

Ictus y estatinas: más allá de la reducción de los valores de colesterol

Luis Castilla Guerra^a, María Dolores Jiménez Hernández^b y María del Carmen Fernández Moreno^c

^aServicio de Medicina Interna. Hospital de la Merced. Osuna. Sevilla. España.

^bServicio de Neurología. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. España.

^cServicio de Neurología. Hospital de Valme. Sevilla. España.

Introducción. La utilización de las estatinas en la enfermedad cerebrovascular es hoy día un campo en expansión. Los resultados que numerosos ensayos clínicos con estatinas han proporcionado hacen que se estén revisando conceptos tradicionales en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular.

Objetivo. Realizar una revisión actualizada del papel de las estatinas en el ictus, en la que se analicen de manera pormenorizada los diferentes ensayos en prevención primaria y secundaria de la enfermedad cerebrovascular.

Método. Revisión bibliográfica de los artículos publicados en PubMed sobre estatinas e ictus.

Resultados. En la actualidad hay más de 1.300 artículos sobre estatinas e ictus en PubMed, de los cuales más de 500 son revisiones. Es de reseñar que en el último metaanálisis sobre estatinas e ictus, el CTT (Cholesterol Treatment Trials Collaborators), que incluye a más de 90.000 pacientes, se demuestra que las estatinas disminuyen la incidencia de ictus, con una reducción de riesgo relativo del 21%, y que este efecto se debe fundamentalmente al grado de reducción del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

Conclusiones. Actualmente las estatinas están indicadas para prevenir la aparición y la recurrencia del ictus isquémico, y, recientemente, nuevos datos indican su utilidad en la fase aguda del ictus, incluso como tratamiento coadyuvante en la fibrinólisis o la angioplastia.

Palabras clave:

Correspondencia: Dr. L. Castilla Guerra.
Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Merced.
Juan Ramón Jiménez, 5. 41908 Castilleja de Guzmán.
Sevilla. España.
Correo electrónico: castillafernandez@hotmail.com

Recibido el 10-4-2008 y aceptado el 16-9-2008.

Estatinas. Prevención del ictus. Enfermedad cerebrovascular.

STATINS AND STROKE: BEYOND THE REDUCTION IN CHOLESTEROL

Introduction. The use of statins in cerebrovascular disease is currently a rapidly expanding field. The results of numerous clinical studies with statins have lead to traditional concepts in the management of cerebrovascular disease being reviewed.

Objective. To perform an up-to-date review on the role of statins in stroke, and to carry out a detailed analysis of the different studies on the primary and secondary prevention of cerebrovascular disease.

Method. A literature review of articles published in PubMed on "statins and stroke" (estatinas y ictus).

Results. There are currently more than 1300 articles published on statins and stroke in PubMed, of which more than 500 are reviews. It is worth noting that in the latest meta-analysis on statins and stroke, the CTT (Cholesterol Treatment Trials Collaborators), which includes more than 90,000 patients, it shows that statins reduce the incidence of stroke, with a relative risk reduction (RRR) of 21%, and that this effect is basically due to level of reduction of low density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol).

Conclusions. Statins are currently indicated for the prevention and recurrence of ischaemic stroke, and, recently, new data suggests that it is useful in the acute phase of stroke, as well as a coadjuvant therapy in fibrinolysis or angioplasty.

Key words:

Statins. Stroke prevention. Cerebrovascular disease.

Introducción

En las últimas décadas, diversos ensayos clínicos han establecido de forma inequívoca que las estati-

nas, los fármacos inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa no sólo disminuyen las concentraciones plasmáticas del colesterol, sino que además reducen de forma eficaz los episodios vasculares en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria (EC)^{1,2}. No obstante, más recientemente, han aparecido nuevas evidencias que demuestran que las estatinas pueden tener un efecto similar en el ámbito cerebrovascular, por lo que a este grupo farmacológico se otorga un papel central en la prevención primaria y secundaria del ictus isquémico³.

