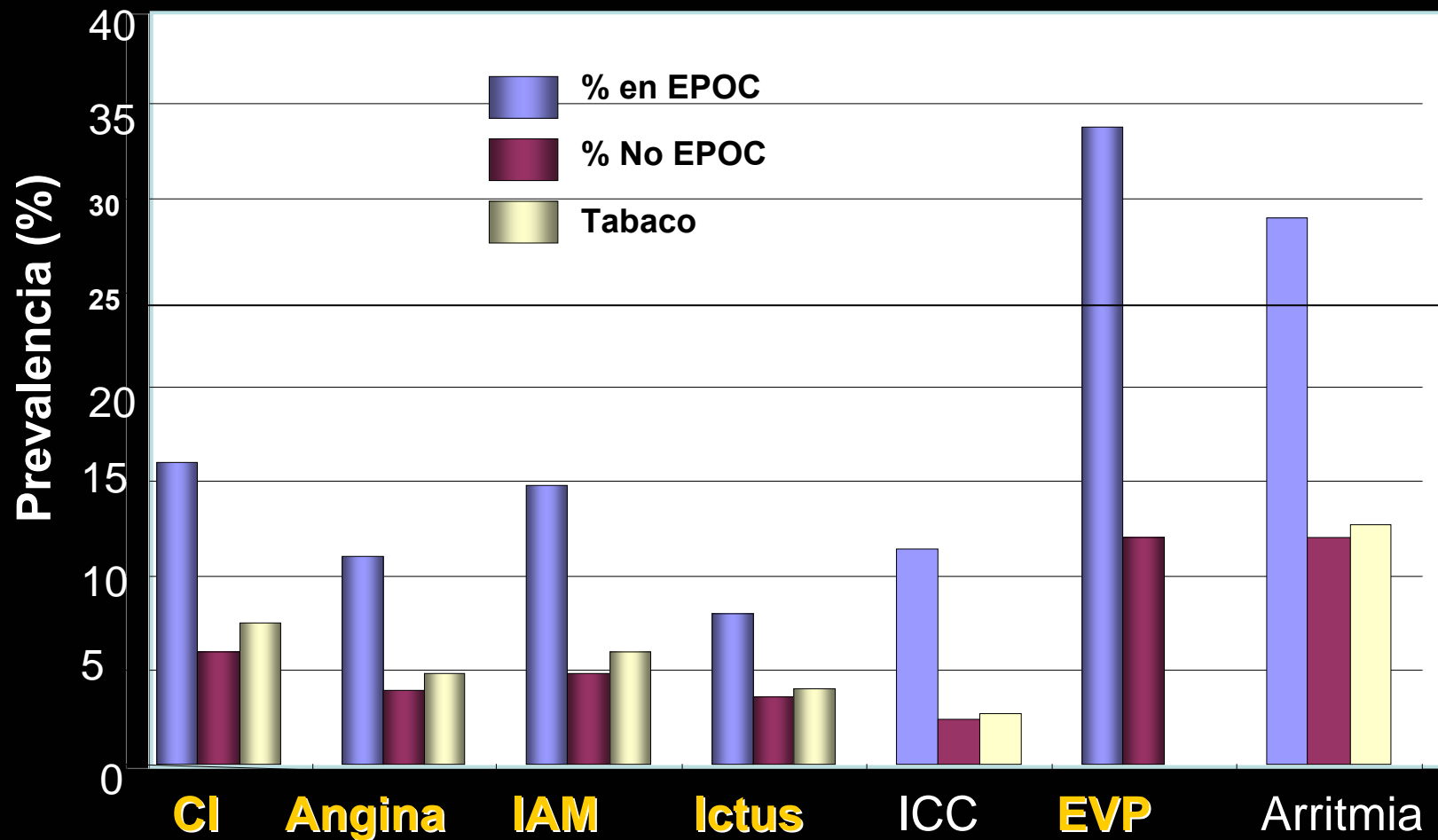
†The reference population is the Saskatchewan general population.

Aumento del Riesgo de ECVs en EPOC

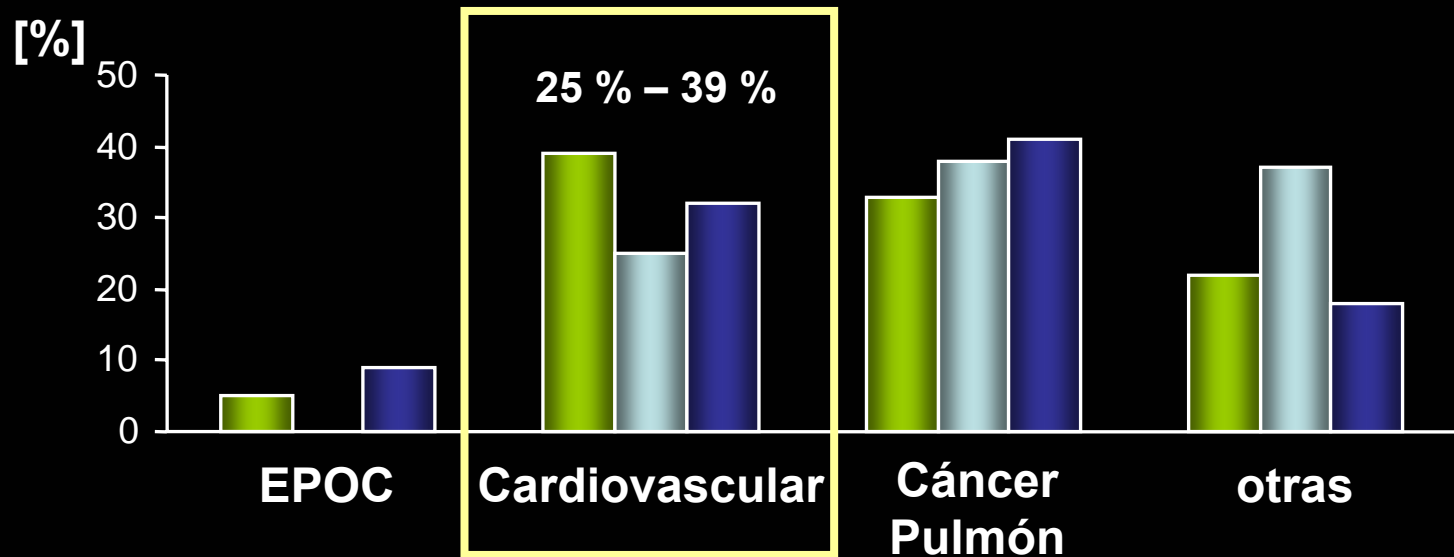


Diferencia estadística en todos los grupos. $P < 0.05$, ajustado para FRCVs

EPOC: Mayor Prevalencia de ECV



EPOC “Leve” : Causas de muerte



■ EUROSCOP (n = 18/1277)

■ LUNG HEALTH (n = 149/5887)

■ Postma et al. (n = 22/81)

(n = número de muertes/mortalidad total)

R. A. Pauwels et al., NEJM 1999; 340:1948–1953;
N. R. Anthonisen et al., JAMA 1994; 272:1497–1505;
D. S. Postma et al., ARRD 1986; 134:276–280.

Tasa de Mortalidad en EPOC

	Mujeres (2606)		Hombres (3042)		Total	
Causa	Tasa 1000 p/a	IC 95%	Tasa 1000 p/a	IC 95%	Tasa	IC 95%
ECV	36,1	32,6-39,7	45,4	41,7-49,2	41	38,4-43,6
CI	14,5	12,2-16,7	24,4	21,6-27,2	19,6	17,8-21,4
IC	6,2	4,7-7,6	4,3	3,1-5,4	5,2	4,2-6,1
Arritmia CMP	2,7	1,7-3,6	2,5	1,6-3,4	2,6	2,0-3,3
Cor Pulmo.	0,7	0,2-1,2	1,7	1,0-1,25	1,2	0,8-1,7
Ictus	7,3	5,7-8,9	6,8	5,3-8,3	7	6-8,1
EPOC	11	9,03-12,9	19,7	17,2-22,2	15,5	13,9-17,1

Lo contrario también ocurre

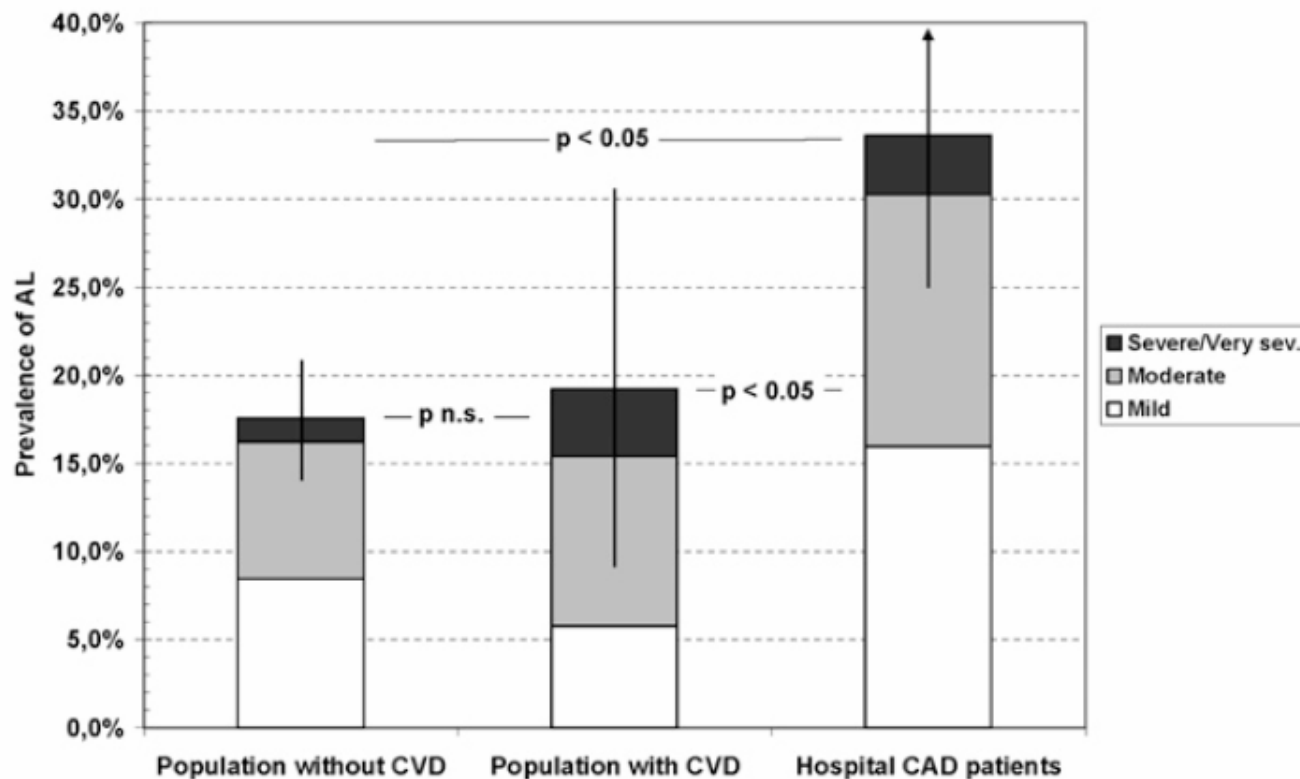
CHEST

Original Research

COPD

High Prevalence of Undiagnosed Airflow Limitation in Patients With Cardiovascular Disease 2010;137:333-240

Joan B. Soriano, MD; Fernando Rigo, MD; Dolores Guerrero, BSc; Aina Yañez, PhD; Josep F. Forteza, MD; Guillem Frontera, MD; Bernat Togores, MD; and Alvar Agustí, MD



¿Cuál es el nexos entre EPOC y Enfermedad Cardiovascular?

- **Factores de Riesgo Comunes**
- **Obstrucción al flujo**
- **Efectos 2º Fármacos**
- **Inflamación Sistémica**



Factores de Riesgo de EPOC y de ECVs

- Genes
- Exposición a
 - Consumo
 - Polución orgánica e
 - Polución utilización
 - Polución



ratorias (?)
nómico

Tabaco y Aterosclerosis



FUMAR CAUSA
IMPOTÊNCIA SEXUAL.

