

## **Estatinas: ¿Eficaces en la prevención secundaria de Accidente Cerebrovascular Isquémico?**

(STATINS: EFFECTIVE IN THE SECONDARY PREVENTION OF ISCHEMIC STROKE?)

Javiera Donoso P., Felipe Reyes C., Carolina Maluenda V. Internos de 7° año de medicina. Universidad Católica de Chile.

Dr. Jorge González-Hernández. Neurólogo, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile, Servicio de Medicina Interna Hospital de Urgencia de Asistencia Pública (HUAP)

### **ABSTRACT**

**Objetivos:** Realizar una revisión de la evidencia actual sobre el rol de las estatinas en prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares (ACV). Además evaluar si existirían grupos específicos de pacientes que puedan verse beneficiados de dicha intervención.

**Métodos:** La búsqueda se realizó en PubMed. Un estudio respondió a nuestra pregunta, *The Stroke Prevention By Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)*. También se seleccionaron 3 estudios clásicos que abordan prevención de ACV como outcome secundario en enfermedad coronaria.

**Resultados:** El SPARCL mostró una reducción estadísticamente significativa en prevención secundaria con una disminución del riesgo absoluto de 2,2% con hazard ratio ajustada de 0,84 (IC 95% 0,71-0,99 P= 0,03) a 5 años. *The Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*, *The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)* y *Heart Protection Study Collaborative Group (HPS)* mostraron similares reducciones de riesgo absoluto en relación a la incidencia de ACV en pacientes coronarios a 5 años (1,2%, 0,8% y 1,4% respectivamente)..

**Conclusiones:** En base a la evidencia actual es posible recomendar el uso de estatinas para la prevención secundaria de de Accidente Vascular Encefálico (AVE) isquémico, no embólico, en pacientes con LDL >100 mg/dl, de preferencia sin antecedentes de hemorragia cerebral y realizando una evaluación del costo beneficio en cada caso. Se requieren más estudios que evalúen la utilidad de las estatinas en subgrupos específicos.

ACV: Accidente cerebrovascular (AVE y/o TIA) hemorrágico o isquémico. AVE: Accidente vascular encefálico (>24 horas de duración) de cualquier causa TIA: Accidente isquémico transitorio (<24 horas de duración)
--

## INTRODUCCIÓN

El Accidente Cerebrovascular (ACV) es una importante causa de mortalidad mundial. Es la tercera causa de muerte en USA y la segunda en Chile; representó el 9% de todas las muertes en nuestro país, el año 2005. Es además, la enfermedad que más discapacidad e institucionalización origina (Minsal, 2007).

En los pacientes que cursan con un ACV, el riesgo acumulado de presentar un evento similar en los próximos años se incrementa, siendo éste de un 30% a los tres años y cerca del 40% a los 5 años. Posteriormente la curva se estabiliza alrededor de estas cifras (Thomas Thom, 2006)

La evidencia epidemiológica acumulada desde los años '80 ha mostrado una estrecha relación entre los niveles de colesterol plasmático y el riesgo de enfermedad coronaria. Sin embargo, a la fecha no ha sido posible establecer esta misma relación entre niveles de colesterol e incidencia de ACV (Piechowski-Jozwiak. B, 2004/ Thrift. AG, 2004)

Para enfermedad coronaria existen diversos estudios que han sugerido que los efectos de las estatinas, no sólo estarían mediados por un mecanismo hipolipemiante, sino que también jugarían un rol los llamados efectos pleiotrópicos. Estos mecanismos consistirían en: disminución de la inflamación local, estabilización de las placas ateromatosas y mejora en la disfunción endotelial del vaso comprometido (Amarenco.P, 2004)). Bajo este perfil, algunos expertos, no sólo han recomendado las estatinas en pacientes con hipercolesterolemia, sino en todos aquellos que tengan factores de riesgos para enfermedad coronaria, independiente de su nivel de colesterol basal.(LIPID Group,1998)

En análisis de subgrupos y outcomes secundarios de estudios que han evaluado el beneficio de estatinas en enfermedad cardiovascular, se ha observado una disminución en la incidencia de ACV isquémico. Por esta razón la discusión sobre el rol de estos fármacos en la prevención primaria y secundaria de esta patología, ha sido tema de múltiples estudios, con resultados controvertidos. (LIPID Group, 1998/ Plehn, 1999)

Actualmente, el uso de estatinas en pacientes con ACV isquémico es recomendada tanto por expertos, como en guías clínicas nacionales e internacionales (Minsal, 2007/ Sacco, 2006/ Adams 2008)). Por esta razón realizaremos una revisión de la evidencia actual acerca del uso de estos fármacos, específicamente en la prevención secundaria de ACV. Además evaluar si existirían grupos específicos de pacientes que pueden verse beneficiados de dicha intervención.