El inesperado hallazgo de una reducción de la incidencia de ictus en 2 estudios de intervención con estatinas en pacientes con EC establecida abrió el camino al uso de las estatinas en la prevención del ictus^{4,5}. Desde entonces hasta hoy, son numerosos los ensayos que han ido ampliando las indicaciones de estos fármacos en la enfermedad cerebrovascular.

No obstante, aunque tradicionalmente la hipercolesterolemia (HC) ha sido un factor de riesgo establecido para la EC, la relación HC e ictus no ha estado tan clara, y así, en las últimas décadas, varios estudios observacionales aumentaron la controversia al no encontrar una asociación clara entre HC e ictus. De hecho, en 1995 se publicó el metaanálisis Prospective Study Collaboration (PSC), realizado en más de 13.000 pacientes, en el que se encontró que no había relación entre los valores séricos de colesterol e ictus (*odds ratio* [OR] = 0,98)⁶. Son numerosos los factores que se señalan como causantes de la falta de esta correlación. Por una parte, el ictus es una enfermedad heterogénea que incluye diferentes subtipos, con distinta susceptibilidad a los valores séricos de colesterol (p. ej., no es lo mismo un ictus isquémico, hemorrágico o de causa indeterminada). Por otra parte, los estudios estaban diseñados para valorar la relación entre los valores totales de colesterol y EC, mientras que el análisis de la relación entre el colesterol y el ictus fue indirecto. Por ejemplo, la mayoría de los estudios habían seleccionado a cohortes de individuos con EC, individuos más jóvenes y de riesgo alto de muerte coronaria, distinta de la de los pacientes típicos de ictus, con edad mayor y riesgo mayor de mortalidad cerebrovascular⁷.

En estudios más recientes, en los que se han diferenciado los ictus isquémicos de los hemorrágicos, sí se ha demostrado una asociación entre ictus isquémico e HC, como el Women's Polling Project⁸, o más recientemente el Women's Health Study, un estudio prospectivo en una cohorte de 27.937 mujeres, en el que se confirmó una relación directa e intensa entre ictus isquémico y valores sanguíneos de colesterol to-

tal ($p < 0,001$) y de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) ($p < 0,003$)⁹.

Por tanto, aunque los estudios epidemiológicos inicialmente despertaron dudas de la relación del colesterol con el ictus, hoy se dispone de una evidencia clara de esta asociación. Además, numerosos estudios y varios metaanálisis posteriores, el último el Cholesterol Treatment Trials Collaborators (CTT), en más de 90.000 pacientes, han demostrado que las estatinas disminuyen la incidencia de ictus, con una reducción de riesgo relativo (RRR) del 21% (OR = 0,79; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,73-0,85), y este efecto se debe fundamentalmente al grado de reducción del cLDL, con una reducción de un 15,6% (IC del 95%, 6,7-23,6%) del riesgo de ictus por cada 10% de reducción del cLDL^{10,11}.

Mecanismo de acción de las estatinas en la prevención del ictus

El mecanismo por el cual las estatinas disminuyen la incidencia de ictus no está completamente aclarado, y está en revisión continua. Son numerosas las vías de actuación que se han propuesto como las causantes de esta acción.

Es bien conocido que el principal efecto de las estatinas es la reducción de los valores séricos del cLDL, entre el 20 y el 55%, según el tipo de estatina³. En la enfermedad cerebrovascular, éste parece ser a su vez el principal causante de la reducción observada en los distintos ensayos clínicos. En el metaanálisis CTT, que incluyó los resultados de 14 ensayos aleatorizados¹, se demostró que cuanto mayor era la diferencia en la reducción del cLDL entre los grupos, de intervención o no, mayor era la disminución del riesgo de ictus. Por tanto, se acepta que el mecanismo principal por el que disminuye el riesgo de ictus es la reducción del cLDL, el efecto hipolipemiante.

No obstante, también en ese mismo metaanálisis, se reconoce que la reducción del cLDL sólo puede explicar el 65-80% del efecto de las estatinas en la prevención del ictus, por lo que se señala que debería haber otros mecanismos que justificaran esa reducción adicional.

