

LA OPINIÓN DEL EXPERTO

ESTATINAS Y ACV: CONCEPTOS ACTUALES EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DEL ATAQUE CEREBRAL

Statins in: primary and secondary prevention

Resumen

Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen la producción de colesterol endógeno. Distintos ensayos clínicos han demostrado que las estatinas reducen la incidencia del ataque cerebrovascular, en tanto continúa discutiéndose el papel del colesterol como factor de riesgo independiente para ataque cerebrovascular.

Las estatinas ejercen, además de su acción sobre el colesterol, unas acciones pleiotrópicas y vasculoprotectoras entre las cuales se incluyen las anti-oxidantes, el mejoramiento de la función endotelial, el aumento de la biodisponibilidad del óxido nítrico, la inhibición de la respuesta inflamatoria, la modulación de la respuesta inmune y la estabilización de la placa aterosclerótica. Algunos modelos en animales han demostrado una actividad neuroprotectora por mecanismos relacionados con la regulación de la sintasa endotelial de óxido nítrico (eNOS).

La evidencia sugiere las estatinas podrían disminuir el riesgo de ataque cerebrovascular y mejorar su desenlace. Los estudios de prevención secundaria en curso pretenden demostrar que la intervención temprana con estatinas luego del ataque cerebral mejora el desenlace a corto plazo.

Palabras clave: estatinas, ACV, Inhibidores de Hidroximetilglutaril-CoA Reductasas.

Rivera O. CE, Pérez R. GE. Estatinas y ACV: en prevención primaria y secundaria del ataque cerebrovascular. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2006; 54: 301-312.

Summary

Inhibition of HMG-CoA reductase, by statins, can reduce the production of endogenous cholesterol. Different clinical trials have shown that statins reduce the incidence of stroke; in the meantime the role of cholesterol, as independent risk factor for stroke, continues to be discussed. Statins play, besides their action on the cholesterol, some pleiotropic and vasculoprotective actions in which the antioxidant activity are included, the improvement of the endothelial function, the increase of the biodisponibility of the nitric oxide, the inhibition of the inflammatory response, the modulation of the immune system and the stabilization of the atherosclerotic plaque. Some animal models have shown a neuroprotective activity, of statins, by mechanisms related to up regulation of the endothelial nitric oxid sintase (eNOS).

The evidence suggests that the statins would be able to diminish the risk of stroke and to improve its outcome. The studies of secondary prevention, under way, intend to show that early intervention with statins in stroke improves the short-term end point.

Key words: hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors.

Rivera O. CE, Pérez R. GE.. Statins in: primary and secondary prevention. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2006; 54: 301-312.

Farmacología y mecanismos de acción

La hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA)

reductasa es una enzima que regula la síntesis de colesterol por la vía del ácido mevalónico. Esta enzima se encuentra presente principalmente en el hígado y el músculo liso facilitando



la conversión temprana de la HMG-CoA a mevalonato (1). Debido a su homología estructural, las estatinas inhiben de forma competitiva la actividad de la HMG-CoA reductasa de tal manera que se reduce el contenido hepático de colesterol, conduciendo a una retroalimentación negativa en el receptor de la lipoproteína de baja densidad (LDL) disminuyendo los niveles séricos de colesterol total (2). Todas las estatinas comparten la inhibición de la HMG-CoA reductasa como su mecanismo de acción. Sin embargo difieren en absorción, excreción, ligamiento a proteínas, solubilidad y efecto, dosis dependiente, sobre la reducción del colesterol LDL. Se sabe que la lovastatina y la simvastatina son compuestos relativamente lipofílicos y que por ello pueden atravesar la barrera hemato-encefálica, lo cual podría ser relevante para entender algunos de sus efectos pleiotrópicos. De otro lado, la pravastatina y la rosuvastatina son altamente hidrofílicas y difícilmente penetran en la célula (3-5).

Al bloquear la conversión de HMG-CoA a mevalonato no solo inhibe la síntesis de colesterol, sino que, se altera la producción de isoprenoides intermediarios. Estos últimos facilitan la activación de las pequeñas proteínas G Rho y Rac. La inhibición de la Rho GTPasa, por parte de las estatinas, conduce a sobre-regulación de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) y la inhibición de la Rac GTPasa inactiva la NADP(H) oxidasa (6). (Figura 1).

Efectos pleiotrópicos

Los efectos pleiotrópicos de un medicamento son aquellas acciones distintas para las cuales fue desarrollada específicamente. La mayoría de los efectos pleiotrópicos de las estatinas son benéficos y se logran a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa (7). La inhibición de sustancias con importantes funciones biológicas, como los isoprenoides (geranilpirofosfato GGP,