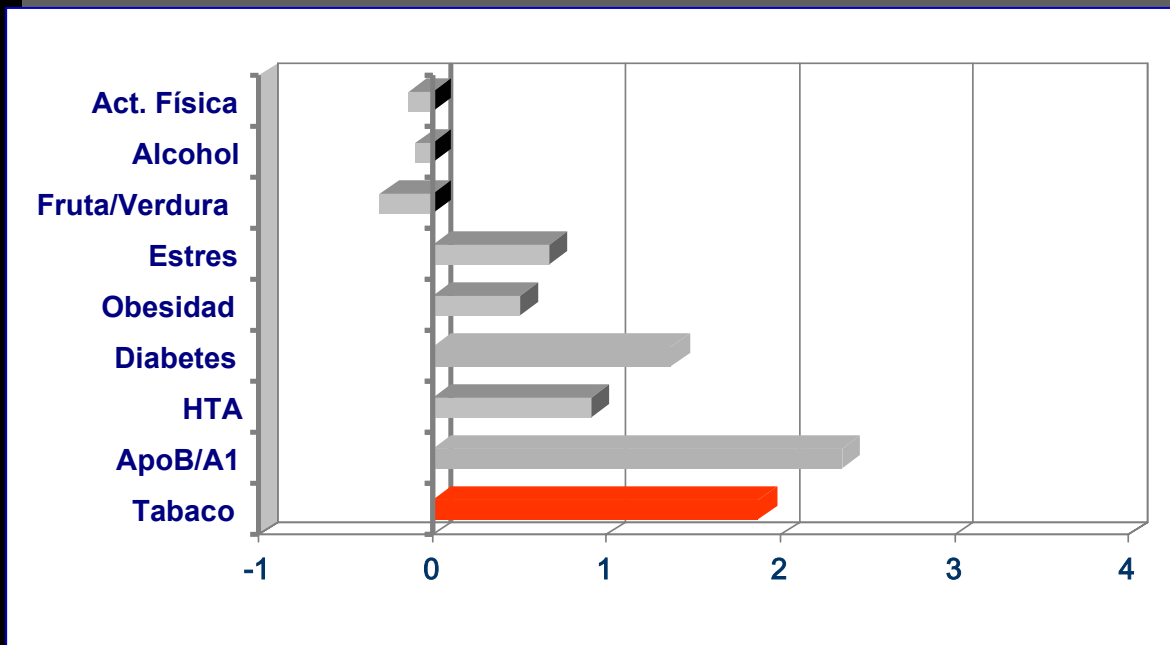


Estudio INTERHEART: nueve factores de riesgo están fuertemente asociados a infarto de miocardio

9 factores de riesgo justifican :

90% del RAP hombre

94% del RAP en MUJER



*RAP: Riesgo atribuible Poblacional

IAM = Infarto Agudo de Miocardio

¿Cuál es el nexo entre mortalidad respiratoria y mortalidad cardiaca ?

- Factores de Riesgo Comunes
- **Obstrucción al flujo aéreo (FEV1)**
- Efectos 2º Fármacos
- Inflamación Sistémica (PCR)



FVE1: marcador de mortalidad CV y Total

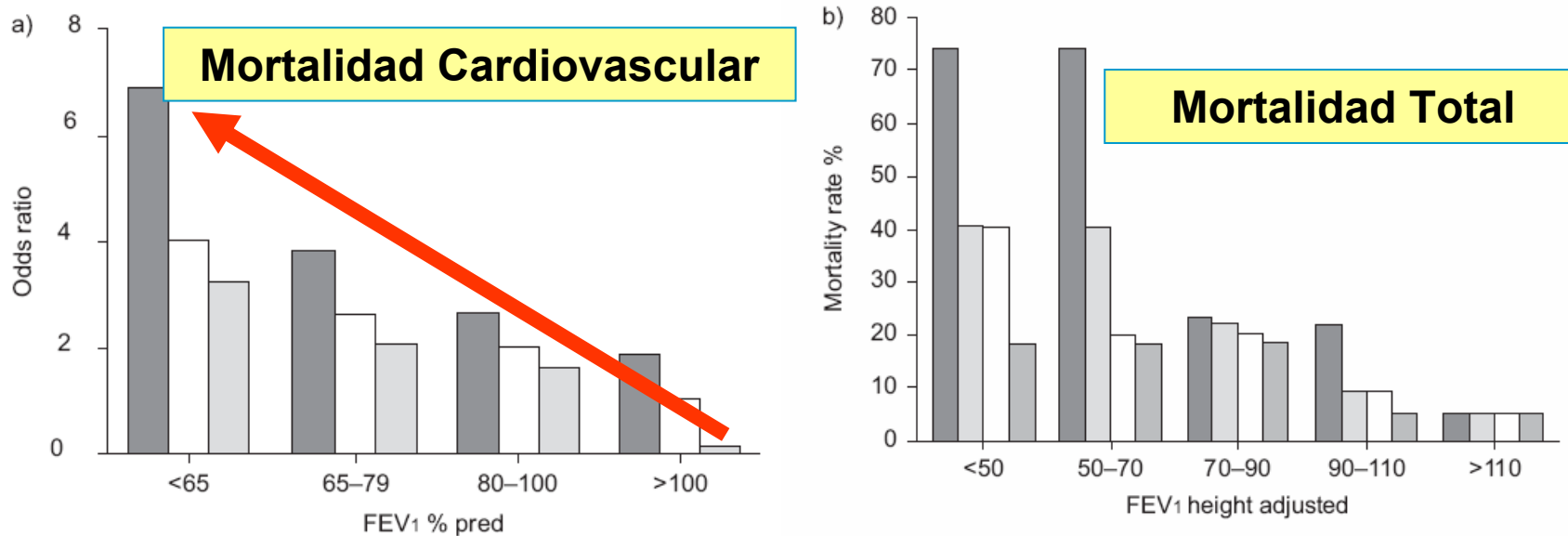


FIGURE 3. Relationship between forced expiratory volume in one second (FEV₁), smoking status and a) odds ratio for cardiovascular mortality and b) all cause mortality rate. a) ■: current smoker; □: ex-smoker; ▒: never-smoker. b) ■: heavy smoker; ▒: moderate smoker; □: ex-smoker; ■: non-smoker. a, b) Modified from [6] and [7], respectively.

FEV₁ es un FR de morbilidad y mortalidad CV

TABLE 1. BASELINE CHARACTERISTICS OF INCLUDED STUDIES REPORTED SINCE 1990 AND THE ASSOCIATION BETWEEN FEV₁ AND CARDIOVASCULAR MORTALITY

Author	Study Population	Sample Size	Age (yr)	Male (%)	Mean FEV ₁ (L or % of predicted)	Current Smokers (%)	FEV ₁ Categorization (% predicted or L)	Follow-up (yr)	RR of Cardiovascular Mortality (95% CI)	Adjusted Factors
									1.07 (1.00, 1.24) [†]	risk factors

In general, for every 10% decrease in FEV₁, all-cause mortality increases by 14%, cardiovascular mortality increases by 28%, and nonfatal coronary event increases by almost 20%. These data indicate that chronic obstructive pulmonary disease is a powerful, independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality.

* Male values.
 † Female values.

La disminución de FEV₁ aumenta el riesgo de Mortalidad CV

Study	Study Population	Sample Size	FEV ₁ Categorization (% Predicted or L)	Follow-Up (yr)	Cardiovascular Mortality (95% CI)	Adjusted Factors
Sin et al ¹¹	NHANES I	1861	Quintile (63% vs. 109%)	7–13	3.36 (1.54–7.34)	Age, Framingham risk score, BMI, smoking, gender, diabetes, blood pressure, cholesterol, race
Marcus et al ¹⁴	Honolulu heart program, US	5924	Quintile (2.10 L vs. 3.28 L)	15–18	1.93 (1.46–2.54)	Age, gender, smoking
Hole et al ¹²	Renfrew & Paisley, UK	15,411	Quintile (<73 to 75% vs. >108 to 113%)	15	1.56 (1.26–1.92)	Age, gender, smoking, BMI, social class, cholesterol, blood pressure
Schunemann et al ¹³	Buffalo/Erie county, US	1195	Quintile (<80% vs. >109 to 114%)	29	Males: 2.11 (1.20–3.71) Females: 1.96 (0.99–3.88)	Age, gender, education, blood pressure, BMI
Lange et al ¹⁵	Copenhagen city study, Denmark	12,511	<60% vs. >80%	6.5	1.8 (1.4–2.4)	Age, gender, diabetes, cholesterol, blood pressure, BMI, smoking
Hospers et al ¹⁶	Vlagentwedde-Vlaardingen, Netherlands	5382	<80% vs. >100%	~25	1.82 (1.42–2.34)	Age, gender, smoking, BMI, city of residence
Speizer et al ¹⁸	Harvard six cities study	8427	Quartile (2.0 to 2.6 L vs. 2.9 to 4.1 L)	12	1.42 (1.07–1.90)	Age, respiratory symptoms, gender, smoking history
Kuller et al ¹⁷	Multiple risk factor intervention trial	7368	Quintile (<2.8 to 3.0 L vs. >3.8 to 4.0 L)	7	2.33 (1.35–4.03)	Age, blood pressure, smoking, HDL, leisure time, education, LDL, height

Enfermedades Vasculares en EPOC, según Edad y Sexo

Table 5 Stratified analysis: Odds ratios of CVD and individual CVD categories by age and gender

Variables	40-60 N = 11,232	>60 N = 7,110	P [†]	Male N = 7,847	Female N = 10,495	P [†]
Any CVD	3.1** (2.4, 4.0)	2.2** (1.7, 2.7)	0.01	2.2** (1.6, 2.9)	3.2** (2.5, 4.0)	0.08
Coronary heart disease	2.2** (1.3, 3.4)	1.8** (1.4, 2.3)	0.06	1.5* (1.1, 2.2)	2.5** (1.8, 3.6)	0.009
Angina (Angina pectoris)	2.3** (1.4, 3.8)	1.8** (1.3, 2.5)	0.06	1.9** (1.4, 2.7)	2.1** (1.4, 3.2)	0.6
Myocardial infarction	2.8** (1.8, 4.5)	1.7** (1.3, 2.4)	0.009	1.8** (1.2, 2.5)	2.7** (1.8, 3.9)	0.08
Stroke	1.1 (0.6, 2.2)	1.6* (1.1, 2.3)	0.8	1.6 (0.9, 2.5)	1.4 (0.8, 2.3)	0.9
Congestive heart failure	5.2** (2.9, 9.1)	3.1** (2.1, 4.7)	0.1	4.1** (2.5, 6.6)	3.5** (2.3, 5.6)	0.6
Poor circulation in legs	2.6** (1.9, 3.5)	2.2** (1.7, 2.8)	0.1	1.9** (1.4, 2.6)	2.9** (2.2, 3.8)	0.05
Irregular heart beat	2.8** (2.1, 3.7)	1.9** (1.5, 2.5)	0.03	2.1** (1.6, 2.8)	2.6** (2.0, 3.3)	0.4

Notes: [†]Wald Chi-squared statistics; *P < 0.05; **P < 0.01.
Abbreviation: CVD, cardiovascular disease.

FEV1 es un factor de riesgo vascular

- FEV1 parece ser un buen predictor de riesgo de eventos CVs y de mortalidad CV
- Incluso con ↓FEV1 subclínica
- Como FEV1 puede medirse a la cabecera

¿Debe formar parte de las tablas para el cálculo del Riesgo CV?

¿Debe calcularse el RCV en la EPOC?

¿Cuál es el nexo entre mortalidad respiratoria y mortalidad cardiaca ?

- Factores de Riesgo Comunes
- Obstrucción al flujo aéreo (FEV1)
- **Efectos 2º Fármacos**
- Inflamación Sistémica (PCR)



Efectos CVs de Anticolinérgicos

Efectos Positivos

Efectos Negativos

Author	Year published	Study design	Drug evaluated	Author	Year published	Study design	Drug evaluated
Anthonisen ⁹ (LHS)	2002	Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind	Ipratropium vs placebo	Oba ⁸	2008	Meta-analysis	Re-analysis of Singh ⁷ meta-analysis
Wedzicha ¹⁰ (INSPIRE)	2008	Prospective, randomized, double-blind	Tiotropium vs salmeterol/fluticasone	Tashkin ¹⁶	2008	Prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind	Tiotropium vs placebo
Singh ⁷	2008	Meta-analysis	Ipratropium or tiotropium vs placebo or LABA or LABA-ICS	Kesten ¹⁵	2006	Pooled safety analysis	Tiotropium vs placebo
Lee ¹¹	2008	Nested case control	Ipratropium vs LABA, ICS or theophylline	Salpeter ¹⁷	2006	Meta-analysis	Ipratropium or tiotropium vs LABA or LABA-ICS
Macie ¹²	2008	Nested case control	Ipratropium vs LABA or ICS	Rodrigo ¹⁸	2007	Meta-analysis	Ipratropium or tiotropium vs LABA or LABA-ICS
Guite ¹³	1999	Observational cohort	Ipratropium vs LABA or ICS	de Luise ¹⁹	2007	Observational cohort	Tiotropium
Ringback ¹⁴	2003	Observational cohort	Ipratropium vs LABA or ICS	Sin ²⁰	2000	Observational cohort	Ipratropium
				Jara ²¹	2007	Observational cohort	Tiotropium vs LABA

Abbreviations: LABA, long-acting beta-agonist; ICS, inhaled corticosteroid.