Esos efectos beneficiosos de las estatinas no dependientes de la reducción del cLDL son los llamados *efectos pleiotrópicos*, entre los que se incluyen: la estabilización de la placa aterosclerótica, el efecto antiinflamatorio, el efecto antitrombótico y la mejora de la reactividad vasomotora.

Todos estos efectos actuarían en diferentes mecanismos etiopatogénicos del ictus:

1. Enfermedad cerebrovascular aterosclerótica. Las estatinas actuarían induciendo la estabilización y la re-

gresión de la placa aterosclerótica, en la génesis de diferentes tipos etiológicos de infarto cerebral, fundamentalmente los de causa aterotrombótica, por la formación de placas ateromatosas en las arterias carótidas, cerebrales y vertebrales, los debidos a placas ateromatosas en el cayado aórtico (fuente de embolias), y posiblemente los infartos lacunares debidos a microateromas. En la carótida, este efecto se observa de forma no cruenta mediante ecografía con la valoración del espesor íntima-media (EIM). El EIM es un indicador de arteriosclerosis y un factor predictivo del desarrollo de estenosis carotídea, y se asocia claramente con las concentraciones de colesterol y la aparición del ictus¹⁰.

El mecanismo de acción de las estatinas en la placa carotídea no está completamente claro. Por un lado, parece que este efecto en la reducción de la placa carotídea está relacionado con la disminución de los valores plasmáticos del cLDL. Así, en un meta-análisis que incluye 9 ensayos clínicos aleatorizados, se ha encontrado que hay una correlación entre la disminución de los valores de cLDL con estatinas y la reducción del EIM carotídeo, de forma que por cada reducción del 10% en el cLDL se estima una reducción del EIM carotídeo del 0,73% por año (IC del 95%, 0,27-1,19)¹⁰. Sin embargo, se han propuesto otros mecanismos, según los cuales no sólo disminuirían la concentración de cLDL en la placa, sino que, como se ha demostrado tras analizar el material extraído de las endarterectomía de individuos tratados con pravastatina también reducirían el recuento de macrófagos locales, el número de apoptosis, los valores de metaloproteinasas o la proliferación local de células musculares lisas¹¹. También reducirían la expresión en la pared vascular de moléculas de adhesión (VCAM, ICAM-1, etc.) que participan en la selección celular en la placa^{12,13}.

Hay numerosos estudios de imagen que han mostrado el efecto de las estatinas en la regresión de la ateromatosis carotídea. En el estudio Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study (CAIUS)¹⁴, se aleatorizó a 305 pacientes con HC y asintomáticos con 40 mg de pravastatina frente a placebo, a los que se siguió durante 3 años. Se demostró que los pacientes que recibieron placebo mostraron progresión de las lesiones (0,009 mm/año) frente a la regresión (-0,0043 mm/año) observadas en el grupo tratado ($p < 0,0007$). Las curvas de progresión comenzaron a divergir a los 6 meses de iniciado el tratamiento y el beneficio fue independiente del cLDL alcanzado. No obstante, varios estudios posteriores, como el ASAP¹⁵ y el Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol (ARBITER)¹⁶, han demostrado que es necesario un des-

censo más enérgico de los valores de colesterol, generalmente superiores a las recomendaciones habituales, y reducciones del cLDL del 45% o más, para favorecer la regresión de la aterosclerosis carotídea. También las estatinas han demostrado disminuir el EIM en pacientes con ateromatosis carotídea y valores normales de colesterol¹⁷. Otras evidencias del efecto de las estatinas en la ateromatosis carotídea es que su uso se asocia a una disminución de la necesidad de endarterectomía carotídea⁹, o a un mejor pronóstico tras realizar endarterectomía^{18,19}.

2. Las estatinas, a su vez, han demostrado un *efecto antitrombótico*, lo que se traduciría en una tendencia menor a la formación de trombo después de la rotura de la placa ateromatosa. Esta acción se realiza mediante numerosos mediadores: disminución de los valores de fibrinógeno, reducción de la producción de factor tisular, disminución de la formación de trombos plaquetarios y mejora de la fibrinólisis, entre otros^{13,20}.