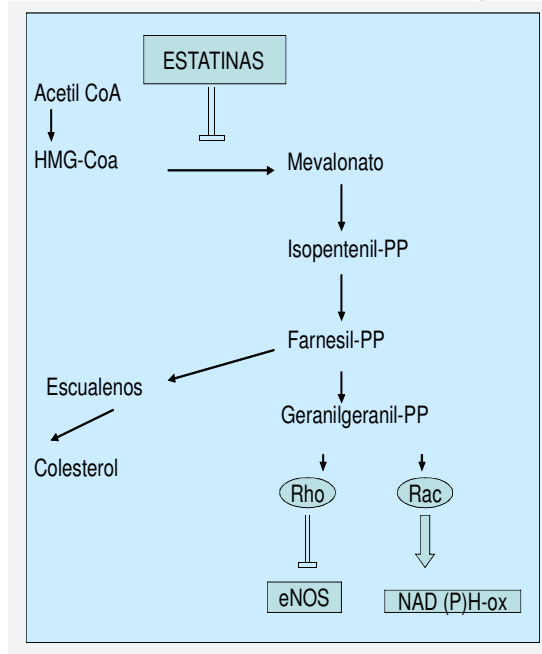


Figura 1. Vía del ácido mevalónico para la síntesis de colesterol. Las estatinas inhiben la HMG-CoA y bloquean la conversión de HMG-CoA a mevalonato. De esta forma se inhibe la síntesis de colesterol y de isoprenoides intermediarios. La inhibición de la geranilgeranilación inactiva las proteínas-G Rho y Rac. La inhibición de la Rho GTPasa conduce a una regulación hacia la alta (upregulation) de la sintasa endotelial de óxido nítrico. La inhibición de la Rac GTPasa inactiva la NADP(H) oxidasa. CoA: Coenzima A; PP: Pirofosfato. (Modificado de Endres y Laufs, 2004).

farnesilpurofosfato FPP, geranilgeranilpurofosfato GGPP) entre otros, modifica fenómenos post-translacionales en las proteínas G y en las proteínas ligadas a GTP. La isoprenilación favorece la conversión de la GTPasa de un estado inactivo (citoplásmico) a otro activo o de unión a la membrana celular (5). La disminución en los niveles de estos intermediarios isoprenoides se reflejan en la modulación del tono vascular mediada por óxido nítrico (8).

Función endotelial y bio-disponibilidad de óxido nítrico

La expresión de eNOS y el consecuente au-

mento de NO están mediados por mecanismos dependientes e independientes del colesterol. La expresión de eNOS se regula negativamente por colesterol LDL oxidado por dos mecanismos: uno asociado a la caveolina-1, el principal constituyente de las invaginaciones de la membrana celular llamadas caveolae (9). Y otro relacionado con la sobre-regulación de receptor lecitina-like LDL-1. Dentro de los mecanismos independientes está la ya mencionada inhibición de la síntesis de pirofosfatos, aumentando el estado citosólico inactivo de la pequeña GTPasa Rho (10) que así previene la regulación hacia la baja de la sintasa endotelial de óxido nítrico (6).

En adición, las estatinas activan directamente la eNOS por la vía protein cinasa Akt, la cual a su vez es un importante regulador de procesos celulares que incluyen metabolismo y apoptosis (11,12). La activación de la fosfatidil 3-cinasa produce la fosforilación y activación de la Akt. Las estatinas son capaces de activar la Akt, conduciendo a un aumento agudo en la producción de NO y mejorando la vasodilatación dependiente del endotelio (13). Este se constituye en uno de los efectos clínicos más tempranos de las estatinas, que incluso precede a la reducción de los niveles de colesterol (13,14).

Efectos anti-trombóticos

Los fenómenos aterotrombóticos juegan un papel fundamental durante los infartos cerebrales. En algunos estudios en animales, las estatinas reducen marcadores indirectos de activación plaquetaria y de formación de trombos a dosis altas, lo que en parte podría estar mediado por los efectos de inhibición plaquetaria atribuidos al NO (14). Las estatinas regulan el balance fibrinolítico al aumentar el activador tisular de plasminógeno (tPA) e inhibir simultáneamente el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI) (15).

Efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores

Existe evidencia que las estatinas disminuyen ciertos marcadores de inflamación dentro de los cuales se incluyen la proteína C reactiva PCR, la proteína de adhesión intracelular soluble y la interleucina 6 (16). Adicionalmente, las estatinas tienen un efecto directo sobre el sistema inmune ya que son capaces de inhibir la expresión del CMH tipo II inducido por interferón gama en linfocitos B y macrófagos, sugiriendo un papel crucial en procesos de inmunomodulación y presentación antigénica (17).

Efectos anti-oxidantes

LA NADP(H) oxidasa y la NOS son fuentes de radicales superóxido dentro de las células endoteliales. El efecto anti-oxidante esta mediado a través de la inhibición de Rac1 y NADP(H) oxidasa. LA eNOS requiere del cofactor tetrahydrobiopterina para su activación. Cuando la disponibilidad de dicho cofactor es limitada, la eNOS se desacopla y genera aniones superóxido (18).

Las estatinas aumentan la síntesis de tetrahydrobiopterina en los cultivos de células de músculo liso de rata (19) lo que podría modificar el balance desde la producción de superóxido generado a partir de NOS hacia la producción de NO.