## RESULTADOS

Se realizó una búsqueda en PubMed utilizando los siguientes términos: statins, 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors, atorvastatin, pravastatin, simvastatin, stroke, cerebrovascular disease, prevention , secondary prevention. De los resultados, se encontró sólo un estudio que responde directamente a la pregunta que plantea este trabajo. Este corresponde al *SPARCL study*. Sin embargo, se seleccionaron

además 3 estudios clásicos sobre uso de estatinas en pacientes con enfermedad coronaria, donde se analiza prevención de ACV como outcome secundario.

- *The Cholesterol and Recurrent Events (CARE group, 1996)*. Evaluó el beneficio de la pravastatina para disminuir muerte por enfermedad coronaria e IAM, en pacientes coronarios con niveles de LDL entre 115-174. Estudio de grupos paralelos, randomizado, multicéntrico y doble ciego. Posterior a la publicación de éste, aparece el *Reduction of Stroke Incidence After Myocardial Infarction With Pravastatin*, (CARE group, 1999) que realizó un análisis a un subgrupo de pacientes reclutados en el estudio CARE con el fin de evaluar la incidencia de ACV. Para ello se randomizaron a dos grupos, uno con pravastatina 40 mg/día y otro con placebo. Se evaluaron un total de 4159 pacientes, con edad promedio de 59 años, 86% de hombres, con un seguimiento a 5 años. Los pacientes tenían un promedio de LDL 139 mg/dl. Ambos grupos eran similares en cuanto a antecedente de ACV, factores de riesgo y tratamiento de base.

Para Accidente Vascular Encefálico (AVE) la incidencia con pravastatina fue del 2.48% versus 3.65% con placebo, con una reducción del riesgo absoluto (RA) de 1.17% y del riesgo relativo (RR) de 32% (95% IC, 4% a 52%, P= 0.03) a 5 años. Para ACV hubo incidencia de 4.49% con pravastatina y 5.96% de placebo con reducción del RA de 1.47% y del RR del 27% (95% IC, 4% a 44%, P= 0.02). Los efectos del tratamiento fueron similares al ajustar por edad, sexo, HTA, tabaquismo DM, fracción de eyección y niveles de colesterol. No hubo aumento de ACV hemorrágico.

Este estudio mostró que la pravastatina reduce en forma estadísticamente significativa la incidencia de ACV isquémico después de IAM.

- *The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease* . (LIPID Group, 1998) Evaluó pacientes con enfermedad coronaria conocida sin importar el nivel de colesterol (LDL 150mg/dL promedio), y el impacto del uso de estatinas en disminución de eventos coronarios, mortalidad coronaria y mortalidad general. Estudio doble ciego, randomizado y multicéntrico. Comparó pravastatina 40 mg/día versus placebo. Se reclutaron 9.014 pacientes entre 31 y 75 años, los cuales habían presentado, IAM o angina inestable entre 3 y 36 meses previos al estudio. El seguimiento se realizó a 6,1 años. El outcome primario evaluado fue mortalidad por enfermedad coronaria, mostrando una disminución significativa de ésta en el grupo con pravastatina de 6,4% versus placebo que fue de 8,3%, con una disminución de riesgo absoluto de 1,9% y relativo de 24% (IC 95% 12-35%; P=0,001). Dentro de los outcomes secundarios se evaluó ACV. Ambos grupos, tenían características similares en cuanto a factores de riesgo y sólo un 4% tenía antecedente de ACV previo. Los resultados mostraron que la incidencia de ACV fue de 3.7% para el grupo de pravastatina y de un 4.5% para placebo, lo que representó una reducción del riesgo absoluto de 0,8% y relativo en un 19% (P= 0,0048). Hubo disminución significativa tanto en IAM como en ACV isquémico, sin diferenciar si estos eran primer evento o recurrencia.
- Posteriormente el estudio *Heart Protection Study Collaborative Group (HPS Group, 2002)* intentó demostrar que niveles bajos de colesterol mediante el uso de simvastatina, reducía muerte global, mortalidad de origen coronario y muerte por otras causas. Se evaluaron pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria,

enfermedad arterial no coronaria (ACV isquémico, TIA, endarterectomía carotídea, etc), diabetes mellitus e hipertensión arterial.

Se realizó un análisis de subgrupo para evaluar la incidencia de ACV y eventos vasculares mayores mediante el uso de simvastatina en pacientes entre 40 a 80 años (promedio 65,5 años) con colesterol de al menos 135 mg/dL. Este ensayo clínico randomizado, evaluó finalmente a 3280 adultos con ACV y a 17.256 con enfermedad arterial oclusiva o diabetes. Se randomizó a simvastatina 40 mg/día versus placebo con seguimiento de 4.8 años.

