

## ESTATINAS EN ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR. UNA NUEVA PERSPECTIVA.

*Juan Pablo González Rivas.*

Unidad de Medicina Interna. Centro de Asistencia Médica Timotes, Estado Mérida, Venezuela.

### RESUMEN

El uso de estatinas en relación con los accidentes cerebrovasculares (ACV) ha mostrado resultados controversiales, su utilización se ha asociado con una disminución en el desarrollo de ACV isquémicos, siendo este efecto contrabalanceado con un aumento en los ACV hemorrágicos. El nivel de evidencia pone en duda el beneficio de estos medicamentos en casos de riesgo alto para ACV hemorrágico, lo cual incrementa la necesidad de una evaluación adecuada de sus riesgos y beneficios potenciales. Se presenta una revisión crítica al respecto.

**Palabras clave:** Estatinas. Accidente Cerebrovascular. Riesgo Cardiovascular. Prevención Primaria. Prevención Secundaria.

### ABSTRACT

Statin use in relation to cerebrovascular accidents has shown controversial results. Its use has been associated with a decrease in the development of ischemic stroke, and this effect was counterbalanced by an increase in hemorrhagic stroke. The level of evidence casts doubt on the benefit of these drugs in cases of high risk for hemorrhagic stroke, increasing the need for appropriate assessment of risks and benefits. A critical review on the issue is presented.

**Key words:** Statins. Stroke. Cardiovascular Risk. Primary Prevention. Secondary Prevention.

**Rev Venez Endocrinol Metab 2011;9(2):37-40**

El uso de las estatinas en accidente cerebrovascular (ACV) propone escenarios contradictorios, principalmente en prevención secundaria. Algunos estudios señalan una relación existente entre la presencia de ACV hemorrágico, el valor de colesterol y el uso de estatinas. Los ACV corresponden a la quinta causa de muerte en Venezuela<sup>1</sup> y las estatinas son el medicamento hipolipemiente más utilizado, lo que plantea una asociación inexorable.

### 1. ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE ACV

Estudios epidemiológicos sugieren que concentraciones bajas del colesterol total se asocian con menor desarrollo de ACV

hemorrágico<sup>2</sup>. Estos resultados no han podido ser reproducidos con el tratamiento con estatinas. Un meta-análisis que incluyó más de 90.000 pacientes evaluó el uso de estatinas en el desarrollo de eventos cardiovasculares; este estudio mostró una reducción del 17 % en la aparición de ACV isquémicos (Riesgo Relativo [RR] de 0,83; intervalo de confianza [IC] 95% 0,78 – 0,88;  $p < 0,0001$ ) sin aumento en la aparición de ACV hemorrágicos (RR 1.05, IC 99% 0.78–1.41;  $p=0.7$ )<sup>3</sup>. En un segundo meta-análisis, que incluyó 120.000 pacientes, se demostró que el tratamiento con estatinas redujo en 16% la aparición de todos los tipos de ACV (RR 0,84 IC 95% 0,79 – 0,91), sin incremento en la aparición de ACV hemorrágico (RR 0,94, IC 95% 0,68 – 1,30;  $p=0,05$ )<sup>4</sup>. Un meta-análisis

Artículo recibido en: Enero 2011. Aceptado para publicación en: Abril 2011

Dirigir correspondencia a: Dr. González Rivas Juan Pablo. E-mail: juanpgonzalezr@hotmail.com

más reciente que incluyó 266.973 pacientes muestra una reducción del 12 % en la aparición de ACV con el uso de estatinas; además, también mostró una relación directa entre la reducción de colesterol total y la reducción de aparición de ACV; por cada 1% en la disminución del colesterol total se predice un descenso del RR de 0,8% en la incidencia de ACV<sup>5</sup>.