En las células endoteliales la activación del receptor de angiotensina AT-1 por angiotensina II es uno de los mecanismos más importantes en la producción de radicales superóxido (ROS) (20). La inhibición de la HMG-CoA reductasa reduce la liberación de radicales libres inducidos por la angiotensina II. Este efecto es mediado por dos mecanismos: regulación hacia la baja de la expresión del gen receptor de AT-1 por desestabilización del AT-1 mRNA e inhibición de la activación de Rac1 por la angiotensina

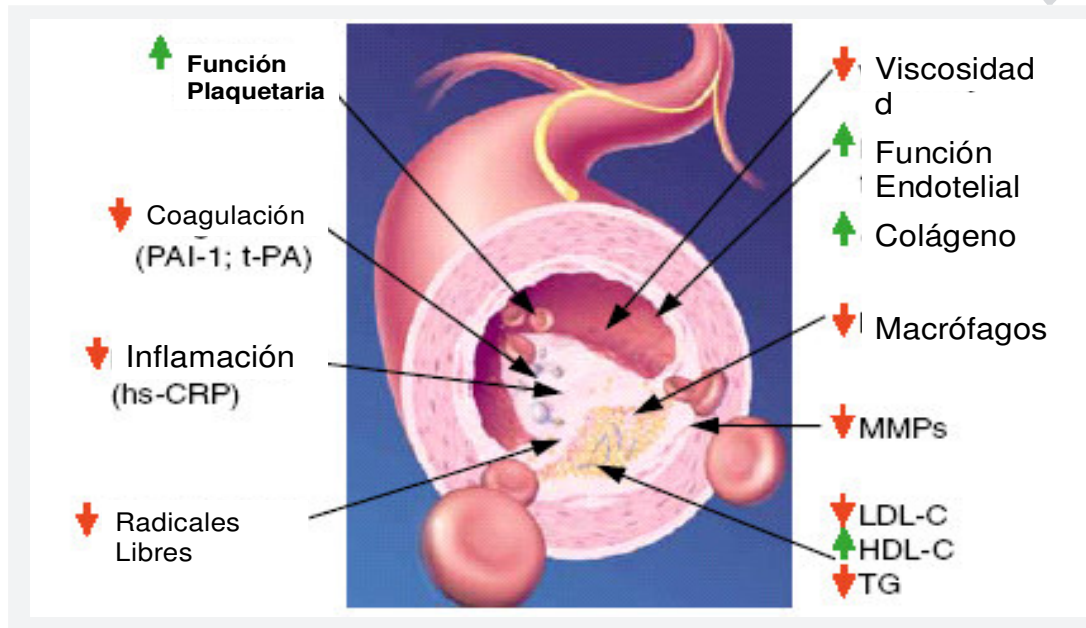


Figura 2. Efectos pleiotrópicos y vasoprotectores de las estatinas independientes de colesterol. PAI-1, inhibidor del activador de plasminogeno -1; t-PA, activador tisular de plasminogeno; MMPs, metaloproteínas de matriz; LDL-C, colesterol lipoproteína de baja densidad; HDL-C, colesterol lipoproteína de alta densidad; TG, triglicéridos. (Modificado de Endres, 2005)

II al prevenir la translocación de Rac1 dependiente de isoprenoides desde el citosol hacia la membrana celular (21) (Figura 2).

Seguridad e interacciones farmacológicas

Un buen número de estudios clínicos controlados y aleatorizados han establecido la seguridad y tolerabilidad de las estatinas. Gran parte de los efectos adversos comunes suelen ser leves y transitorios (cefalea, salpullido, erupción, síntomas gastro-intestinales). Sin embargo, se han identificado dos eventos adversos de importancia: el aumento de las transaminasas hepáticas y la miopatía. La toxicidad muscular de las estatinas es dosis-dependiente y está relacionada con la inhibición de la HMG-CoA reductasa en la musculatura. A pesar de que no se conoce el mecanismo exacto de toxicidad muscular, se sabe que la inhibición en la síntesis de isoprenoides y colesterol disminuye los niveles

de coenzima Q y el contenido de colesterol de la membrana en las células musculares (7). El efecto tóxico de las estatinas podría estar mediado por una interacción compleja entre el fármaco, la susceptibilidad genética y el uso concomitante de otros medicamentos (7,22).

Una porción importante de las estatinas es metabolizada por las isoenzimas del citocromo P450 (CYP450) y por tal razón podrían interactuar con algunos inhibidores de la CYP450 como los macrólidos, la ciclosporina, los inhibidores de la proteasa del VIH, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o el jugo de uva (23). Adicionalmente, los fibratos, en especial el gemfibrozilo, pueden incrementar los niveles de estatinas al inhibir la glucuronización y la excreción biliar de las anteriores. Esto podría estar mediado por interacción con la UDP-glucuronosiltransferasa (23,24).

En estudios recientes se sugirió que algunas de

las estatinas metabolizadas por la isoenzima 3A4 del CYP450 (atorvastatina, simvastatina, lovastatina) podrían inhibir la actividad antiplaquetaria del clopidogrel debido a que ésta es una prodroga inactiva que requiere del metabolismo hepático vía CYP450 para su activación (14,25). El análisis secundario de los estudios con clopidogrel, aleatorizados y controlados con placebo no mostró interacciones clínicas adversas entre clopidogrel y atorvastatina. En el momento no hay razones claras para omitir el suministro concomitante de estatinas y clopidogrel en pacientes que se encuentra en alto riesgo de presentar un evento coronario agudo (22,26,27).

ACV y Colesterol

El colesterol se ha considerado como uno de los factores de riesgo prominentes para enfermedad cardio-vascular, sin embargo la asociación entre los niveles de colesterol y ACV ha producido gran controversia (28). Los estudios epidemiológicos y observacionales no han mostrado una asociación clara entre los niveles de colesterol y todas las causas de ACV. Por ejemplo, tanto el estudio Framingham (29) como el Honolulu Heart Study (30), demostraron ausencia de asociación entre los niveles séricos de colesterol y enfermedad cerebrovascular. Un meta-análisis (Prospective Studies Collaboration, 1995) de 45 estudios prospectivos que incluyó 13.000 infartos cerebrales en 450.000 pacientes no demostró relación alguna entre los niveles séricos de colesterol con la incidencia de ACV (31). Es importante hacer la salvedad de que en la mayoría de estudios no se hizo una adecuada diferenciación entre los infartos isquémicos y los hemorrágicos, mas aun, no se hizo una clara distinción entre los diferentes sub-tipos de infarto isquémico, a saber: aterotrombótico, lacunar o cardioembólico.