3. De igual forma, pueden *reducir la incidencia de trombos intraventriculares* al disminuir la incidencia de infarto de miocardio^{3,10,21}, para quizás así proteger de los infartos cerebrales cardioembólicos.

4. También presentan acción en la presión, con la *disminución de la presión arterial* de 2-5 mmHg^{3,22}, por lo que de esta forma podrían reducir la incidencia de ictus, dado que el descenso de presión arterial se asocia a una disminución de éste. No obstante, este efecto se ha cuestionado¹⁰.

5. Finalmente, otros mecanismos también referidos serían la *mejora de la vasorreactividad cerebral* y los *efectos neuroprotectores*, fundamentalmente por la inducción de la enzima sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) en el sistema nervioso central^{13,23}.

Principales ensayos clínicos en prevención del ictus

Prevención primaria del ictus en pacientes con enfermedad coronaria

En numerosos ensayos de pacientes con EC se ha demostrado que las estatinas disminuyen el riesgo de ictus frente a placebo. A continuación, se revisan los estudios más relevantes con estatinas que han permitido sustentar las indicaciones que este grupo farmacológico presenta en el ictus (tabla 1).

Scandinavian Simvastatin Survival Study

El Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), publicado en 1994, fue el primer ensayo en el que se observó la eficacia de las estatinas en la reducción del ictus en pacientes con EC⁴. En el análisis post hoc, se demostró que tratar con 40 mg de simvastatina a pacientes con EC conocida y colesterol elevado reducía la incidencia de ictus en un 30% (rango, 4-48%; $p =$

Tabla 1. Reducción del riesgo de ictus en los principales ensayos con estatinas

Ensayo	Año	Tipo	Estatina/control	RRR (%)
4S	1994	1. ^a + EC	Simvastatina-placebo	30
CARE	1996	1. ^a + EC	Pravastatina-placebo	31
LIPID	1998	1. ^a + EC	Pravastatina-placebo	19
TNT	2005	1. ^a + EC	Atorvastatina 80/10	25
ASCOT-LLA	2003	1. ^a sin EC	Atorvastatina-placebo	27
CARDS	2004	1. ^a sin EC	Atorvastatina-placebo	48
SPARCL	2006	2. ^a	Atorvastatina-placebo	16

1.^a + EC: prevención primaria del ictus en pacientes con enfermedad coronaria; 1.^a sin EC: prevención primaria del ictus en pacientes sin enfermedad coronaria; 2.^a: prevención secundaria del ictus.

0,024) a los 5 años. No obstante, esta reducción se debía fundamentalmente a la reducción de accidentes isquémicos transitorios (AIT). Cuando se excluían los AIT del análisis, la diferencia no era significativa.

Cholesterol and Recurrent Event Study

El estudio Cholesterol and Recurrent Event Study (CARE) comparó el efecto de 40 mg de pravastatina frente a placebo en pacientes con infarto de miocardio en los 3-20 meses previos. El ictus ocurrió en el 3,7% de los pacientes con placebo y en el 2,5% de los individuos en tratamiento (RRR = 31%)⁵.

Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease

El Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)⁸ confirmó la eficacia de las estatinas, pravastatina 40 mg, en la reducción de la incidencia de ictus en pacientes con EC establecida, con una reducción de la incidencia de ictus del 19%⁵. En el análisis combinado de los estudios con pravastatina, CARE y LIPID, se demostró una RRR del 22% (IC del 95%, 7-35%; p = 0,01)⁵.

Treating to New Targets

El estudio Treating to New Targets (TNT)²⁴, al igual que los previos, fue diseñado para valorar el efecto de las estatinas en los episodios coronarios, pero éste fue el primero que evaluó un descenso enérgico del cLDL (objetivo: cLDL < 100 mg), en este caso con la comparación del efecto de 10 mg de atorvastatina frente a 80 mg. El tratamiento intensivo consiguió una reducción del riesgo de ictus fatal o no del 25% (*hazard ratio* [HR] = 0,75; IC del 95%, 4-41%; p = 0,021) frente al tratamiento estándar. Los pacientes sin historia previa de ictus (el 95% de la muestra) y tratados con 80 mg de atorvastatina presentaron un número menor de ictus (HR = 0,80; IC del 95%, 0,66-0,98; p = 0,032), también se demostró una tendencia a un número menor de ictus recurrente, aunque sin alcanzar significación estadística (HR = 0,7; IC del 95%, 0,61-1,02; p = 0,07).