Efectos de Broncodilatadores en ECVs: Estudios Randomizados

	INSPIRE ¹⁰		UPLIFT ¹⁶		TORCH ²⁵			
	SFC	TIO	TIO	PLAC	SFC	S	F	PLAC
Enrolled	658	665	2987	3006	1523	1521	1534	1524
Withdrew	232 (35%)	279 (42%)	1099 (37%)	1358 (45%)	522 (34%)	561 (37%)	587 (38%)	673 (44%)
Duration	2 years		4 years		3 years			
Age	64	65	64	64	65	65	65	65
% men	81	84	75	74	76	76	75	76
Post-bronch FEV ₁	39	39	47	47	44	44	44	44
Smokers	38	38	29	30	43	43	43	43
Smoking history (pack-year)	41.3	39.5	49	48	49	49	49	47
SGRQ	48.6	49.1	45.7	46.0	49	50	49	49
On ICS	48	51	62	62	47	45	47	51
All cause mortality	21 (3%)	38 (6%)	14.9%	16.5%	12.6%	13.5%	16.0%	15.2%
Cardiac death	9 (1%)	19 (3%)	26 (0.9%)	32 (1.1)	4%	3%	4%	5%
History of CV disease	9 (3%)	24 (8%)	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Abbreviations: SFC, salmeterol plus fluticasone combination; TIO, tiotropium; PLAC, placebo; S, salmeterol; F, fluticasone; ICS, inhaled corticosteroids; SGRQ, St George's Respiratory Questionnaire.

Uso de Ipratropio y Eventos CV

Ogale SS. Chest 2010;137:13-19

	No Prior CVD		Prior CVD	
	Adjusted HR (95% CI)	P Value	Adjusted HR (95% CI)	P Value
Unexposed to anticholinergics	1.00	...	1.00	...
Recency of exposure: ≤ 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.36 (1.16-1.59)	<.01	1.41 (1.30-1.53)	<.01
Anticholinergic equivalents (> 4)	1.46 (1.26-1.70)	<.01	1.17 (1.06-1.29)	<.01
Recency of exposure: > 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.25 (0.95-1.63)	.10	1.03 (0.87-1.21)	.70
Anticholinergic equivalents (> 4)	1.34 (0.98-1.84)	.06	0.85 (0.70-1.03)	.10
ICS use	No ICS use in past year		ICS use in past year	
Recency of exposure: ≤ 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.35 (1.25-1.47)	<.01	1.79 (1.43-2.23)	<.01
Anticholinergic equivalents (> 4)	1.22 (1.10-1.35)	<.01	1.42 (1.15-1.75)	<.01
Recency of exposure: > 6 mo				
Anticholinergic equivalents (≤ 4)	1.07 (0.92-1.24)	.36	1.25 (0.88-1.79)	.20
Anticholinergic equivalents (> 4)	0.96 (0.80-1.16)	.73	0.99 (0.68-1.46)	.99

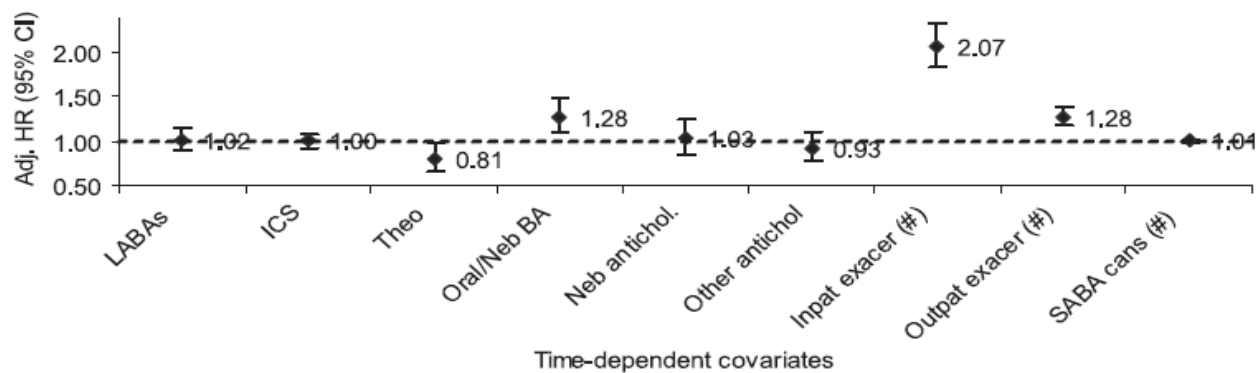


FIGURE 1. Adjusted HR of CVE for time-dependent covariates. CVE = cardiovascular event; HR = hazard ratio; ICS = inhaled corticosteroid; Inpat exacer = inpatient exacerbations; LABA = long-acting β_2 -agonist; Neb antichol. = nebulized anticholinergics; Neb BA = nebulized β -agonists; Output exacer = outpatient exacerbations; Other antichol = other anticholinergics; SABA = short-acting β_2 -agonist; SABA cans = SABA cannisters; Theo = Theophylline.

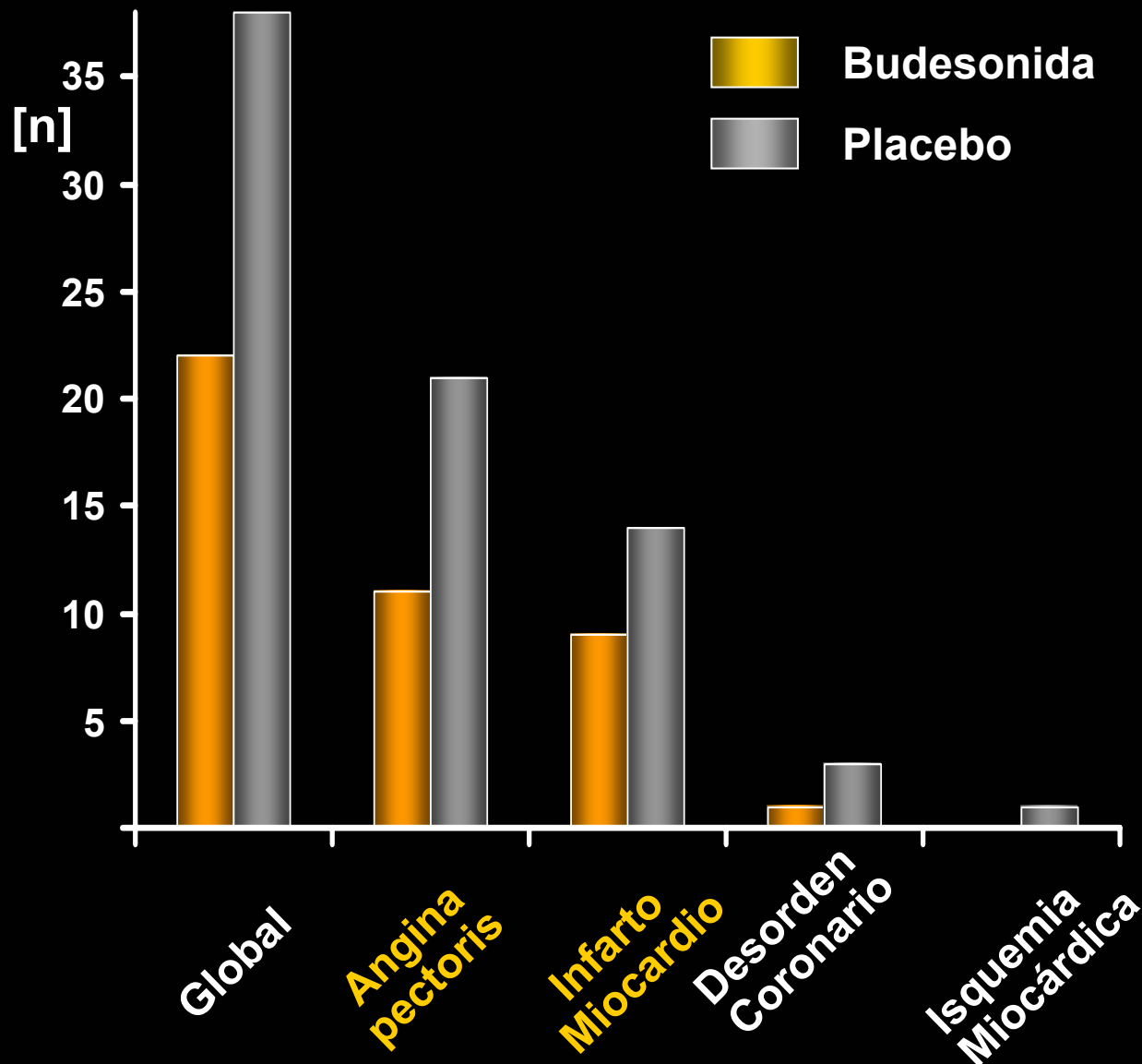
Budesonida protege de eventos CI en EPOC leve/moderado [EUROSCOP]

Pacientes EPOC

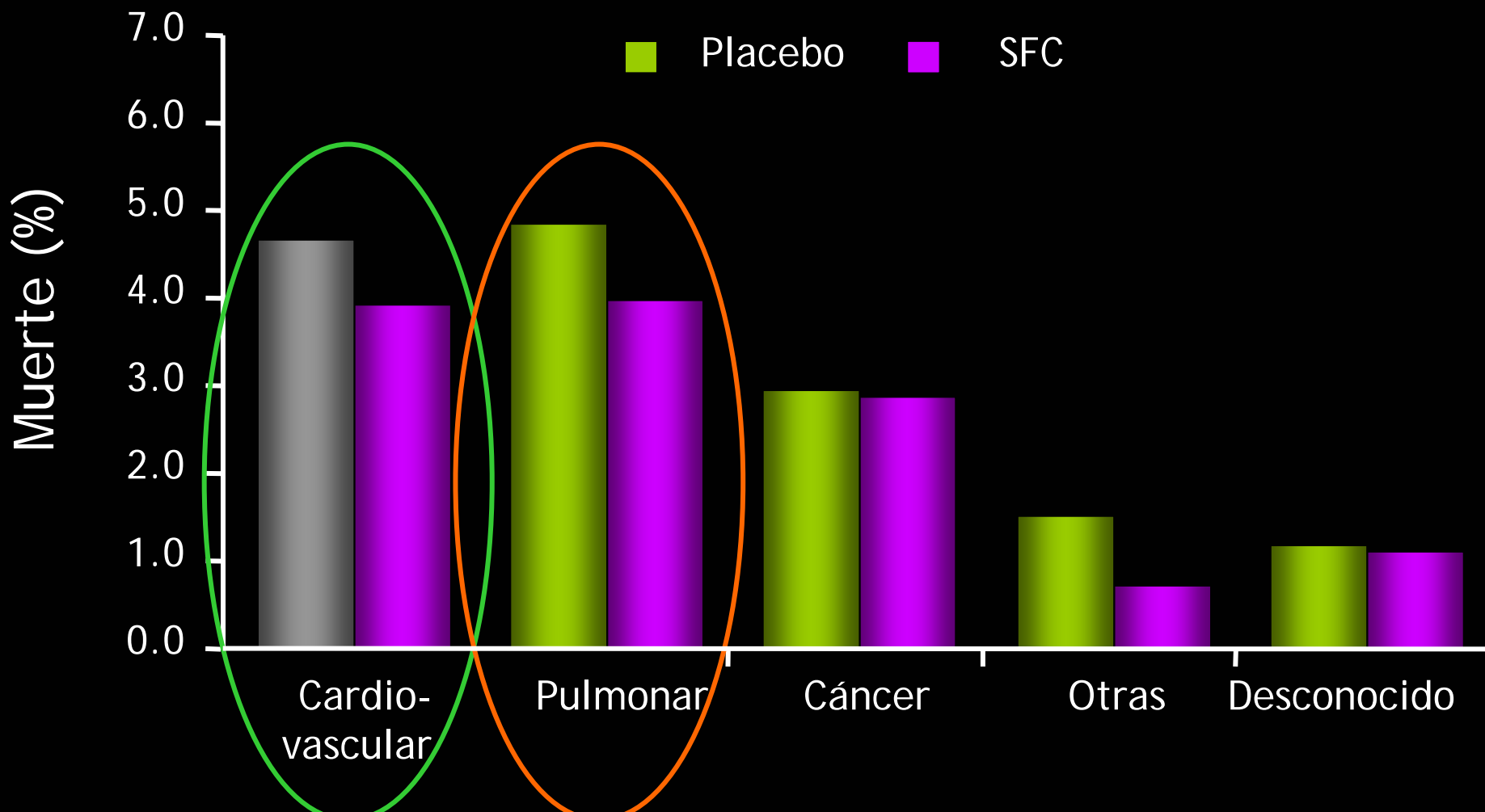
- Budesonida 400 µg bid (n=634)
- Placebo (n=643)

3 años

Eventos Cardioisquémicos



Causa de Muerte y Tratamiento (adjudicado por CEC)