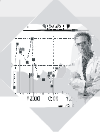
De otro lado, algunos estudios sugieren que los

altos niveles de colesterol podrían estar asociados con infartos isquémicos de etiología aterotrombótica (32). El MRFIT (Multiple Risk Factors Intervention Trial) con 351,000 hombres de edad media seguidos por seis años, mostró que el riesgo de muerte por ACV isquémico aumentaba con los niveles altos de colesterol (33,34). De forma similar el Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Study (4) con 70.000 participantes, mostró un riesgo mas bajo para infartos no hemorrágicos en aquellos pacientes con niveles bajos de colesterol. En 1996 Hachinski y cols presentaron un estudio de casos y controles con 180 pacientes en los cuales se encontró una clara asociación entre los niveles altos de colesterol total y LDL con ACV y AIT de tipo aterotrombótico (35).

La relación entre ACV y colesterol se vuelve aun más compleja con la noción de que el ACV podría estar negativamente asociado con los niveles de colesterol. Los resultados son ambivalentes. En el estudio de Vauthey C, de Freitas GR y cols, se demostró que los pacientes con ACV y niveles altos de colesterol tenían un mejor desenlace al mes. Dyker y cols encontraron un mayor numero de pacientes muertos o discapacitados luego de un ACV con bajos niveles de colesterol en el momento de ocurrido el evento (37). Aún permanecen muchas preguntas su respuesta con respecto al papel del colesterol en el ACV. La comunidad académica (vgr: la Asociación Americana del Corazón- AHA) deberá reconsiderar el papel del colesterol como factor independiente de riesgo para ACV.

Estatinas y ACV: una paradoja ?

La literatura internacional demostró en ocho grandes estudios, aleatorizados y controlados con placebo que el de las estatinas redujeron los eventos vasculares en prevención primaria



y secundaria de enfermedad coronaria (4S Group, 1994; CARE Investigators, Sacks *et al*, 1996; LIPID Study Group, 1998; WOSCOPS Group, 1998; Byington *et al*, 2001; HPS Collaborative Group, 2004; Shepherd *et al*, 1995, 2002; Sever *et al*, 2003 (38-45). En la mayoría de estos estudios se incluyeron el ACV y el AIT como eventos primarios o secundarios pre-definidos. A pesar de que los estudios de cohortes no mostraron asociación entre los niveles de colesterol y ACV y que las intervenciones con hipolipemiantes (no estatinas) no demostraron protección para ACV, estos ensayos mostraron que la intervención con estatinas reducía el riesgo de ACV en un 25-30 por ciento (Reducción del Riesgo Relativo-RRR-). Esto se ha denominado “la paradoja estatina y el ACV”.

Uso de estatinas en prevención primaria y secundaria de ACV en pacientes con y sin enfermedad coronaria conocida

Varios estudios previos han demostrado que la utilización de estatinas reducía el riesgo de ACV en pacientes con enfermedad coronaria (46). Sin incluir al estudio de protección de corazón (HPS) promovido por el MRC (Medical Research Council), aún hay se cuenta con muy poca información acerca del impacto de la terapia con estatinas en pacientes con enfermedad cerebrovascular sintomática sin enfermedad coronaria conocida.

El HPS (Heart Protection Study) demostró que la terapia con estatinas se asociaba con una reducción del 25 por ciento en el riesgo de ACV (RR 0.75, 95% IC: 0.66-0.85, $p < 0.0001$). La tasa de ACV en este estudio fue mucho menor que la encontrada habitualmente en una población típica con infarto cerebral (1% vs. 3-5% anual la población). Sin embargo hasta 30 por ciento de los infartos cerebrales, no fueron clasificados ni como isquémicos ni como hemorrágicos.

De los 20.536 pacientes involucrados en el HPS 1.820 tenían enfermedad cerebrovascular sin historia de enfermedad coronaria pero hubo una disminución del 21 por ciento en el riesgo relativo para eventos vasculares mayores en este subgrupo de pacientes (Reducción de Riesgo Absoluto 4.9 por ciento por cinco años correspondiendo a un NNT de 102 por año) con una intervención de 40 mg vía de simvastatina. Hay que tener en cuenta que los pacientes del HPS no fueron aleatorizados prospectivamente dentro de los diferentes grupos de la enfermedad cerebrovascular, corroborando la hipótesis de que hubo un desbalance en la evaluación de los factores de riesgo entre ellos. También se incluyeron pacientes con ataques isquémicos transitorios, sin que se aclarase como se estableció el diagnóstico (43,48).

A pesar de que el riesgo de eventos vasculares mayores se redujo, el impacto de la terapia con estatinas sobre infartos cerebrales recurrentes en el subgrupo de 1.820 pacientes con historial de ACV no se analizó. Por lo tanto, a pesar de que la información proporcionada por el HPS es consistente con el beneficio de usar estatinas en pacientes con ACV, los resultados no son definitivos.