Los resultados mostraron que simvastatina disminuyó en forma estadísticamente significativa el riesgo de un primer evento de ACV versus placebo (4,3% versus 5,7% respectivamente), con una disminución de RA de un 1.4% y de RR de 25% ( $P < 0.0001$ ). En AVE isquémico hubo una reducción significativa del RR de 28% ( $P < 0,0001$ ), así como en TIA con reducción de 2% versus 2.4% ( $P = 0.02$ ). Este estudio no mostró diferencias entre los grupos de estatinas y control en ACV hemorrágicos (0,5% en ambos grupos; IC 95% 0,65-1,40;  $P = 0,8$ ), ni tampoco en pacientes con enfermedad cerebrovascular previa (RR 0,98; IC 95% 0,79-1,22).

Concluyó que pacientes con enfermedad vascular previa se beneficiarían del uso de simvastatina, disminuyendo eventos cardiovasculares, pero sin impactar significativamente en la recurrencia de ACV.

- *The Stroke Prevention By Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL Group, 2006)*. Estudio que evaluó la prevención secundaria de ACV en pacientes no coronarios con antecedente de ACV en los últimos 6 meses, a través del tratamiento con atorvastatina. Prospectivo, randomizado, controlado, doble ciego, multicéntrico, financiado por Pfizer. Se asignaron dos grupos, con atorvastatina 80 mg/día versus placebo. Se evaluó a 4731 pacientes ambulatorios reclutados entre septiembre de 1998 y marzo del 2001, con seguimiento promedio de 4.9 años. Al iniciar el estudio los niveles de colesterol LDL eran de 100 a 190 mg/dl con promedio de 133 mg/dl. Para ambos grupos la media fue de 63 años, 60% de sexo masculino, similares además en control de presión arterial, índice de masa corporal, tabaquismo, tratamientos farmacológicos de base y características de ACV previo en cuanto a tipo y tiempo de transcurrido el episodio. No tenían historia de enfermedad coronaria conocida previa. Se excluyeron pacientes con antecedente de fibrilación auricular, otras fuentes cardioembólicas, hemorragias subaracnoideas y pacientes postrados.

El outcome primario fue incidencia de ACV fatal y no fatal. Para el grupo de atorvastatina el 11.2% presentó un evento, versus el 13.1% en el grupo placebo, con una reducción del riesgo absoluto de 2.2% con hazard ratio (HR) ajustado de 0.84 (IC 95% 0.71-0.99  $P = 0.03$ ). Al analizar ACV fatal y no fatal por separado se vio que la reducción fue significativa sólo para el primer grupo con HR de 0.57 (IC 95%: 0.35-0.95;  $P = 0.03$ ).

Outcomes secundarios que se estudiaron fueron AVE o TIA, evento coronario mayor, eventos cardiovasculares mayores, otros eventos cardiacos y mortalidad total por todas las causas. En los resultados se vio que hubo reducción significativa de eventos coronarios y eventos cardiovasculares mayores. El análisis posterior mostró disminución de AVE isquémico con HR 0.78 (IC 95%: 0.66-0.94). Para AVE hemorrágico la incidencia fue de 2,32% versus 1,39% en grupo placebo con HR de 1.66 (IC 95%: 1.08- 2.55). La media de LDL a lo largo del estudio fue de 73 mg/dl en el grupo de atorvastatina y de 129 mg/dl en placebo.

En conclusión, en pacientes con ACV recientes, sin cardiopatía coronaria conocida, 80 mg de atorvastatina al día reduce la incidencia de ACV isquémico y eventos cardiovasculares, y aumenta levemente la incidencia de AVE hemorrágico.

## DISCUSIÓN

Las estatinas en prevención secundaria de ACV son utilizados frecuentemente en la práctica clínica, basado principalmente en recomendación de expertos y guías clínicas tanto europeas como norteamericanas. Pese a esto, dicha indicación no se encuentra completamente dilucidada.

En los estudios presentados se muestra una tendencia a la disminución de ACV isquémico con el uso de estatinas. El HPS, CARE y LIPID mostraron similares reducciones de riesgo absoluto en relación a la incidencia de ACV en pacientes coronarios a 5 años promedio (1,4%, 1,2% y 0,8% respectivamente). La crítica a estos estudios se basa en que la incidencia de ACV fue evaluado como outcome secundario, no especificándose entre los diferentes tipos de ACV, ni evaluándose grupos distintos de pacientes que se verían mayormente beneficiados de esta medida. Por esto es importante destacar que la reducción de riesgo relativo en estos estudios es estadísticamente significativa, pero a la vez, podría pensarse que el beneficio real en números absoluto podría ser marginal.