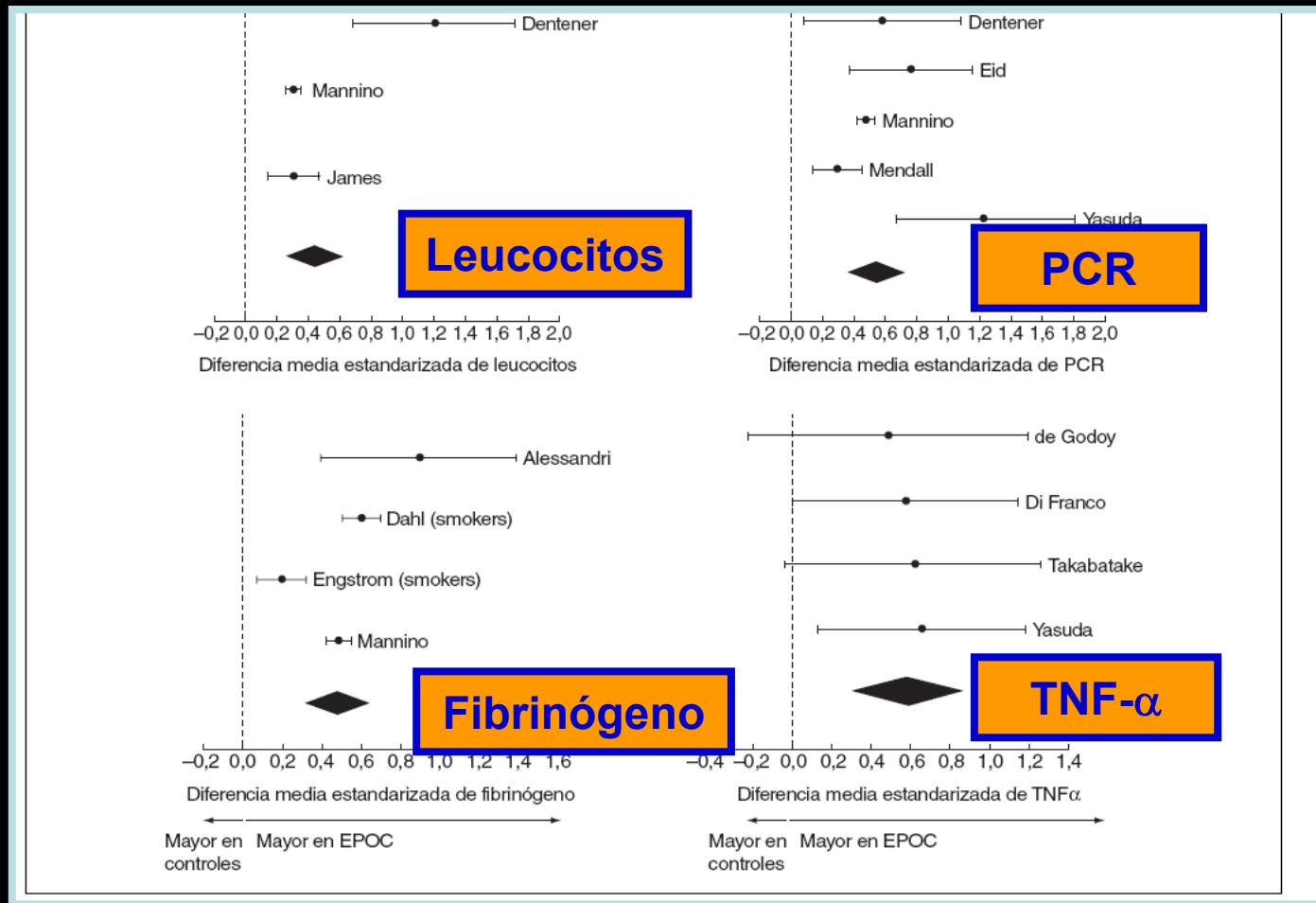


¿Cuál es el nexa entre mortalidad respiratoria y mortalidad cardiaca ?

- Factores de Riesgo Comunes
- Obstrucción al flujo aéreo (FEV1)
- Efectos 2º Fármacos
- **Inflamación Sistémica (PCR)**

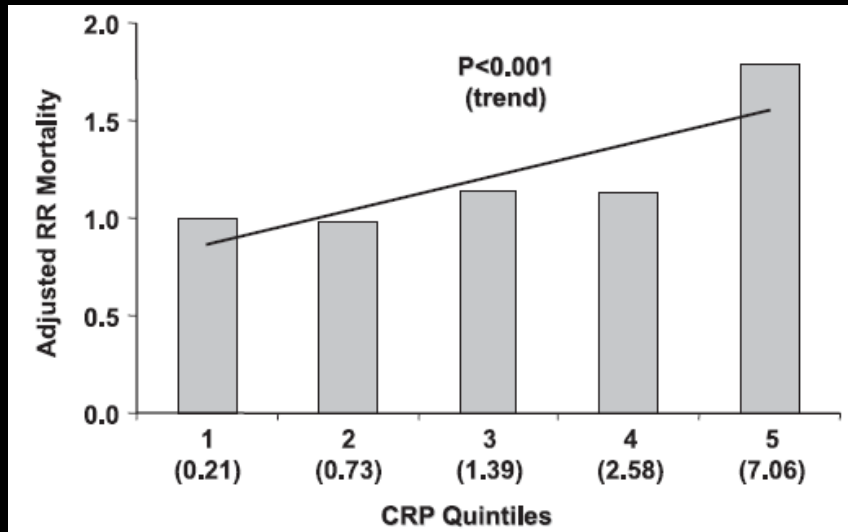


Marcadores de Inflamación en EPOC

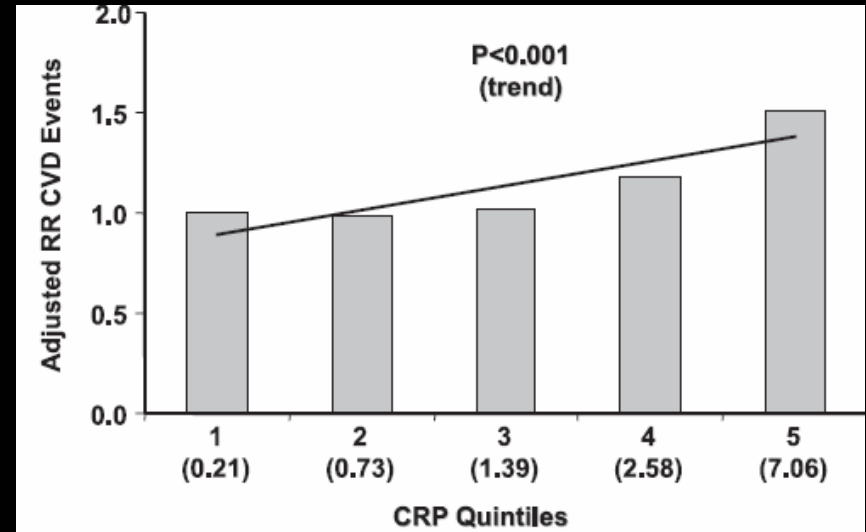


PCR en Lung Health Study Cohort

PCR y Mortalidad Total

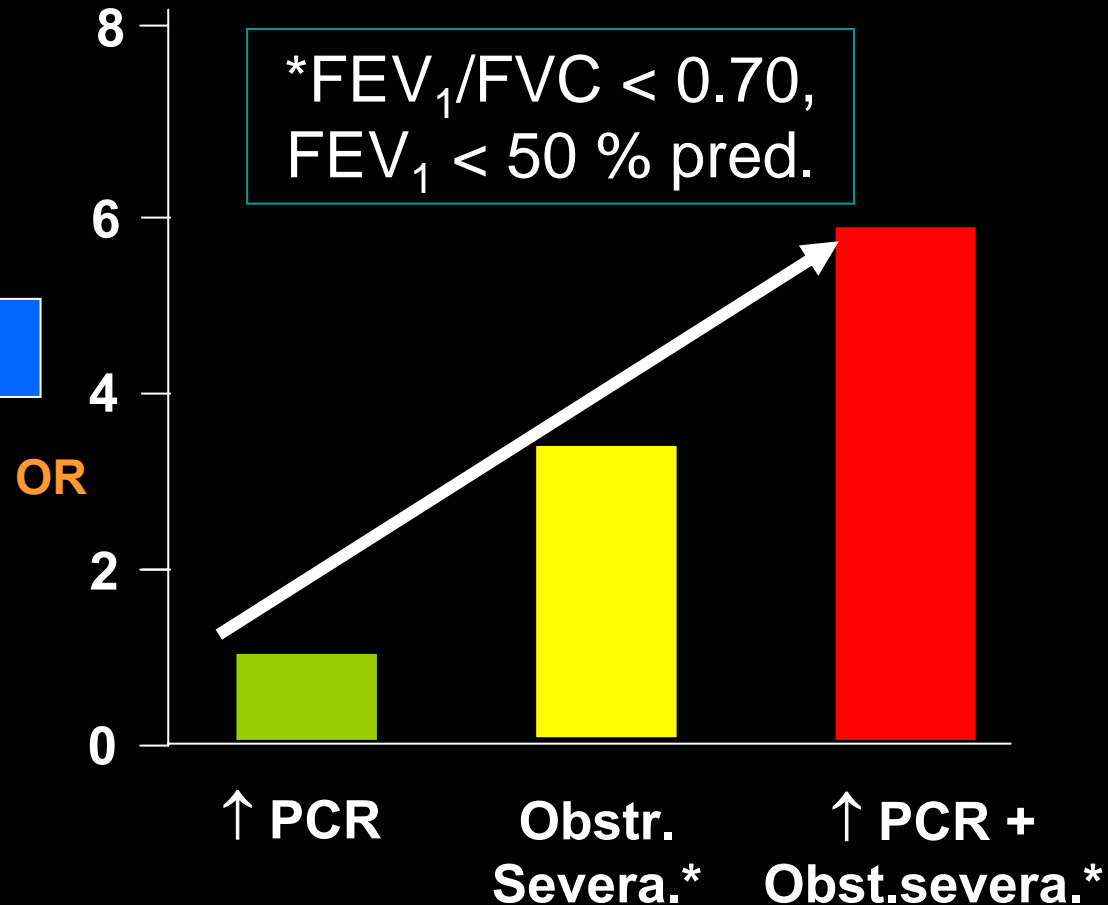
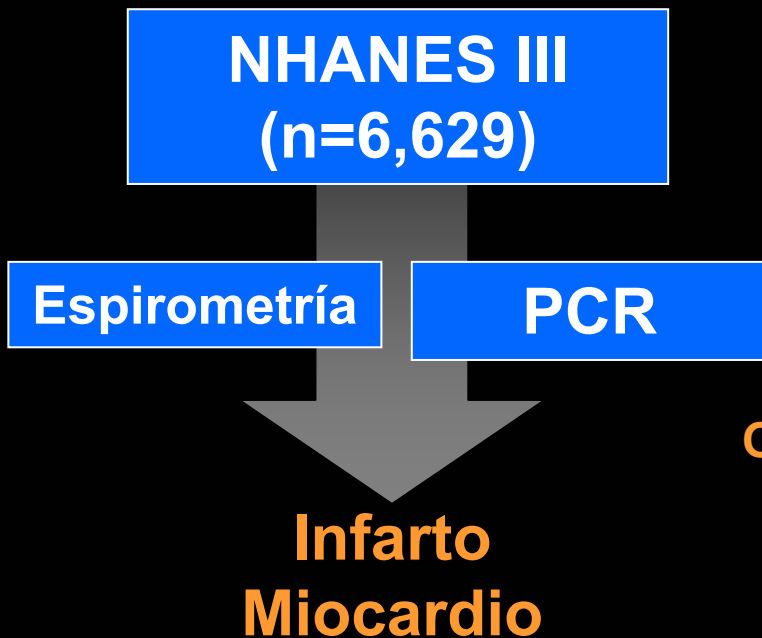