El estudio PROSPER (Pravastatin in elderly individuals at risk for vascular disease) enfocó sus esfuerzos sobre las personas mayores de 70 años a riesgo de desarrollar enfermedad coronaria (EC) y ACV. Se investigaron los efectos de 40 mg de pravastatina en 5.804 hombres y mujeres con edades entre 70 y 82 años. El desenlace final compuesto de muerte por enfermedad coronaria, infarto miocárdico y ACV se redujo en 23 por ciento dentro del grupo de tratamiento. De aquellos con antecedente de infarto cerebral, aproximadamente 11 por ciento no fueron analizados de forma separada por lo que el riesgo total de ACV no se vió afectado por el tratamiento con estatinas (HR 1.03, 95%

IC: 0,81-1.31, $p = 0.8$). Es de anotar que la tasa de ACV en el estudio fue más baja de lo esperada (4.5% vs. 7-8% presupuestada) y la duración del estudio fue relativamente corta (tres años vs. 5-6 años en los otros ensayos) (44).

El estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) evaluó los efectos de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad coronaria en 19.343 pacientes hipertensos con niveles promedio de colesterol y por debajo del promedio, que además tuvieran otros tres factores de riesgo cardio-vascular. Se observó una reducción global de riesgo del 36 por ciento (RR 0.64, 95% IC: 0.5-0.83, $p = 0.0005$) en el grupo de tratamiento con estatinas y una reducción de riesgo significativa del 27 por ciento (RR 0.73, 95% IC: 0.56-0.96, $p = 0.024$) para ACV fatal y no fatal. Aproximadamente un 10 por ciento de los pacientes había tenido un ACV o AIT previos. Es importante recordar que el brazo del estudio que analizaba la disminución de lípidos (ASCOT-LLA) fue detenido tempranamente luego de 3.3 años debido al beneficio significativo observado en el grupo de tratamiento con estatinas (dosis fija de 10 mg de atorvastatina sin titulación hacia niveles blanco de lípidos) (45).

Al igual que en el estudio PROSPER, la información de los pacientes con enfermedad cerebrovascular previa no fue analizada de forma separada. No se cuenta con información adicional que apoye la premisa de que el paciente con ACV o AIT sin enfermedad coronaria conocida reciba beneficios de la terapia con estatinas.

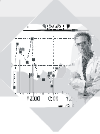
En contraste, en el estudio WOSCOPS (41) que incluyó hombres de edad media con niveles elevados de colesterol pero sin enfermedad vascular manifiesta, no se encontró una reducción significativa en el número de eventos cerebrovasculares luego de la intervención con estatinas.

Es importante enfatizar que en aquellos ensayos de prevención primaria las estatinas redujeron el riesgo de ACV en pacientes hipertensos y no en individuos hipercolesterolémicos.

Es evidente que los pacientes con enfermedad cerebrovascular presentan tasas más altas de ACV y que por lo tanto constituyen un grupo poblacional con características diferentes que aquellos que han sido estudiados formalmente en otros ensayos con estatinas. Si deben o no recibir estatinas aquellos pacientes que presentan enfermedad cerebrovascular era una de las preguntas clínicas críticas que permanecía sin respuesta clara.

Los estudios clínicos aquí revisados indican que las estatinas reducen la incidencia de ACV en aquellos pacientes de mayor riesgo para enfermedad cardiovascular. Sin embargo, a pesar de la eficacia de algunas estrategias terapéuticas en prevención secundaria, los pacientes que han tenido un AIT o un ACV permanecen a riesgo de presentar un nuevo ACV, al igual que cualquier otro evento cardiovascular, bien sea este coronario o arterial periférico. Uno de los puntos a resolver era si las estatinas eran capaces de modificar el riesgo de ACV en aquellos pacientes con un ACV reciente o un ataque isquémico transitorio (AIT) pues no existía información que demostrara que el tratamiento con estatinas disminuyera el riesgo de ACV en este grupo de pacientes.

En agosto de 2006 se publicó el estudio SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) diseñado con la intención de determinar si una dosis diaria de 80 mg de atorvastatina podría reducir el riesgo de ACV en paciente sin historia previa de enfermedad coronaria que habían tenido un ACV o un AIT en los seis meses previos al reclutamiento. Se asignaron de forma aleatoria 4731 pacientes que ha-



bían tenido un ACV o un AIT en los seis meses previos al ingreso del estudio. Parte de los criterios necesarios para ser incluido en el estudio eran tener niveles de colesterol LDL entre 100 y 190 mg/dL y no tener enfermedad coronaria documentada previamente. Este grupo de pacientes fue aleatorizado a recibir atorvastatina 80 mg/día o placebo. El punto de desenlace primario era la presentación del primer ACV fatal o no fatal. El valor promedio de colesterol LDL durante este estudio fue de 73 mg/dL para el grupo de pacientes que recibían atorvastatina y 129 mg/dL para el grupo placebo. Durante un período de seguimiento promedio de 4.9 años, 576 pacientes tuvieron un ACV fatal o no fatal (265 pacientes, 11.2%, en el grupo de atorvastatina y 311 pacientes, 13.1%, en el grupo placebo). Esto significa una reducción del riesgo relativo de 16 por ciento de presentar un ACV fatal o no fatal a cinco años (HR 0.84, 95% IC 0.71 a 0.99, $P=0.03$). En el grupo de atorvastatina se presentaron 218 ACV isquémicos y 55 hemorrágicos, mientras que en el grupo placebo se presentaron 274 y 33 respectivamente. La tasa de mortalidad absoluta fue similar en los dos grupos, con 216 muertes en el grupo de atorvastatina y 211 en el grupo placebo ($P=0.98$) de igual forma, se presentaron las tasas de eventos adversos serios. La elevación de los valores de las enzimas hepáticas fueron más frecuentes en el grupo que tomaba atorvastatina.

