

Papel actual de las estatinas en la prevención del ictus

L. Castilla Guerra^a, M. C. Fernández Moreno^b, M. D. Jiménez Hernández^c y J. M. López Chozas^d

^a Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Merced. Osuna. Sevilla.

^b Servicio de Neurología. Hospital de Valme. Sevilla.

^c Servicio de Neurología. ^d Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

El papel de los lípidos en el ictus ha sido un tema tradicionalmente a debate. Numerosos estudios han demostrado recientemente que la reducción de los niveles de colesterol se asocia a una menor incidencia de ictus. En la actualidad las estatinas desempeñan un papel esencial en la prevención del ictus, tanto en prevención primaria como en secundaria. Es necesario tener un mejor conocimiento del uso de las estatinas en el ictus para así poder aplicarlo a la práctica clínica diaria.

Castilla Guerra L, Fernández Moreno MC, Jiménez Hernández MD, López Chozas JM. Papel actual de las estatinas en la prevención del ictus. *Rev Clin Esp.* 2007; 207(2):83-5.

Current role of statins in the stroke prevention
The role of lipids in stroke has been a traditionally debated subject. Many studies have recently demonstrated that reduction of cholesterol levels is associated to a lower stroke incidence. At present, statins play an essential role in both primary as well as secondary stroke prevention. More knowledge on the use of statins in stroke in order to be able to apply it in the daily clinical practice is needed.

Introducción

El ictus supone un reto para los sistemas de salud de todo el mundo debido a su gran morbilidad e impacto socioeconómico. Según la Organización Mundial de la Salud, el ictus representa la segunda causa de muerte y la primera causa de invalidez en el adulto, siendo en España la primera causa de muerte en mujeres¹. Por ello, las medidas de prevención del ictus constituyen la principal estrategia para reducir su impacto en la salud pública.

A continuación revisaremos el papel actual que las estatinas –fármacos inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa–desempeñan en la prevención del ictus.

Razones para el uso de estatinas en la prevención del ictus

A diferencia de la enfermedad coronaria (EC), la relación entre los lípidos plasmáticos y el ictus ha estado bajo controversia durante muchos años. La falta de correlación entre colesterol e ictus evidenciada en los estudios de cohorte observacionales² mantuvo durante bastante tiempo esta incertidumbre. No obstante, la inesperada re-

ducción de incidencia de ictus encontrada en el estudio 4S (*Simvastatin Survival Study Group*)³ en pacientes con EC conocida tratados con simvastatina, y posteriormente confirmada con los estudios CARE (*Cholesterol and Recurrent Event*) y LIPID (*Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*)⁴, evidenciaron la eficacia de las estatinas en la reducción de la incidencia de ictus en pacientes con EC establecida.

Sin embargo, existían matices que limitaban el valor de los resultados, como que las poblaciones incluidas eran poco representativas de la de los pacientes con ictus y además el efecto en la reducción de ictus era modesto. Varios metaanálisis posteriores, el último sobre más de 90.000 pacientes, han demostrado que las estatinas efectivamente disminuyen la incidencia de ictus de cualquier tipo, con una reducción de riesgo relativo del 21% (razón de posibilidades [RP] 0,79 [0,73-0,85]), y este efecto obedece principalmente al grado de reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), con una reducción de un 15,6% del riesgo de ictus por cada 10% de reducción del c-LDL⁵.

Por otra parte, el beneficio del uso de las estatinas en aquellos pacientes que habían sufrido un ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) era aún incierto dada la escasez de pacientes con ictus o AIT incluidos en esos estudios. Con la publicación de los resultados del HPS (*Heart Protection Study*) sobre 20.536 pacientes de alto riesgo, incluidos 3.280 ictus, se demostró que 40 mg de simvastatina conseguían una reducción del 25% de ictus (mortal o no), así como de otros episodios vasculares. No obstante, en el subgrupo de pacientes con ictus previo, aunque las estatinas disminuían los eventos coronarios no reducían el riesgo de nue-

Correspondencia: L. Castilla Guerra.
C/ Juan Ramón Jiménez n.º 5.
41908 Castilleja de Guzmán. Sevilla.
Correo electrónico: castillafernandez@hotmail.com

Aceptado para su publicación el 19 de octubre de 2006.

vo ictus⁶. A pesar de ello, los beneficios sobre la EC y mortalidad hicieron que la FDA (*Food and Drug Administration*) americana aprobara la indicación de las estatinas en pacientes con ictus⁷.

Finalmente, la reciente aparición del estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*)⁸ responde a la cuestión de si las estatinas son capaces de reducir la recurrencia del ictus y si se deberían usar en aquellos pacientes con ictus y sin EC previa. En este estudio randomizado sobre 4.731 pacientes con ictus o AIT y sin EC conocida se demuestra que el tratamiento con 80 mg de atorvastatina reduce la incidencia de ictus (un 2,2 % de reducción de riesgo absoluto a los 5 años), así como de eventos cardiovasculares, con un mínimo incremento de la incidencia de ictus hemorrágicos.

Indicación actual de las estatinas en la prevención del ictus

En espera de la incorporación de los resultados del estudio SPARCL, recientemente han sido publicadas las guías americana y española para la prevención del ictus⁹⁻¹¹. En la actualidad se recomiendan como medidas de prevención primaria del ictus, junto al cambio de estilo de vida, el tratamiento con estatinas en aquellos pacientes en riesgo, basándonos en las recomendaciones del NCEP-ATP III (*National Colesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) que tiene en cuenta los factores de riesgo (FR) vascular (tabaquismo, hipertensión, lipoproteínas de alta densidad [HDL] < 40 mg/dl, historia familiar de cardiopatía isquémica prematura y edad, en varones ≥ 45 años y en mujeres ≥ 55) junto con los niveles de LDL de cada persona. En general, se deberían usar en pacientes con cardiopatía isquémica, diabéticos o hipertensos de alto riesgo, incluso con niveles normales de LDL.