PCR y Eventos CV

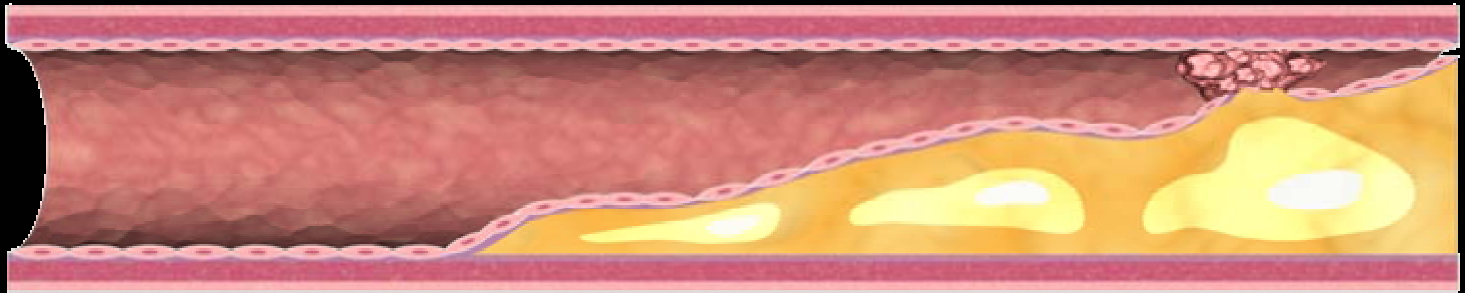


EPOC e Infarto de Miocardio

Papel Potencial de la Inflamación Sistémica



PCR participa en todos los estadios de la aterogénesis



Papel de PCR

Disfunción Endotelial

↓ Vasodilación
↓ NO

Activación Endotelial

↑ Adhesión Monocitos
↑ Progenitores Endoteliales

Progresión Placa

↑ Migración Monocitos
↑ Proliferación CMLV

Ruptura Placa/ Trombosis

↑ Adelgazamiento Capa
↑ Secreción FT
↓ Fibrinólisis

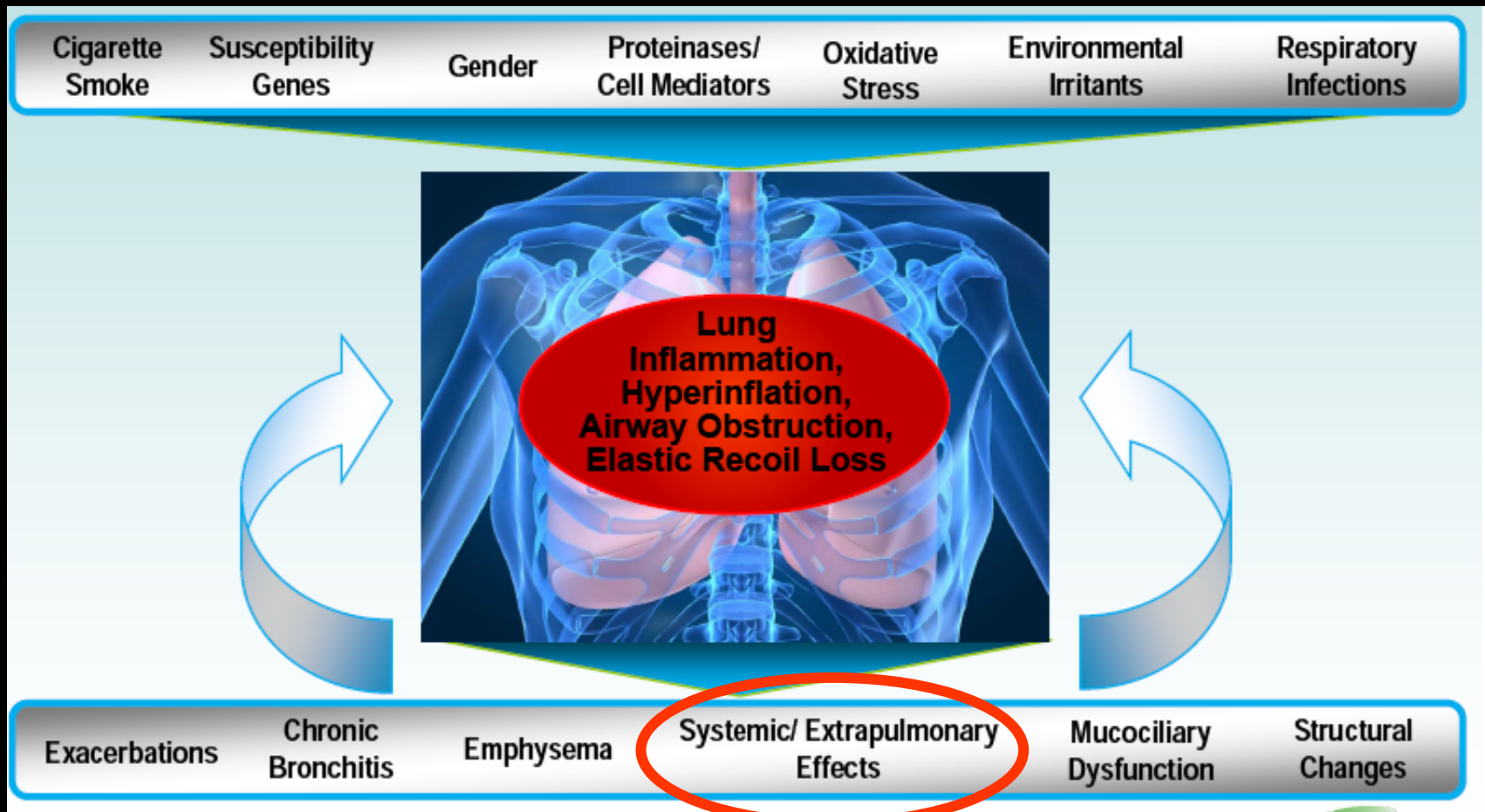
Progresión de la aterosclerosis

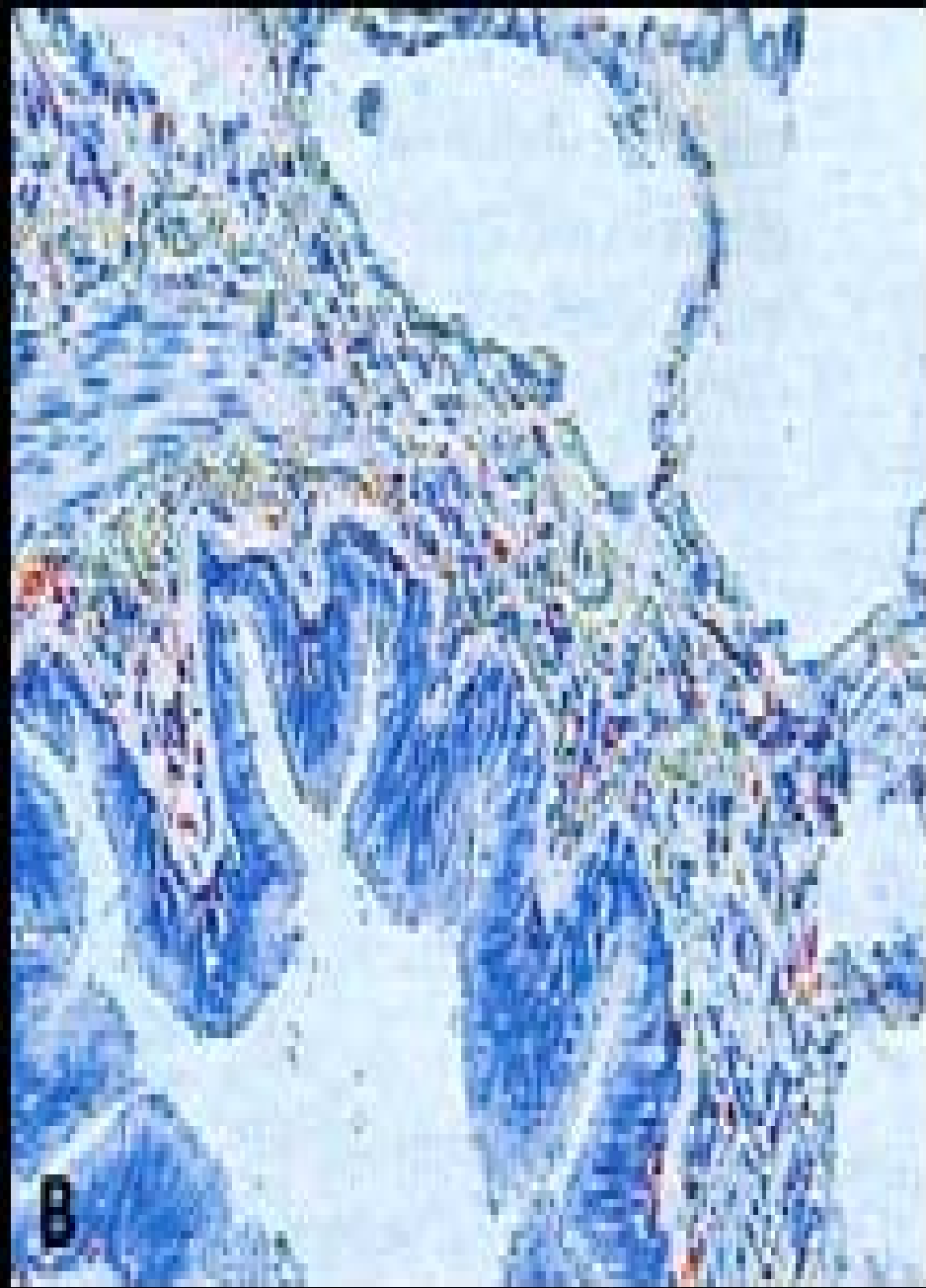
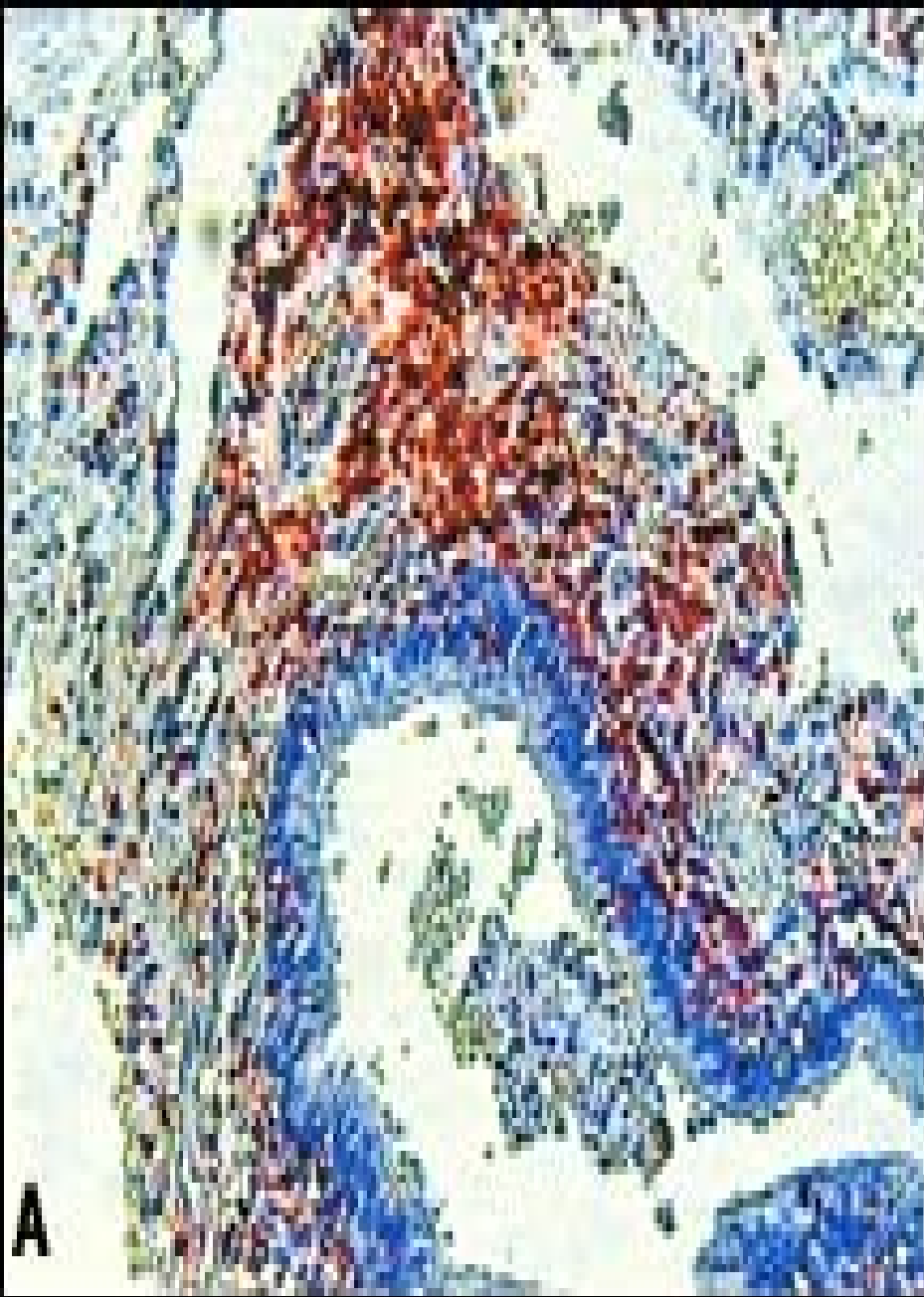
NO: Oxido nítrico, CMLV: célula muscular lisa vascular, FT: Factor Tisular