Como se esperaba, el efecto benéfico de la terapia con estatinas, sobre el riesgo de recurrencia del ACV, estuvo relacionado con la disminución en los valores del colesterol LDL, el mecanismo de acción más importante de las estatinas, en conjunto con aquellos efectos considerados como pleiotrópicos.

Basado en los datos presentados, sería necesario tratar a 46 personas durante cinco años para prevenir un ACV (IC 95%, 24 a 243). A

29 pacientes para prevenir un evento cardiovascular mayor (IC 95%, 18 a 75) y a 32 para evitar un procedimiento de revascularización (IC 95%, 22 a 59).

El estudio concluye que en pacientes con ACV reciente o AIT sin historia de enfermedad coronaria conocida, la terapia con atorvastatina 80 mg/día reduce la incidencia global de ACV y de eventos cardiovasculares a pesar de un aumento discreto en la incidencia de ACV hemorrágico. Los investigadores proponen que los datos mostrados apoyan claramente la iniciación de una intervención terapéutica con estatinas inmediatamente luego de haber sufrido un ACV o AIT (49).

Evidencia clínica de que las estatinas mejoran el desenlace del ACV

Gran parte de la evidencia previa muestra que el uso prolongado de estatinas reduce el riesgo de ACV. Adicionalmente, algunos estudios plantean que las estatinas podrían ser benéficas en lo que respecta al desenlace del ACV. La evidencia clínica se fundamenta en algunos estudios clínicos retrospectivos pequeños, en los que se analiza si aquellos pacientes que se encontraban bajo medicación con estatinas en el momento del ictus tenían un mejor desenlace que aquellos que no venían siendo tratados. Tomando como referencia el estudio de Jonsson y Asplund, 2001, donde se estudió la influencia del pre-tratamiento con estatinas antes de la instalación del ictus y su posterior desenlace se podría deducir que los resultados no fueron estadísticamente significativos (51).

Greisenegger y cols, 2004 (52) describen en un estudio transversal, dentro de una cohorte prospectiva de pacientes con ACV isquémico, que el uso de estatinas está asociado de forma negativa con la severidad del ACV. En este es-

tudio, de 1.691 pacientes 152 venían recibiendo estatinas. Los resultados de este estudio concluyeron que el número de pacientes con puntuaciones de discapacidad entre cinco y seis del puntaje modificado de *Rankin*, luego de una semana de ocurrido el ACV, era menor en el grupo tratado con estatinas. De los anteriores, el subgrupo más beneficiado fue el de pacientes que tenían diabetes como patología concomitante. En el estudio de observacional de Yoon y *cols*, 2004. se encontró que los pacientes con ACV que estaban tomando estatinas en el momento de ingreso hospitalario tenían un buen desenlace en 51 por ciento de los casos comparado con un 38 por ciento en aquellos que no venían consumiendo estatinas (53). En el estudio HERS (The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study) (54) mostró una tendencia hacia la disminución de los ACV con el uso de estatinas (RR 0.52. IC 95% 0.23-1.18).

En otro estudio reciente se trató de probar la hipótesis de que los pacientes que venían recibiendo estatinas antes de sufrir un infarto cerebral tenían consecuencias neurológicas menos severas a causa de la isquemia y un mejor desenlace en términos de estado funcional a los seis meses según la escala modificada de Rankin (mRS) (55).

Teniendo en cuenta los estudios ya mencionados se podría sugerir que el uso de estatinas podría conferir beneficios en el desenlace funcional de pacientes con ACV a largo plazo cuando estas son suministradas antes de el inicio del ictus. Sin embargo, éstos sólo son hallazgos preliminares. Se requieren de estudios controlados y aleatorizados que validen los resultados propuestos.

Hasta la fecha, cuatro ensayos aleatorizados han estudiado el papel de las estatinas en los síndromes coronarios agudos. A saber: MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive

Cholesterol Lowering) (56-57), The Pravastatin Turkish Trial(58), L-CAD (Lipid-Coronary Artery Disease) (59), FLORIDA (The Fluvastatin on Risk Diminishing After Acute Myocardial Infarction). Tres de estos estudios mostraron beneficio con el uso de estatinas. En el estudio MIRACL se analizó el ACV como un parámetro de desenlace secundario predefinido mostrando que el tratamiento temprano con estatinas, en aquellos pacientes con síndrome coronario agudo, reducía la incidencia de ACV en un 50 por ciento (Schwartz y *cols*, 2001 (56); Waters y *cols*, 2002 (57). Actualmente, la hipótesis de que el tratamiento temprano con estatinas luego de un ACV reduce la morbilidad y la mortalidad luego de varios meses esta siendo probada en el ensayo prospectivo FASTER.