Prevención primaria del ictus en pacientes sin enfermedad coronaria

Los resultados iniciales en la reducción del ictus en pacientes sin EC fueron desalentadores: en 2 grandes ensayos de prevención primaria de EC, el West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)²⁵ y el Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/Tex-CAPS)²⁶, no se demostró la reducción en la incidencia de ictus, a pesar de una reducción de un 25% del cLDL y una reducción significativa de episodios coronarios. No obstante, el número bajo de ictus ocurrido durante el seguimiento en ambos estudios parece ser la causa de la incapacidad para detectar alguna reducción en el riesgo de ictus, debido fundamentalmente a la incidencia baja de ictus en este tipo de pacientes, habitualmente con edades comprendidas entre los 55 y 63 años, con una edad de riesgo alto para EC, pero bajo para ictus. Por tanto, la reducción de riesgo de ictus probablemente sería más alta si los estudios se diseñaran específicamente para la prevención del ictus y en individuos en riesgo²⁷.

Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm

El estudio Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)²⁸ fue el primero en demostrar un descenso significativo en la incidencia de ictus en individuos sin EC previa. En este ensayo, se aleatorizó a 10.305 hipertensos, con al menos 3 factores de riesgo coronario, con 10 mg de atorvastatina frente a placebo. La atorvastatina redujo el cLDL en un 29%, y se asoció a una reducción de ictus del 27% (IC del 95%, 4-44%; p = 0,024).

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

En el Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)²⁹, se aleatorizó a 2.838 pacientes diabéticos, con al menos un factor de riesgo y sin historia de enfermedad cardiovascular o ictus, a recibir atorvastatina 10 mg frente a placebo. El número de ictus fue de

21 en el grupo con atorvastatina y de 39 en el de placebo, con una RRR del 48% (IC del 95%, 11-69%; $p = 0,016$). Debido a este efecto inequívoco en la reducción de ictus en pacientes con diabetes, la American Heart Association y la American Stroke Association (AHA/ASA), recomendaron que los adultos con diabetes, en especial si tienen otro factor de riesgo, deberían tratarse con estatinas³⁰.

Prevención secundaria del ictus

Tras años de ensayos con estatinas, una de las cuestiones aún pendientes era saber el beneficio que éstas presentan en los pacientes que habían tenido un ictus o un AIT, esto es, en prevención secundaria del ictus, dada la escasez de pacientes con estas características incluidos en esos ensayos y, sobre todo, que no había ningún estudio cuyo objetivo primario fuera aclarar esta cuestión. De hecho, hasta una fecha tan reciente como es el año 2006, con la publicación del estudio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)³¹, no ha habido una evidencia clara en ese sentido.

Heart Protection Study

Las primeras evidencias del beneficio de las estatinas en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa la proporcionó el estudio Heart Protection Study (HPS)¹⁸, en el cual, en un total de 20.536 pacientes de riesgo alto, sí se incluyó a un grupo importante de pacientes con ictus o AIT previos (3.280 pacientes). En este ensayo, se demostró que el tratamiento con 40 mg de simvastatina en el subgrupo de pacientes con ictus previo disminuía los episodios coronarios, pero no reducía el riesgo de nuevo ictus (un 10,4% en el grupo tratado frente al 10,5% en el de placebo).

La inclusión tardía de los pacientes con ictus o AIT, con una media de 4,3 años después del episodio, cuando el riesgo de recurrencia ya es bajo, se ha señalado como la causa de la ausencia de efecto en la prevención secundaria del ictus encontrada en este estudio¹⁰.

A pesar de ello, los beneficios en la EC y la mortalidad hicieron que la Food and Drug Administration (FDA) aprobara la indicación de las estatinas en pacientes con ictus³².

Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels

Posteriormente, se vio la necesidad de realizar un estudio específicamente diseñado para la prevención secundaria del ictus, que respondiera a la cuestión de si las estatinas podían reducir la recurrencia del ictus y, al mismo tiempo, si deberían usarse en los pacientes con ictus y sin EC previa.

Para ello, se diseñó el estudio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)³¹, en el que, en 4.731 pacientes con ictus o AIT (un 67% con ictus isquémicos, un 31% con AIT y un 2% con ictus hemorrágicos) y sin EC conocida, se demostró que, comparado con placebo, el tratamiento con 80 mg de atorvastatina y en seguimiento medio de 4,9 años reducía la incidencia de ictus (RRR = 16%; HR = 0,84; IC del 95%, 0,71-0,99; $p = 0,03$), así como la de episodios cardiovasculares. No obstante, se observó que la incidencia de ictus hemorrágicos se encontraba incrementada en el grupo con atorvastatina (55 casos en el grupo con atorvastatina frente a 33 casos en el grupo placebo; HR = 1,66; IC del 95%, 1,08-2,55).

Sin embargo, son numerosas las cuestiones que quedaron abiertas tras la publicación de los resultados, como: ¿por qué se incluyeron los ictus hemorrágicos?; ¿qué repercusiones tiene ese aumento de incidencia de hemorragias?; ¿cómo afectan estos resultados a los distintos subtipos de ictus?; ¿son generalizables los resultados a la población habitual con ictus, más anciana y polimedicada?^{33,34}.

En relación con el aumento de ictus hemorrágicos en pacientes tratados con estatinas, en el metaanálisis del CTT, en más de 90.000 pacientes incluidos en 14 ensayos previos con estatinas y ya comentado previamente, no se encontró un aumento significativo de la incidencia de hemorragia cerebral en pacientes tratados con estatinas (riesgo relativo [RR] = 1,05, IC del 95%, 0,78-1,41; $p = 0,7$)¹. Si los resultados del SPARCL se añaden a los de los de esos 14 ensayos previos con estatinas incluidos en este metaanálisis, tampoco se observa un exceso significativo de ictus hemorrágicos en los pacientes tratados con estatinas frente a los controles (160/47.419 frente a 132/47.368; RR = 1,21; IC del 95%, 0,96-1,5)³³. En una revisión sistemática posterior sobre el efecto de las estatinas en 8.832 pacientes con historia previa de enfermedad cerebrovascular, publicada recientemente³⁵, en la cual se incluyó, junto con los resultados del HPS y SPARCL, a pacientes del estudio CARE y LIPID, se demostró que el beneficio en la prevención del ictus isquémico de las estatinas en esa población está en parte eclipsado por un incremento en el riesgo de hemorragia cerebral (HR = 1,73; IC del 95%, 1,19-2,50). Los autores plantean que posiblemente ese incremento en el riesgo de hemorragia en pacientes con ictus previo esté relacionado con el efecto anti-trombótico de las estatinas y quizá también con la aparición de microhemorragias previas por enfermedad de pequeño vaso.

Por último, en fechas recientes, se ha publicado un nuevo análisis de los resultados del SPARCL³⁶, en el que, teniendo en cuenta que en el grupo control había individuos que tomaban estatinas, se han dividido los casos en 3 grupos, según la reducción del cLDL obtenida (sin cambios o incremento en el cLDL [32,7%], reducción < 50% [39,4%] y superior al 50% [27,9%]). Los individuos del grupo en el que se consiguió una disminución del cLDL del 50%, en comparación con el grupo en el que el cLDL no se redujo o se incrementó, presentaron una reducción de ictus isquémico del 31% (HR = 0,69; IC del 95%, 0,55-0,87; p = 0,0016), sin un aumento significativo de los ictus hemorrágicos (p = 0,8864).

Posiblemente, los resultados del estudio SPARCL amplíen las indicaciones actuales de las estatinas en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa (tabla 2).

Nuevas perspectivas: fase aguda del ictus

Cada vez se dispone de más evidencias para el uso de las estatinas en la fase aguda del ictus.