Bisoendial RJ, Kastelein JJP, Stroes ESG. Atherosclerosis 2007; **195**:e10-18

Packard RRS, Libby P. Clin Chem 2008; **54**:24-38

Patogénesis del EPOC



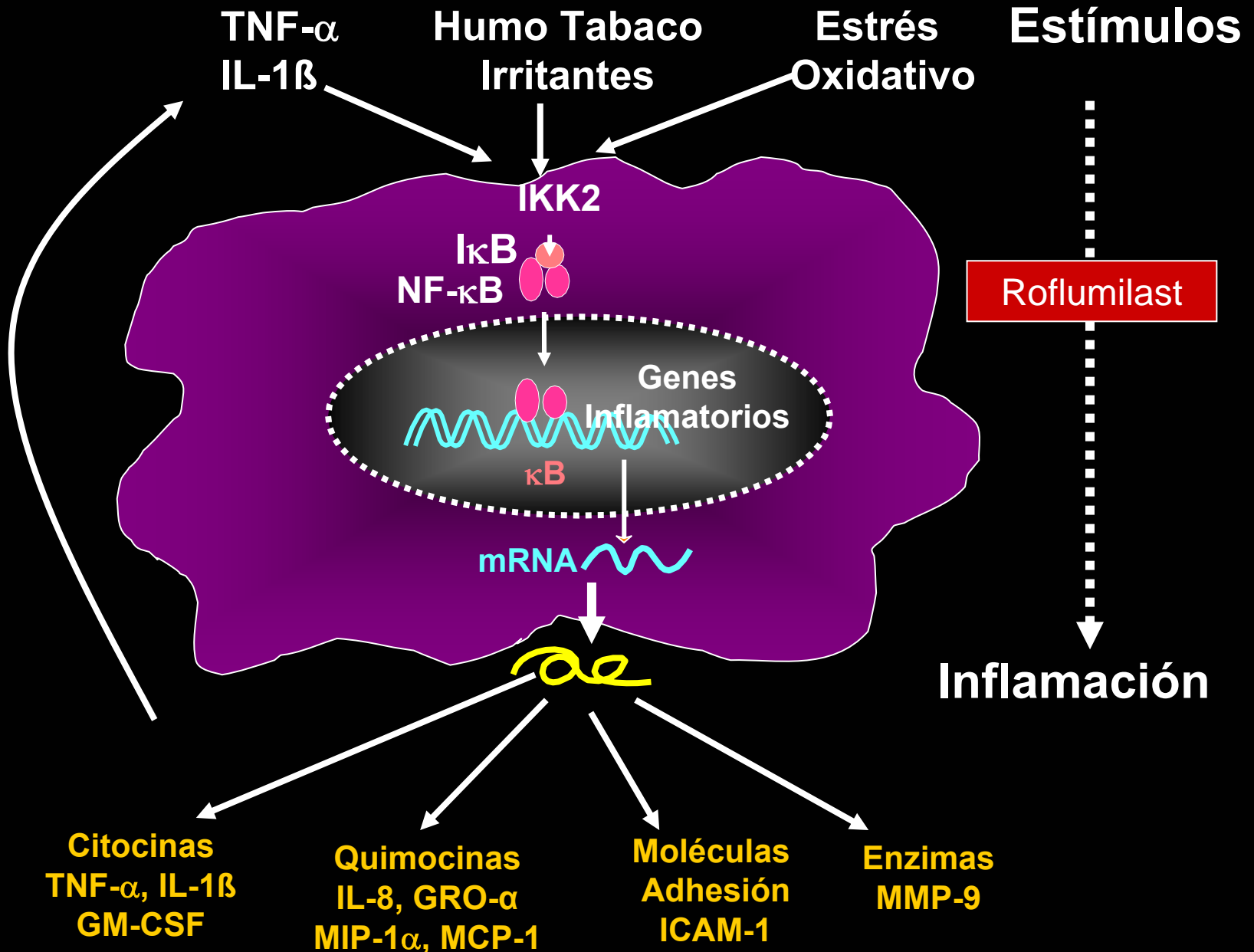


Febrero 23, 2004



¿Síndrome Inflamatorio Crónico?

Activación del NF- κ B en EPOC



“Fenotipo Inflamatorio”

Tabaco

Particulas

PULMÓN

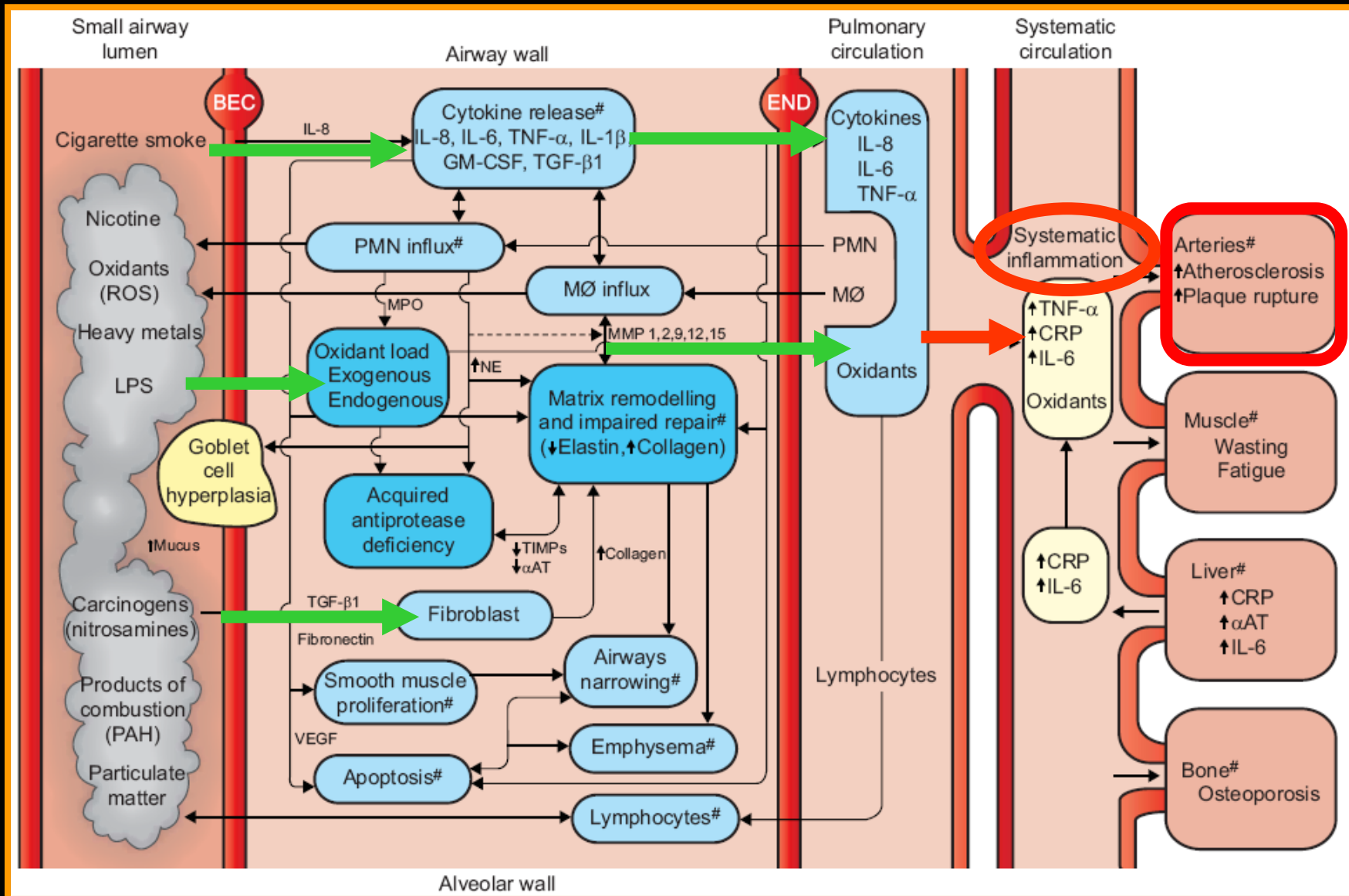
Estrés oxidante → Inflamación
Obstrucción Flujo Aéreo
Hiperinsuflación/hipoxia

Higado

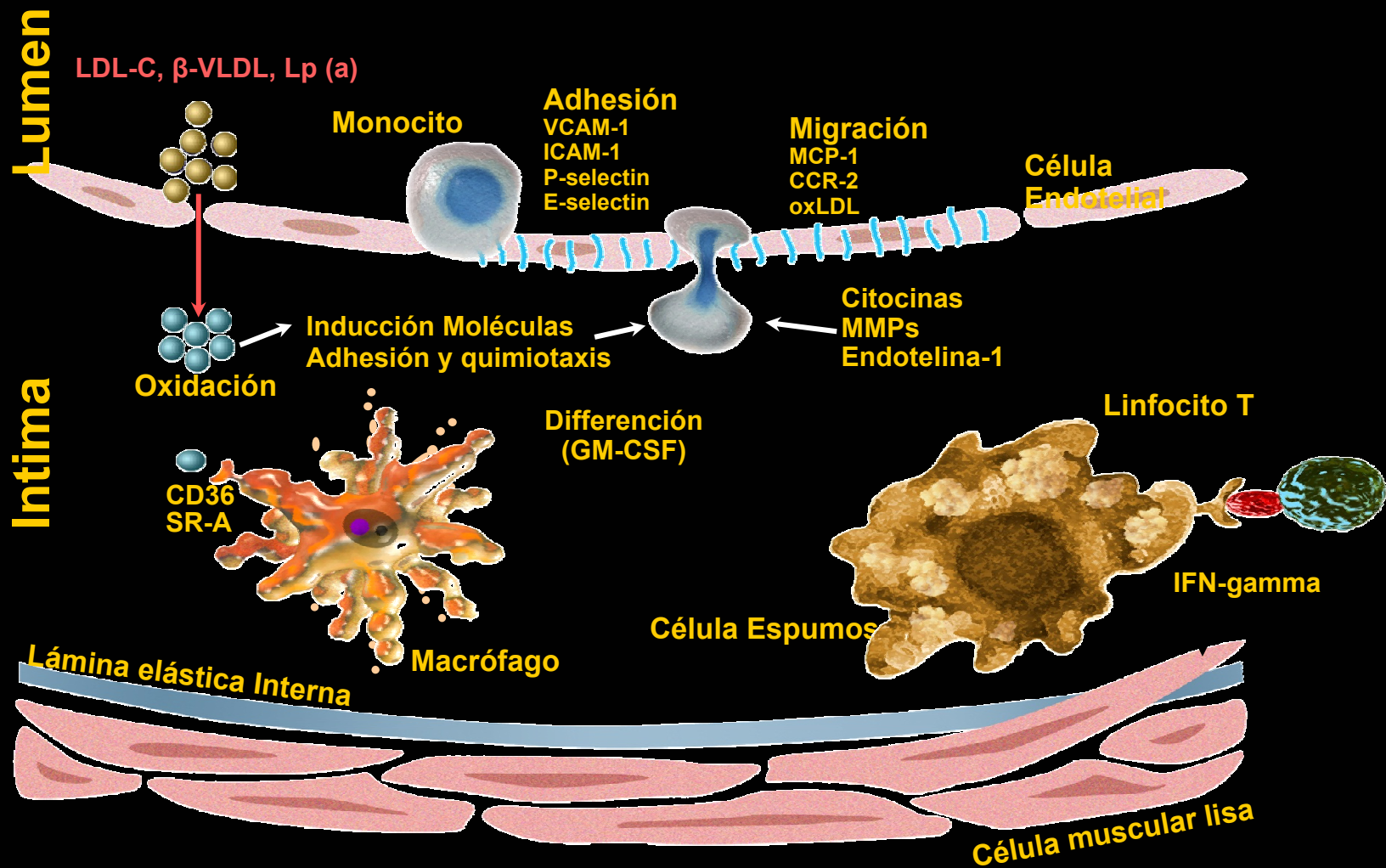
Citocinas
Proinflamatorias

MANIFESTACIONES INFLAMATORIAS SISTÉMICAS

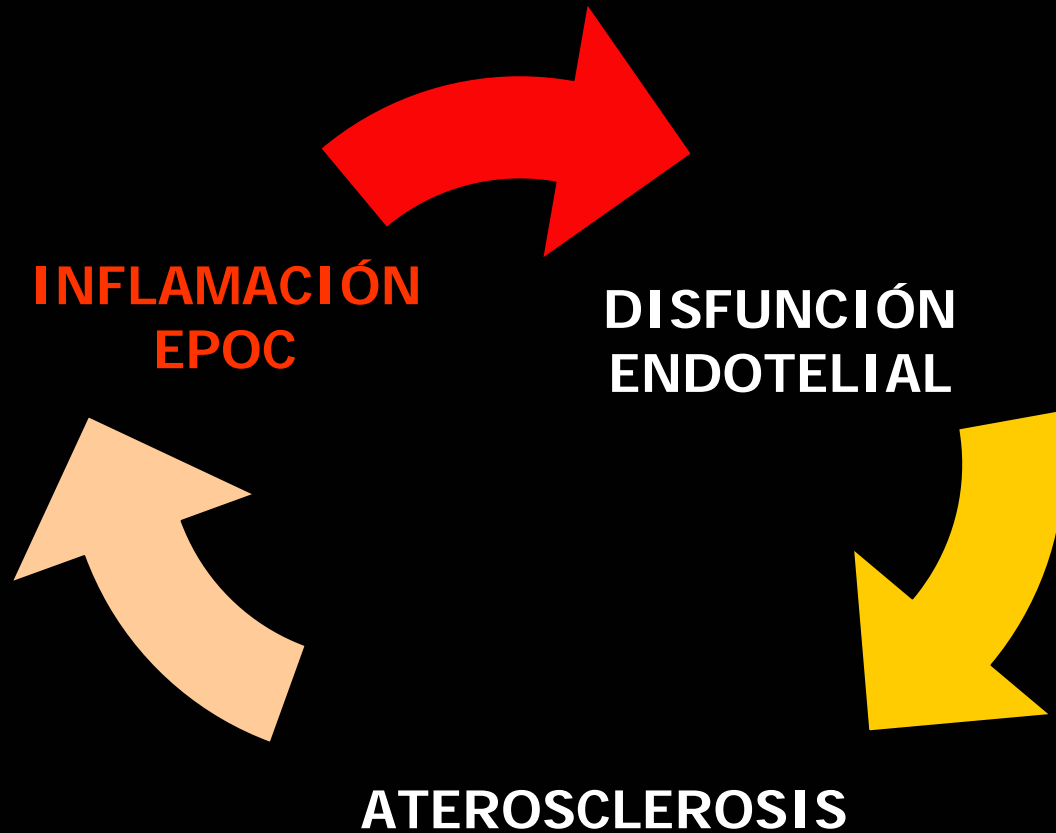
Mecanismos de las Manifestaciones Sistémicas