Conclusiones

Las estatinas además de tener un potente efecto sobre la disminución de los niveles de colesterol ejercen múltiples efectos pleiotrópicos que afectan directamente al endotelio y que modulan respuestas tan complejas como lo son la inflamación, oxidación y trombogénesis; inclusive, hasta la presentación antigénica. Al agrupar la evidencia clínica se sabe que las estatinas disminuye el riesgo de ACV a pesar de que el papel del colesterol como factor de riesgo es menos claro. Tal vez una de las preguntas a responder durante los próximos años es si el suministro de estatinas disminuye la recurrencia de ACV en pacientes con ACV previos aun en la ausencia de factores de riesgo vascular adicionales. Igualmente, sería interesante dar respuesta a la inquietud acerca del suministro de estatinas de forma aguda en los pacientes con ACV como mecanismo para mejorar el desenlace a corto y largo plazo.

Recomendaciones

El pronunciamiento actual de concejo de la AHA



para los asuntos relacionados con ACV (Cancil) con respecto al uso de estatinas en prevención de ACV indica que:

1. La mayoría de pacientes con historia de ACV isquémico o AIT podría beneficiarse del uso de estatinas.
2. Los efectos de las estatinas son aparentemente independientes de los niveles de colesterol.
3. La iniciación de tratamiento con estatinas durante la hospitalización por un primer infarto isquémico de origen aterosclerótico está probablemente justificado.

A pesar de que las estatinas han sido recomendadas por el panel NCEP-III para aquellos pacientes con enfermedad cerebrovascular, este tratamiento está limitado a aquellos pacientes con enfermedad carotídea, entendida como equivalente de la enfermedad coronaria. Se considera una recomendación con nivel de evidencia C (e.j. opinión de expertos) (50).

**Carlos Eduardo Rivera Ordoñez¹,
Germán Enrique Pérez Romero²**

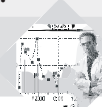
1. Residente III año, Neurología,
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.
2. Profesor Asistente, Médico Neurólogo,
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

Correspondencia: geperezr@unal.edu.co

Referencias

1. 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: 743–751.
2. Adams HP, Byington RP, Hoen H, Dempsey R, Furberg CD. Effect of cholesterol-lowering medications on progression of mild atherosclerotic lesions of the carotid arteries and on the risk of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 1995; 5: 171–177.
3. Hess DC, Demchuk AM, Brass LM, Yatsu FM. HMG-CoA reductase inhibitors (statins): a promising approach to stroke prevention. *Neurology*. 2000; 54: 790–796.
4. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol, and stroke in eastern Asia. *Lancet*. 1998; 352: 1801–1807.
5. Endres M, Laufs U. Effects of statins on endothelium and signaling mechanisms. *Stroke*. 2004; 35 (Suppl 1): 2708–2711.
6. Endres M, Laufs U, Huang Z, Nakamura T, Huang PL, Moskowitz MA, Liao JK. Stroke protection by 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase inhibitors mediated by endothelial nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1998; 95: 8880–8885.
7. Istvan ES, Deisenhofer J. Structural mechanism of statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science*. 2001; 292: 1160–1164.
8. Amin-Hanjani S, Stagliano NE, Yamada M, Huang PL, Liao JK, Moskowitz MA. Mevastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, reduces stroke damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in mice. *Stroke*. 2001; 32: 980–986.
9. Dobrucki LW, Kalinoskwi L, Dobrucke IT, Malinski T. Statin-stimulated nitric oxide release from endothelium. *Med Sci Monitor*. 2001; 7: 622–627.
10. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem*. 1998; 273: 24266–24271.
11. Dimmeler S, Fleming I, Fishtaler B, Hermann C, Busse R, Zeiher AM. Activation of nitric oxide synthase in endothelial cells by Akt-dependent phosphorylation. *Nature*. 1999;399: 601–605.
12. Fulton D, Gratton JP, McCabe TJ, Fontana J, Fujio Y, Walsh K, et al. Regulation of endothelium-derived nitric oxide production by the protein kinase Akt. *Nature*. 1999; 399: 597–601.
13. Kurosaki R, Muramatsu Y, Kato H, Araki T. Protective effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase inhibitor, on ischemia-induced neuronal damage. *Neurol Res*. 2004; 26: 684–691.
14. Laufs U, Gertz K, Dirnagl U, Böhm M, Nickenig G, Endres M. Rosuvastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor, upregulates endothelial ni-