Diversos estudios experimentales han demostrado que las estatinas no sólo tienen valor en la prevención del ictus isquémico, sino que también pueden ser útiles en la fase aguda del ictus⁷. En estudios en animales se ha observado que las estatinas mejoran el pronóstico funcional e inducen plasticidad cerebral cuando se administran inmediatamente tras un ictus, posiblemente por la inducción de angiogenia, neurogenia y sinaptogenia³⁷. Este efecto protector desaparece en los 2-4 días tras la retirada del tratamiento con estatinas³⁸. No obstante, los estudios en humanos son más escasos. Inicialmente, en un análisis retrospectivo, Jonsson y Asplund³⁹ demostraron que los individuos en tratamiento con estatinas con un ictus tenían un pronóstico mejor que los que no las utilizaban³⁹. También se sabe que los individuos en tratamiento con estatinas que presentan un infarto aterotrombótico, y se les retira la estatina en la fase

aguda del ictus, presentan mayor extensión del área del infarto y peor pronóstico funcional a los 3 meses⁷. De igual forma, se ha demostrado que el uso previo de las estatinas mejora el pronóstico en caso de realizar fibrinólisis⁴⁰.

Por último, el tratamiento con estatinas iniciadas en la fase aguda del ictus también parece ser efectivo. Así, en el estudio Markers of Inflammation after Simvastatin in Ischemic Stroke (MISTICS)⁴¹, se demostró que el tratamiento con 40 mg de simvastatina oral en las primeras 3-12 h mejoraba el pronóstico neurológico a los 90 días. Más recientemente, aunque en ratones, se ha visto que la administración de rosuvastatina por vía intravenosa en las primeras 4 h tras la oclusión experimental de la arteria cerebral media reduce de forma significativa el tamaño de la lesión, protegiendo de la isquemia cerebral⁴². Por esto, los estudios con estatinas intravenosas en humanos son, con toda seguridad, el paso siguiente.

Conclusiones

En las últimas décadas, hemos sido testigos del espectacular desarrollo del uso de la estatinas en la enfermedad cerebrovascular. El papel de las estatinas como simples agentes hipolipemiantes está obsoleto. Hoy sabemos que las estatinas son efectivas antes, durante y después del ictus. En pacientes de riesgo, el uso de las estatinas supone una reducción de la incidencia de un primer ictus del 16% por cada 10% de reducción del cLDL. También se sabe que el tratamiento prolongado con dosis altas de estatinas en individuos con ictus previo no cardioembólico, además de disminuir los episodios coronarios, reducirá de forma significativa la recurrencia del ictus (hasta un 31%). Finalmente, el uso de las estatinas en la fase aguda del ictus es una realidad sólo pendiente de concretarse en un ensayo aleatorizado. Por tanto, sólo nos queda aplicar la evidencia a nuestra práctica clínica diaria.

Tabla 2. Indicaciones de estatinas en prevención secundaria del ictus según los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL). Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología

Tipo de ictus	Nivel de inicio de estatina (mg/dl)	Objetivo terapéutico (mg/dl)
Infarto cerebral aterotrombótico	LDL \geq 100	LDL < 100
Infarto cerebral asociado a cardiopatía isquémica, enfermedad arterial periférica, diabetes mellitus o riesgo coronario > 20% a los 10 años	opcional LDL < 100	opcional < 70
Infarto cerebral asociado a riesgo coronario del 10-20% a los 10 años	LDL \geq 130	LDL < 130
	opcional 100-129	opcional < 100