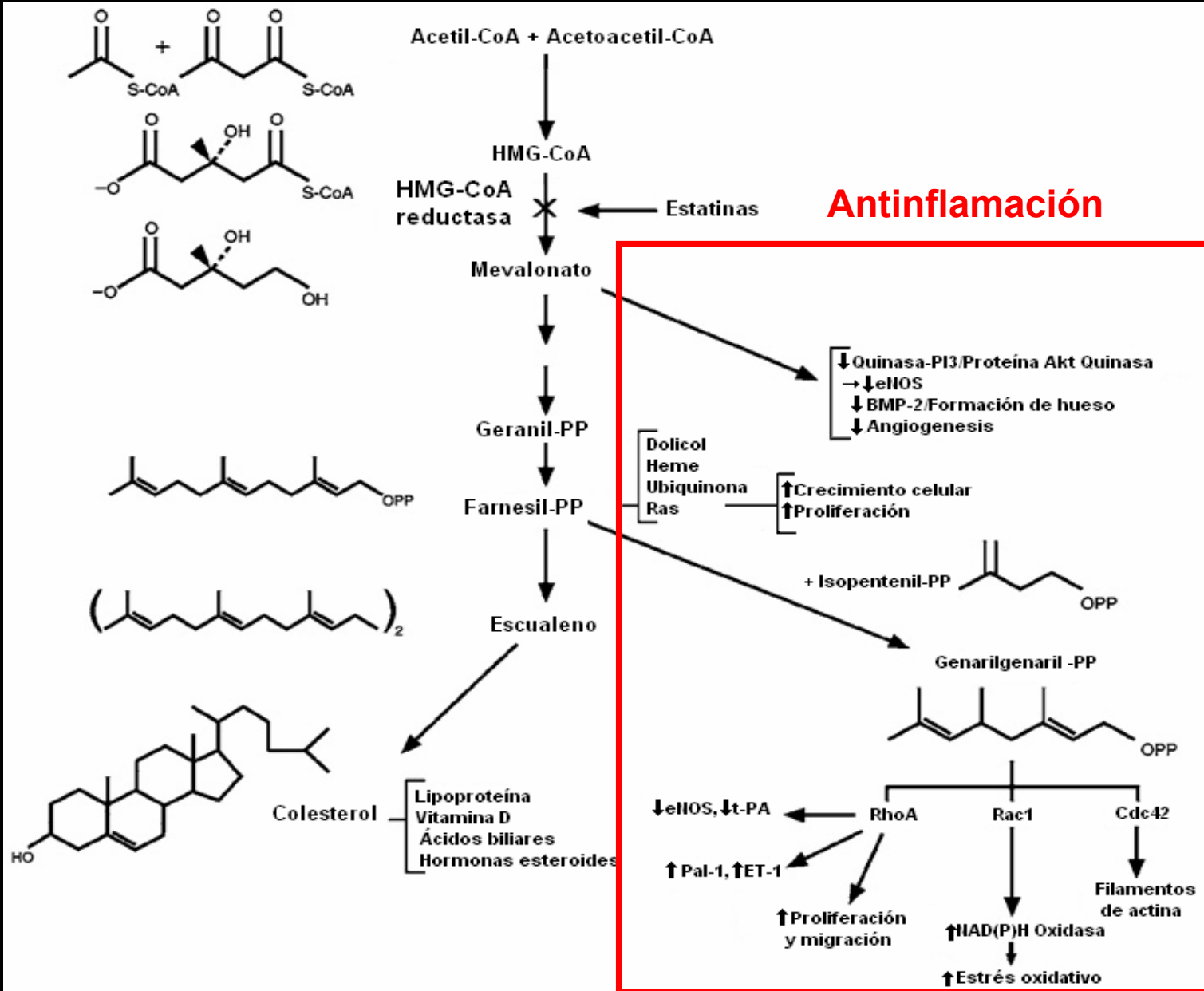


La Aterosclerosis es un proceso Inflamatorio crónico



UN CONTINUUM Circulo Vicioso

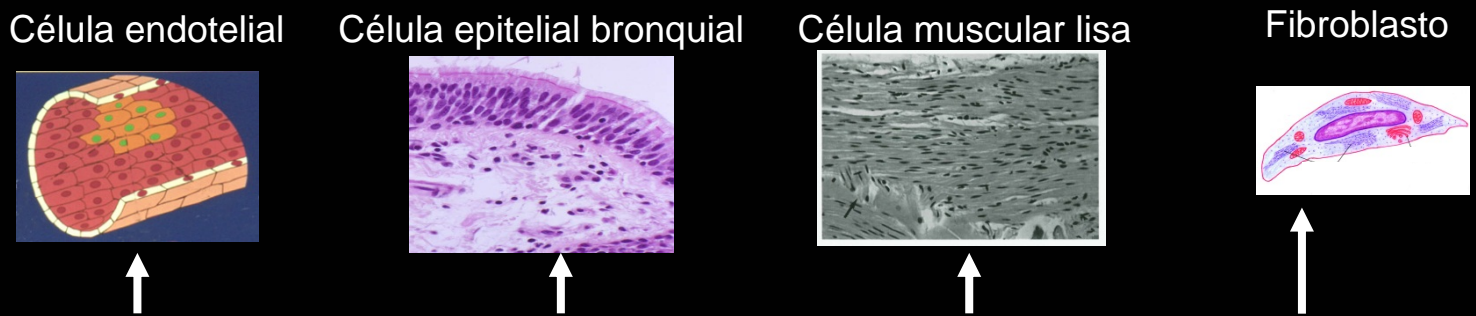




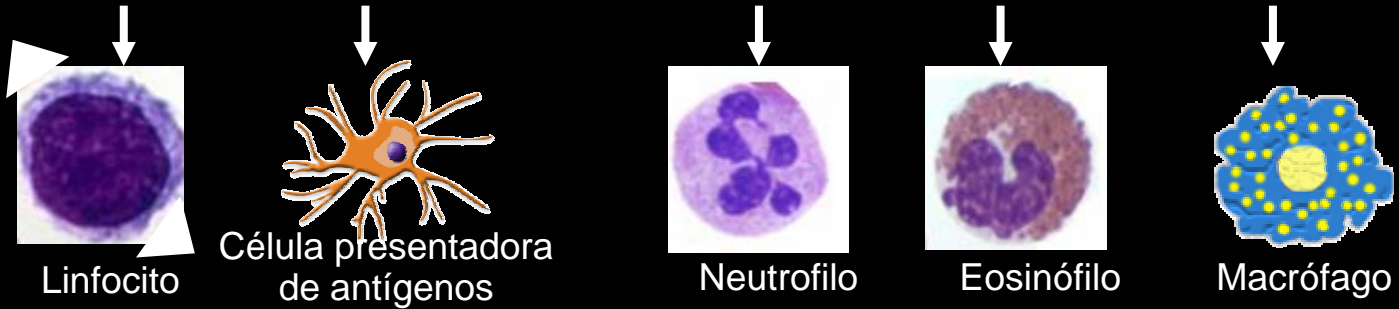
Ruta de síntesis del colesterol

Modificado de Liao JK, Laufs U. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2005;45:89

Células susceptibles de la acción de las estatinas en la EPOC



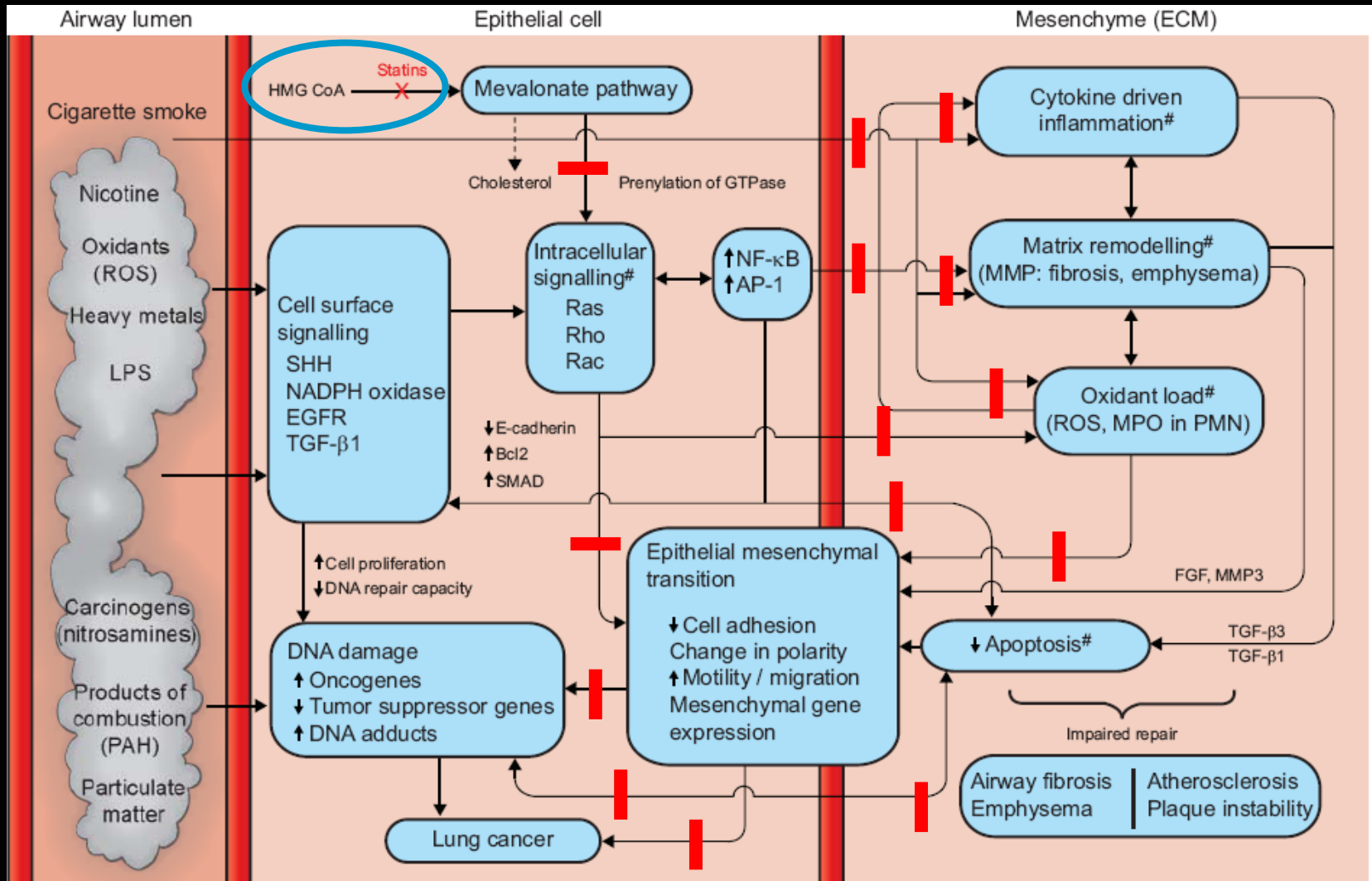
ESTATINAS:
↓ adhesión, ↓ producción de citocinas y otros mediadores,
↓ proliferación celular, ↑ apoptosis celular, ↓ stress oxidativo



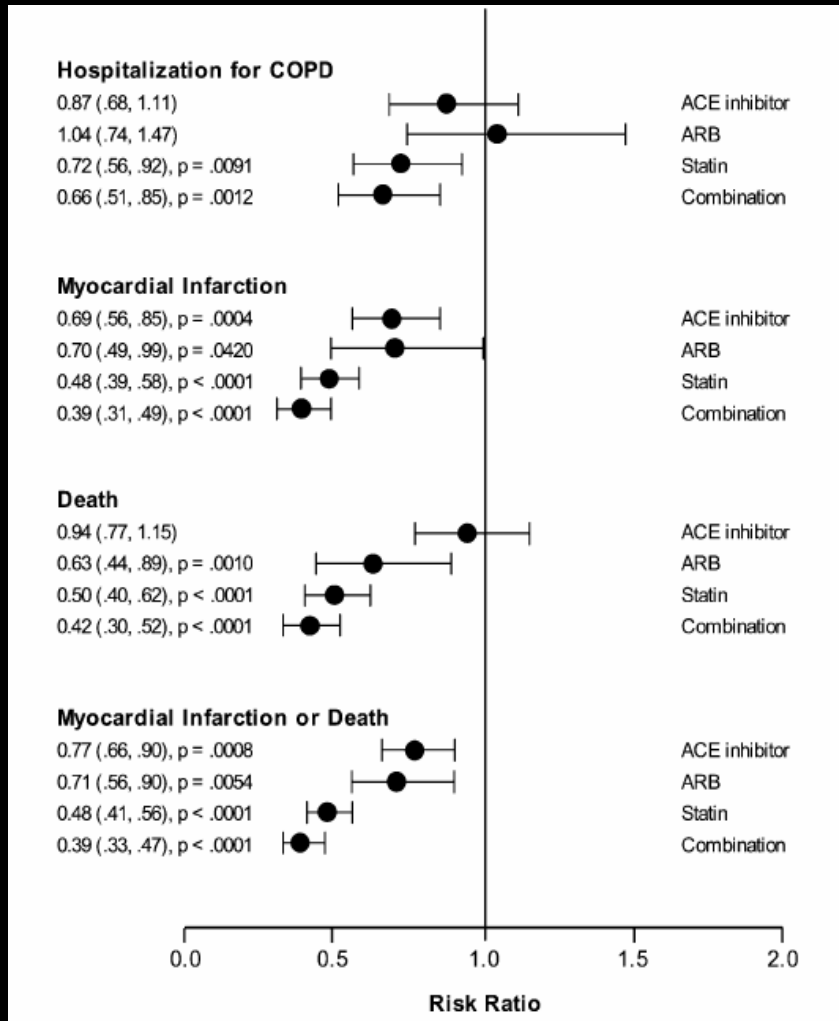
Células inflamatorias

Modificado de Hothersall E et al. Thorax 2006; 61: 729-734.