En prevención secundaria, las estatinas se recomiendan en pacientes con ictus o AIT con colesterol elevado, cardiopatía isquémica concomitante, o si se demuestra la existencia de ateromatosis como causante del ictus (recomendación clase I, nivel de evidencia A), y con objetivos basados en las recomendaciones de la NCEP III. En aquellos pacientes en los que se presume que el ictus es de origen aterosclerótico y no cumple los criterios anteriores (niveles de colesterol normal, sin EC o sin evidencia de arteriosclerosis) recomiendan también el uso de estatinas para reducir los eventos vasculares (recomendación clase II, nivel B).

En pacientes con EC o aterosclerosis sintomática el objetivo es bajar el c-LDL a < 100 mg/dl, o incluso a < 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo vascular, esto es, pacientes con múltiples factores de riesgo (en especial diabetes), factores de riesgo graves y mal controlados (fundamentalmente tabaquismo), múltiples factores de riesgo del síndrome metabólico (principalmente triglicéridos elevados con colesterol HDL bajo) y pacientes con síndrome coronario agudo.

Las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología según los valores de LDL están recogidas en la tabla 1.

TABLA 1
Indicaciones de estatinas en prevención secundaria del ictus según los valores de LDL. Recomendaciones de la SEN

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

LDL: lipoproteínas de baja densidad.

Cuestiones pendientes

—¿Cambia la indicación de las estatinas en los pacientes con ictus basándose en los resultados del SPARCL? La respuesta es que probablemente sí. Es razonable que en breve se amplíe el uso de estatinas a todos los pacientes con ictus o AIT previos, independiente de sus antecedentes y enfermedades concomitantes. Sin embargo, posiblemente sean necesarios más estudios, además de concretar las indicaciones según los distintos subgrupos de ictus (lacunares, cardioembólicos, etc.).

—¿Aumentan las estatinas el riesgo de hemorragia cerebral? Éste es otro punto en discusión, aún no claramente resuelto. En los primeros estudios de cohorte observacionales sí parece que existía un aumento de la incidencia de hemorragias cerebrales, basado en el conocido efecto antitrombótico de las estatinas. No obstante, estos resultados han sido criticados por problemas metodológicos. Posteriormente, en los ensayos de prevención secundaria en los que se examinaba la aparición de hemorragia cerebral como *end point* secundario no se observó un aumento de riesgo¹². Tampoco ha sido demostrado en metaanálisis posteriores⁵. Por el contrario, recientemente el estudio SPARCL sí ha encontrado un ligero aumento de riesgo hemorrágico en el grupo de pacientes tratados con atorvastatina. Por tanto, en espera de nuevos estudios es necesario ser prudente en el uso de estatinas en pacientes «en riesgo» o con hemorragia cerebral.

—¿Cuando iniciar las estatinas tras el ictus o AIT? También es una cuestión no aclarada. A diferencia de la EC, no hay estudios que clarifiquen el papel de las estatinas en fase aguda del ictus. En animales sí está demostrado que las estatinas en fase aguda disminuyen el área de infarto y secuelas. Lo que sí se sabe es que si el paciente que sufre un ictus está ya en tratamiento con estatinas va a presentar una menor gravedad clínica y un menor volumen de isquemia, y que si éstas se retiran empeora el pronóstico y la gravedad¹³. También se ha demostrado que iniciar las estatinas al alta mejora el cumplimiento posterior del tratamiento y la obtención de mejores niveles de c-LDL¹⁴. Por tan-

to, lo más razonable es comenzar cuanto antes mejor, posiblemente incluso en fase aguda.

—Por último, ¿qué estatina usar y a qué dosis? Actualmente son cuestiones sin respuesta. Dado que la acción preventiva del ictus es debida fundamentalmente al nivel de descenso del c-LDL, posiblemente conseguir un determinado LDL es, a fecha de hoy, más importante que la estatina usada. En relación con la dosis, posiblemente, al igual que otros estudios como el TNT (*Treating to New Targets*)¹⁵ han demostrado en EC, a mayor dosis de estatinas mayor efectividad. De hecho, para realizar el SPARCL se usaron dosis de 80 mg de atorvastatina, obteniendo un c-LDL medio de 72 mg/dl.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Vila E, Irimia P. The cost of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2004;17 Suppl 1:124-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- Amarenco P, Labreuche J, Lavallée Ph, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis. *Stroke.* 2004;35:2902-9.
- 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.
- Ovbiagele B, Kidwell Ch S, Saver JL. Expanding indications for statins in cerebral ischemia. *Arch Neurol.* 2005;62:67-72.
- 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.
- Sacco RL, Adams R, Alberts G, Alberto MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for stroke prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischaemic attack. *Stroke.* 2006;37:577-617.
- Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell ChD, et al. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council. *Stroke.* 2006;37:1583-633.
- Fuentes B, Díez Tejedor E, Gil Núñez A, Gil Peralta A, Matias Guiu J. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 133-83.
- Amarenco P, Tonkin AM. Statins for stroke prevention. Disappointment and hope. *Circulation.* 2004;109 Suppl II:44-9.
- Kumar S, Savitz S, Schlaug G, Caplan L, Selim M. Antiplatelets, ACE inhibitors, and statins combination reduces stroke severity and tissue at risk. *Neurology.* 2006;25:1153-8.
- Sanosian N, Saver JL, Liebeskind DS, Kim D, Razinia T, Ovbiagele B. Achieving target cholesterol after stroke: is in-hospital statin initiation the key? *Arch Neurol.* 2006;63:1081-3.
- 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.