El HPS mostró resultados discordantes en prevención secundaria de ACV respecto al SPARCL. Cuando se analizaron los subgrupos de los pacientes con enfermedad cerebrovascular preexistente, no hubo diferencia significativa en los resultados entre el grupo de simvastatina y placebo (Collins .R, 2004). La explicación para esto podría estar dado a que fueron enrolados pacientes con antecedentes de stroke o TIA en los últimos 4,3 años. Esto es concordante con estudios previos los cuales han evidenciado que la recurrencia de ACV declina con el tiempo, llegando a un riesgo similar al de la población general entre los 3 a 5 años posterior al evento isquémico (Hankey. GJ, 2000).

El Stroke Prevention by Agressive Reduction in Cholesterol Lever (SPARCL) es el único estudio a la fecha que evalúa prevención secundaria de ACV como outcome primario. Este estudio demostró que altas dosis de atorvastatina redujeron marginalmente el riesgo de ACV, TIA y eventos coronarios versus placebo. Todo esto en el contexto de un paciente sin antecedentes de enfermedad coronaria previa (Amarenco .P, 2006).

En cuanto a los resultados del SPARCL la mortalidad total, no disminuyó pese a haber reducido significativamente los eventos de ACV. De hecho, en el grupo de atorvastatina la mortalidad general comparativamente con el grupo control fue mayor, no siendo estadísticamente significativa. En lo que respecta a la prevención de ACV, en el grupo de atorvastatina se logró reducir la mortalidad absoluta por ACV en 2,2%, con un NNT a 5 años de 46 (IC 95% 24-500). Se desconoce si la disminución del riesgo de ACV fue debido a altas dosis con estatinas, ya que no disponemos de estudios que comparen en ACV diferentes dosis de estas y las comparen entre si. Pese a que el SPARCL es el único trabajo que evalúa prevención secundaria de ACV como outcome primario, corrobora lo encontrado en otros estudios.

Respecto al aumento del riesgo de eventos cerebrales hemorrágicos con el uso de estatinas, estudios incluyendo el SPARCL han mostrado que efectivamente existe esta tendencia (RR 1,25; IC 95% 1,06-1,47). Un metanálisis que incluyó a 55.334 pacientes no pudo dilucidar este punto (RR 0,94; IC 95% 0,68- 1,3). Por lo que actualmente se necesitan más estudios para llegar a un consenso respecto a este tema (O'Regan. C, 2008).

## CONCLUSIONES

- El uso de estatinas en prevención secundaria de ACV isquémico produciría una reducción discreta de su recurrencia a 5 años, sin afectar la mortalidad total de cualquier causa.
- No es posible determinar si este efecto depende de la reducción del colesterol o de los efectos pleiotrópicos de las estatinas.
- La única dosis estudiada en prevención secundaria es de 80 mg/día de atorvastatina. Se desconoce si dosis menores serían igualmente efectivas.
- En base a la evidencia actual es posible recomendar el uso de estatinas para la prevención secundaria de de AVE isquémico no embólico, en pacientes con LDL >100 mg/dl, sin antecedentes de hemorragia cerebral y realizando una evaluación del costo beneficio en cada caso.
- Se requieren más estudios que evalúen la utilidad de las estatinas en subgrupos específicos.

## REFERENCIAS

- Adams, RJ, Albers, G, Alberts, MJ, et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke* 2008; 39:1647
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-559.
- Amarenco, P, Labreuche, J, Lavalley, P, Touboul, PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2902.
- Collins R, Armitage J, Parish S, et al. 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.
- Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke.* 2000; 31:2080–2086.
- Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update. Dallas, TX: American Heart Association; 2006: [www.circ.ahajournals.org/cgi/content/short/113/6/e85](http://www.circ.ahajournals.org/cgi/content/short/113/6/e85).
- Heart Protection Study (HPS) Collaborative Group. Mrc/bhf heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.

- O'Regan, C, Wu, P, Arora, P, et al. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med* 2008; 121:24.
- Piechowski-Jozwiak, B, Bogousslavsky, J. Cholesterol as a risk factor for stroke: the fugitive?. *Stroke* 2004; 35:1523.
- Plehn, JF, Davis, BR, Sacks, FM, et al, for the CARE Investigators. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99:216.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*. 1998 Nov 5; 339(19):1349-57.
- REPUBLICA DE CHILE, MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Ataque Cerebrovascular Isquémico del Adulto. Septiembre 2007: [www.minsal.cl/ici/guias\\_clinicas.html](http://www.minsal.cl/ici/guias_clinicas.html)
- Sacco, RL, Adams, R, Albers, G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Stroke* 2006; 37:577.
- Thrift, AG. Cholesterol is associated with stroke, but is not a risk factor. *Stroke* 2004; 35:1524.