Bibliografía

1. Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
2. Kearney PM, Baigent C. Statins: are any questions unanswered? *Curr Opin Lipidol*. 2006;17:418-25.
3. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, López-Chozas JM, Jiménez-Hernández MD. Estatinas y enfermedad cerebrovascular: nuevas perspectivas en la prevención del ictus. *Rev Neurol*. 2007;44:95-100.
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
5. Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al; for the PPP Investigators. The Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2001;103:387-92.
6. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet*. 1995;346:1647-53.
7. Vivancos-Mora J, Gil-Núñez AC. Lipids and stroke: the opportunity of lipid-lowering treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20 Suppl 2:53-67.
8. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke*. 2002;33:1863-8.
9. Kurth T, Everett BM, Buring JE, Kase CS, Ridker PM, Gaziano JM. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology*. 2007;68:556-62.
10. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée PH, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. *Stroke*. 2004;35:2902-9.
11. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques. Implications for plaque stabilization. *Circulation*. 2001;103:926-33.
12. Di Napoli P, Taccardi AA, Oliver M, De Caterina R. Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. *Eur Heart J*. 2002;23:1908-21.
13. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45:89-118.
14. Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR, Crepaldi G, Feruglio FS, Descovich G, et al. Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med*. 1996;101:627-34.
15. Smilde TJ, Van Witsen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2001;357:577-81.
16. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation*. 2002;106:2055-60.
17. Reid JA, Wolsley C, Lau LL, Hannon RJ, Lee B, Young IS, et al. The effect of pravastatin on intima media thickness of the carotid artery in patients with normal cholesterol. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;30:464-8.
18. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals. A randomised placebo-control trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
19. Kennedy J, Quan H, Buchan AM, Ghali WA, Feasby TE. Statins are associated with better outcomes after carotid endarterectomy in symptomatic patients. *Stroke*. 2005;36:2058-9.
20. Casani L, Sánchez-Gómez S, Vilahur G, Badimon L. Pravastatin reduces thrombogenicity by mechanisms beyond plasma cholesterol lowering. *Thromb Haemost*. 2005;94:1035-41.
21. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF, Ganz P, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: a Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) substudy. *Circulation*. 2002;106:1690-5.
22. Glorioso N, Troffa C, Filigheddu F, Dettori F, Soro A, Parplagia PP, et al. Effect of the HMG-CoA reductase inhibitors on the blood pressure in patients with essential hypertension and primary hypercholesterolemia. *Hypertension*. 1999;34:1281-6.
23. Stepien K, Tomaszewski M, Czuczwar SJ. Neuroprotective properties of statins. *Pharmacol Rep*. 2005;57:561-9.
24. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
25. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1301-7.
26. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*. 1998;279:1615-22.
27. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Jiménez-Hernández MD, López-Chozas JM. Statins and stroke. What an internist should know. *Eur J Intern Med*. 2008;19:8-14.
28. Sever PS, Dahof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
29. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:685-96.
30. Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke*. 2006;37:1583-633.
31. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici H, Rudolf AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.

32. Oviagele B, Kidwell CS, Saver JL. Expanding indications for statins in cerebral ischemia. *Arch Neurol*. 2005;62:67-72.
33. Hankey GJ. Statins after transient ischaemic attack and ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5:810-2.
34. Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Jiménez-Hernández MD. Estatinas tras un ictus o AIT. ¿Café para todos? *Med Clin (Barc)*. 2007;128:559.
35. Vergouwen MDI, De Haan RJ, Vermeulen M, Roos Y. Statins treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke*. 2008;39:497-502.
36. Amarencu P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. 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.
37. Chen J, Zhang ZG, Li Y, Wang Y, Wang L, Jiang H, et al. Statins induce angiogenesis, neurogenesis, and synaptogenesis after stroke. *Ann Neurol*. 2003;53:743-51.
38. Gertz K, Laufs U, Lindauer U, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U, et al. Withdrawal of statins treatment abrogates stroke protection in mice. *Stroke*. 2003;34:551-7.
39. Jonsson N, Asplund K. Does pretreatment with statins improve clinical outcome after stroke? A pilot case-referent study. *Stroke*. 2001;32:1112-5.
40. Álvarez-Sabin J, Huertas R, Quintana M, Ribera M, Delgado P, Ribó M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator. *Stroke*. 2007;38:1076-8.
41. Montaner J, Chacón P, Krupinski J, Rubio F, Millán M, Escudero D, et al. Safety and efficacy of statin in acute phase of ischemic stroke: the MISTICS Trial. *Stroke*. 2004;35:293.
42. Prinz V, Lauf V, Gertz K, Kronenberg G, Balkaya M, Leithner C, et al. Intravenous rosuvastatin for acute stroke treatment. An animal study. *Stroke*. 2008;39:433-8.