- tric oxide synthase and protects from ischemic stroke in mice. *Brain Res.* 2002; 942: 23–30.
15. **Bourcier T, Libby P.** HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 285–290.
 16. **Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM.** Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA.* 2001; 286: 64–70.
 17. **Palinski W.** Immunomodulation: a new role for statins? *Nat Med.* 2000; 6:1311-2.
 18. **Landmesser J.** Oxidation of tetrahydrobiopterin leads to uncoupling of endothelial cell nitric oxide synthase in hypertension. *J Clin Invest.* 2003;111:1201-9.
 19. **Hattori Y, Nakanishi N, Kasai K.** Statin enhances cytokine-mediated induction of nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res.* 2002; 54: 649–658
 20. **Amarenco P, Lavallée P, Touboul P-J.** Stroke prevention, blood cholesterol, and statin. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 271–278.
 21. **Maack C, kartes T, Kilter H.** Oxygen free radical release in human failing myocardium is associated with increased activity of rac1-GTPase and represents a target for statin treatment. *Circulation.* 2003; 108: 1567-74.
 22. **Bellosta S, Paoletti R, Corsini A.** Safety of statins. Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation.* 2004; 109: (Suppl III) (III-50–7).
 23. **Dreier JP, Endres M.** Statin-induced rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology.* 2004; 62: 760.
 24. **Prueksaritanont J.** Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2002; 30:1280-7.
 25. **Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, Ribaldo N, Böhm M, Nickenig G.** Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, normocholesterolemic men. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1306–1307.
 26. **Saw J.** The in vitro effects of a novel vascular protectant, AGI-1067, on platelet aggregation and major receptor expression in subjects with multiple risk factors for vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2006;11:191-6.
 27. **Serebruany M.** Absence of interaction between atorvastatin or other statins and clopidogrel: results from the interaction study. *Arch Intern Med.* 2004;164:2051-7
 28. **Atkins D, Psaty BM, Koepsell TD, Longstreth WT, Larson EM.** Cholesterol reduction and the risk for stroke in men: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Ann Intern Med.* 1993; 119: 136–145
 29. **Dawber TR, Kannel WB, McNamara PM, Cohen MB.** An epidemiologic study of apoplexy ('strokes'). Observations in 5,209 adults in the Framingham Study on association of various factors in the development of apoplexy. *Trans Am Neurol Assoc.* 1965; 90: 237–240.
 30. **Honolulu Heart Study.** Are remnant-like particles independent predictors of coronary heart disease incidence? The Honolulu Heart study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25:1718-22.
 31. **Prospective Studies Collaboration.** Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 stroke in 450,000 people in 45 prospective studies. *Lancet.* 1995; 346: 1647–1653.
 32. **Borghgi C, Prandin MG, Costa FV, Bacchelli S, Degli-Esposti D, Ambrosini E.** Use of statins and blood pressure control in treated hypertensive patients with hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2000; 35: 549–555.
 33. **Neaton JD, Blackburn H.** Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med.* 1992;152:1490-500.
 34. **Iso H, Jacobs DT, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD.** Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *N Engl J Med.* 1989; 320: 904–910.
 35. **Hachinski V, Graffagnino C, Beaudry M, Bernier G, Buck C, Donner A, et al.** Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol.* 1996; 53: 303–308
 36. **Vauthey C, de Freitas GR.** Better outcome after stroke with higher serum cholesterol levels. *Neurology.* 2000; 54:1944-9.
 37. **Dyker AG.** Influence of cholesterol on survival after stroke: retrospective study. *BMJ.* 1997;314 (7094):1584-8.
 38. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; 344: 1383–1389.
 39. **Plehn JF, Davis BR, Sacks FM.** Reduction of stroke



- incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. The Care Investigators. *Circulation*. 1999; 99:216-23
40. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998; 339: 1349-1357
 41. The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. (1998) Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 97: 1440-1445.
 42. **Byington RP, Davis BR, Plehn JF, White HD, Baker J, Cobbe SM, et al.** Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*. 2001; 103: 387-392.
 43. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 7-22
 44. **Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al.** Pravastatin in elderly individuals at risk for vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623-1630
 45. **Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wederl J, Beevers G, Clauffield M, et al.** Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA). Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average of lower-than average cholesterol concentrations, in the Angle-Svandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multi-centre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149-1158
 46. **Bösel J, Endres M.** The use of statins in clinical neurology. *Akt Neurol*. 2002; 29: 254-261.
 47. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363: 757-767.
 48. **Coull BM.** Statin therapy after acute ischemic stroke in the Heart Protection Study. Is the role in recurrent stroke prevention now defined? *Stroke*. 2004; 35: 2233-2234. *Circulation* 109 (Suppl III) (III-39-III-43).
 49. **Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M.** Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355: 549-59.
 50. The Stroke Council. Statins after ischemic stroke and transient ischemic attack. An advisory statement from the Stroke Council, American Heart Association and American Stroke Association. *Stroke*. 2004; 35: 1023.
 51. **Jonsson N, Asplund K.** Does pretreatment with statins improve clinical outcome after stroke? A pilot case-referent study. *Stroke*. 2001; 32: 1112-5.
 52. **Greisenegger S, Mullner M, Tentschert S, Lang W, Lalouschek W.** Effect of pretreatment with statins on the severity of acute ischemic cerebrovascular events. *J Neurol Sci*. 2004; 221: 5-10
 53. **Yoon SS, Dambrosia J.** Rising statin use and effect on ischemic stroke outcome. *BMC Med*. 2004; 2:4.
 54. **Bushnell CD, Newby LK, Goldstein LB, Lin F, Yaffe K, Simon JA.** Statin use and stroke outcomes in the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS). *Neurology*. 2004; 62: 968-970.
 55. **Marti-Fabregas J, Gomis M, Arboix A, Aleu A, Paganoabrraga J, Belvis R, et al.** Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke*. 2004; 35: 1117-1123.
 56. **Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al.** Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 1711-1718
 57. **Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, oliver MF, Ganz P, et al.** Reducing the risk for stroke in patients with myocardial infarction: a myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation*. 2002; 106: 1690-1695.
 58. **Kayikcioglu M, Can L, Kultursay H.** Early use of pravastatin in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Acta Cardiol*. 2002; 57: 295-302.
 59. **Arntz HR, Agrawal R.** Beneficial effects of pravastatin (+/colestyramine/niacin) initiated immediately after a coronary event (the randomized Lipid-Coronary Artery Disease [L-CAD] Study). *Am J Cardiol*. 2000; 86(12):1293-8.