Efectos de las Estatinas en EPOC



Estatinas e IECAs reducen la mortalidad y Morbilidad en EPOC



La combinación de Estatinas con IECAS o ARA-II reduce la hospitalización y mortalidad en EPOC, independiente del grado de riesgo vascular

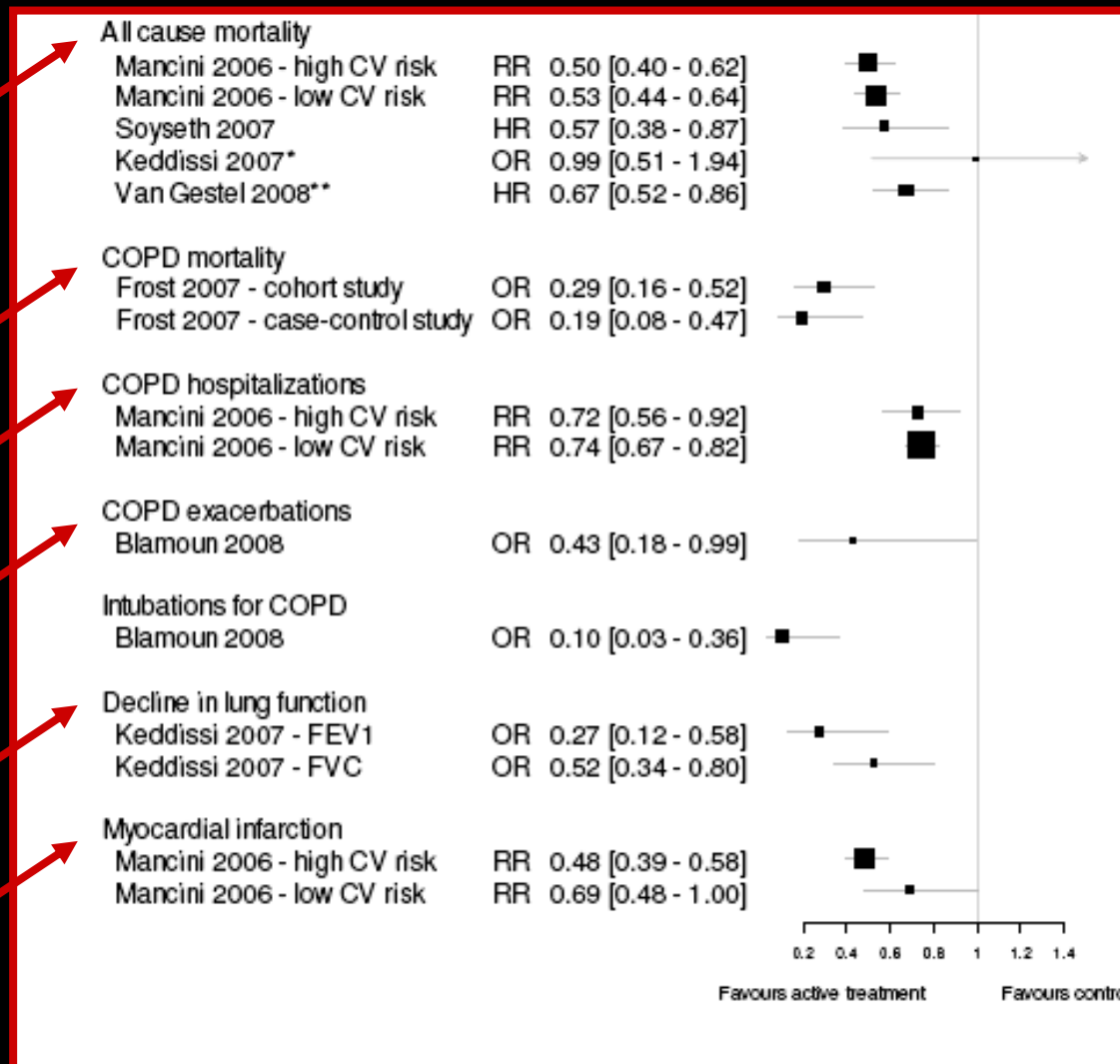
RR con Estatinas en estudios Observacionales, comparado con un MTA de ECRs de Prevención 1^a de CI

Cohort	No	OR (95% CI)	Relative risk reduction	Reference
COPD	19720	0.53 (0.42 to 0.62)	47% risk reduction for death or MI in high risk COPD patients	Mancini <i>et al</i> ⁷⁰
COPD	854	0.57 (0.38 to 0.87)	43% risk reduction for death after hospital discharge for COPD exacerbation	Soyseth <i>et al</i> ⁷¹
COPD	76232	0.62 (0.43 to 0.91)	38% risk reduction for death following hospitalisation with chest infection	Frost <i>et al</i> ⁷²
		0.19 (0.08 to 0.47)	81% risk reduction for death following hospitalisation with COPD exacerbation	
US Veterans	483733	0.45 (0.42 to 0.48)	55% risk reduction of lung cancer with > 6 months of statin use	Farwell <i>et al</i> ⁸³
US Veterans	62842	0.70 (0.60 to 0.81)	30% risk reduction of lung cancer	Karp <i>et al</i> ⁸⁴
US Veterans	8652	0.54 (0.42 to 0.70)	46% risk reduction of death following hospitalisation for pneumonia	Mortensen <i>et al</i> ⁸⁵
Primary prevention RCT*	21087	0.71 (0.56 to 0.91)	29% risk reduction for death following an MI	Pignone <i>et al</i> ⁶¹
		0.70 (0.62 to 0.79)	30% risk reduction for having a MI	

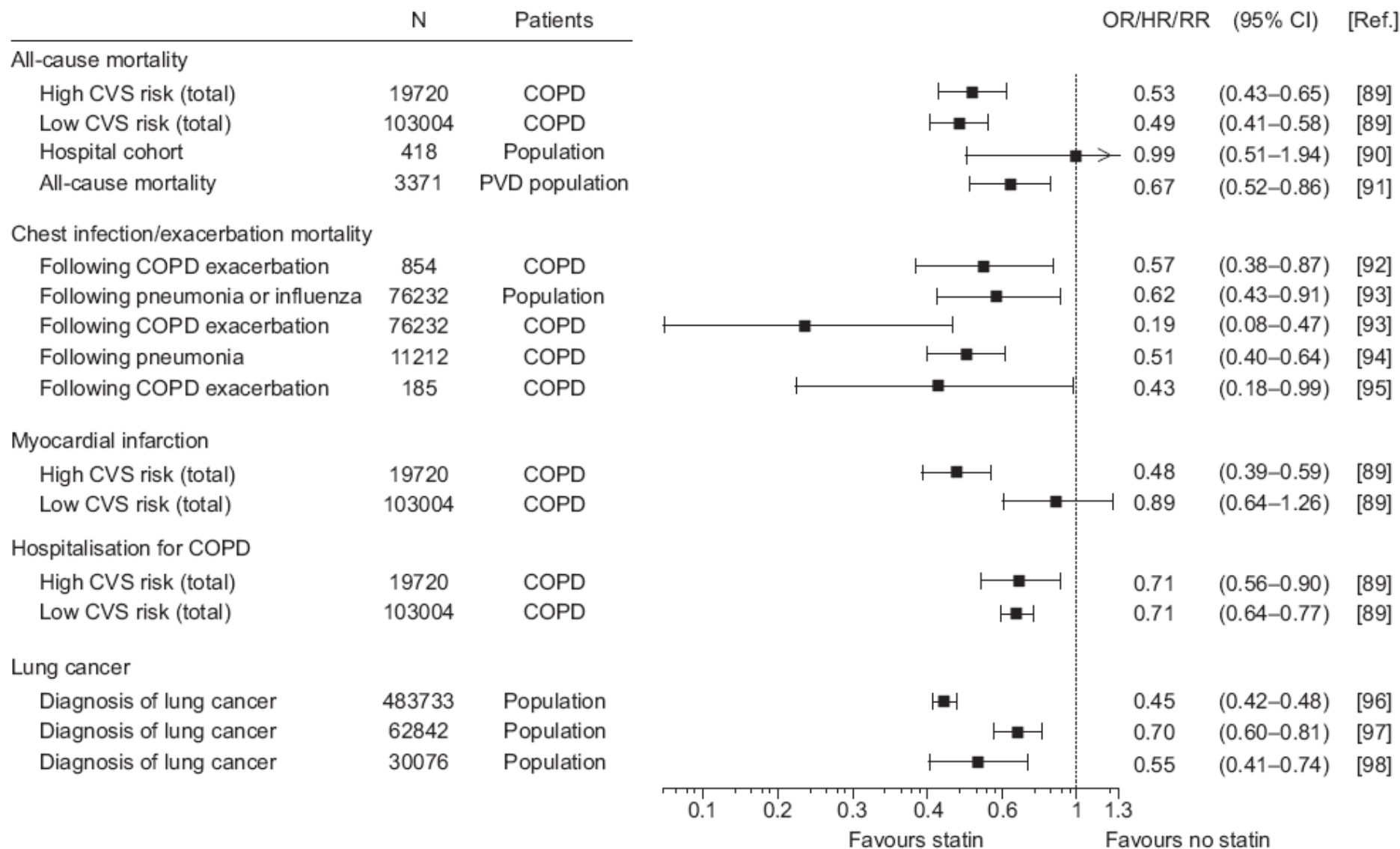
CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; MI, myocardial infarction; OR odds ratio.

*Based on a meta-analysis of randomised controlled trials.

Estatinas en EPOC: Revisión Sistemática



Estatinas en EPOC



Efectos de las estatinas en la evolución y la morbimortalidad de pacientes con EPOC

-
-
- Reducen el progresivo deterioro de la FEV1 y FVC
 - Disminuyen la celularidad global y el recuento de neutrófilos en el lavado bronco-alveolar
 - Reducen el rechazo de trasplantes cardiopulmonares
 - Mejoran la tolerancia al ejercicio
 - Disminuyen el número de hospitalizaciones y asistencias a urgencias
 - Reducen el número de reagudizaciones por EPOC
 - Menor mortalidad por patología relacionada con EPOC
 - Menor mortalidad total
-
-

Objetivos terapéuticos cLDL: ¿Dónde clasificar a EPOC?

Pacientes	Objetivo LDL	Clase	Nivel
Pacientes con riesgo "muy alto"	≤ 70 mg/dl y/o \downarrow cLDL $\geq 50\%$ cuando no pueda alcanzarse el objetivo	I	A
Pacientes con riesgo "alto"	≤ 100 mg/dl	Ila	A
Pacientes de riesgo "moderado"	≤ 115 mg/dl	Ila	C

Roflumilast y ECV

Endpoint	Roflumilast N=6563	Placebo N=5491	HR	pvalue 95% IC
Endpoint global %*	52 (0,80)	76 (1,4)	0,65	(0.45-093) 0,019
Muerte CV	35 (0,50)	42 (0,80)	0,76	(0.49-1,2) 0,245
IM No mortal	11 (0,30)	22 (0,40)	0,55	0.26-1,14 0,109
Ictus No Mortal	6 (0,10)	12 (0,20)	0,41	0.14-1,17 0,097

* Endpoint compuesto de Eventos Cardiovasculares Mayores

¿Podemos cambiar el curso de la Enfermedad?



Fotos de David Halpin MD

Muchas Gracias