## 2. RELACIÓN ENTRE LAS CONCENTRACIONES DE COLESTEROL Y EL RIESGO DE TRANSFORMACIÓN HEMORRÁGICA

Investigaciones recientes sugieren que las bajas concentraciones plasmáticas de colesterol se relacionan con la transformación hemorrágica de los ACV isquémicos<sup>6,7</sup>. Un estudio que incluyó 377 pacientes con ACV isquémico agudo, de los cuales, el 19,6% presentó transformación hemorrágica, al categorizar los pacientes de acuerdo al valor del colesterol total y del colesterol de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL), permitió observar que una mayor incidencia de transformación hemorrágica en los cuartiles más bajos de C-LDL y de colesterol total<sup>6</sup>. Igualmente, un segundo estudio señala que las concentraciones bajas de C-LDL aumentan la posibilidad de desarrollar transformación hemorrágica posterior a la trombolisis de ACV isquémicos agudos; este efecto fue independiente del uso de estatinas previo al ingreso<sup>7</sup>.

Contrariamente, en otras investigaciones, el uso de estatinas ha demostrado reducir la severidad de la presentación clínica de los pacientes con ACV, así como la mortalidad a los 90 días de seguimiento<sup>8</sup>; los autores señalan que estos efectos se deben posiblemente a las propiedades neuroprotectoras de las estatinas. A pesar que algunos estudios epidemiológicos señalan la asociación entre el valor de colesterol y riesgo para eventos hemorrágicos, esto no ha podido ser comprobado en estudios controlados<sup>2-4</sup>.

## 3. ESTATINAS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA DE ACV

El estudio SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) fue diseñado para evaluar si el uso de estatinas a dosis alta en pacientes con ACV reciente reduce el riesgo de reaparición del ACV y accidentes isquémicos transitorios (AIT)<sup>9</sup>.

En este estudio prospectivo, aleatorizado y placebo controlado, se incluyeron 4.731 pacientes con ACV de reciente aparición, libres de enfermedad coronaria; se seleccionaron para recibir atorvastatina 80 mg versus placebo. Después de casi 5 años de seguimiento, se demostró una reducción en la subsecuente aparición de ACV fatales y no fatales (Hazard Ratio [HR] 0,84 IC 95% 0,71 – 0,99; p=0,03), con un predominio en la reducción de los ACV fatales en un 43% (HR 0,57 IC 0,35 – 0,95; p=0,03).

En el análisis post hoc se señaló que el beneficio total en la reducción de ACV incluía un aumento significativo en la presencia de eventos hemorrágicos (n= 55 para el grupo de atorvastatina versus n= 33 para placebo) (HR 1,68 IC 95% 1,09 – 2,59; p=0,02). Los análisis de regresión demostraron los siguientes factores de riesgo para la aparición de ACV hemorrágicos (estos factores se observaron tanto en pacientes con estatinas como sin ellas): el haber presentado un ACV hemorrágico al ingreso del estudio (HR 5,65 IC 95% 2,82 – 11,30; p=0,02), el género masculino (HR 1,79 IC 95% 1,13 – 2,84; p=0,01), el incremento en la edad (por cada 10 años aumenta 42% (HR 1,42 IC 95% 1,16 – 1,74; p=0,001), la hipertensión arterial estadio II (JNC 7)<sup>10</sup> en el último control (HR 6,19 IC 95% 1,47 – 26,11; p=0,01)<sup>11</sup>.

El tratamiento con estatinas aumentó la aparición de ACV hemorrágicos pero a expensas de los eventos no fatales. Los ACV hemorrágicos fatales no mostraron diferencia significativa en ambos grupos (HR 0,95 IC 95% 0,49 – 1,84)<sup>11</sup>.

Subsiguientes evaluaciones señalaron que la reducción en la reaparición de ACV eran similares en ambos sexos, e independiente del tipo de ACV isquémico causal<sup>12, 13</sup>.

Un metaanálisis que incluyó cuatro estudios (CARE, LIPID, HPS, SPARCL) evaluó el efecto del uso de estatinas en 8.832 sujetos que presentaron ACV previamente. Esta revisión reportó una reducción global de los ACV en 12% (RR 0,88 IC 95% 0,78 – 0,99) y de 20% para ACV isquémico (RR 0,80 IC 95% 0,70 – 0,92), los ACV hemorrágicos se incrementaron en un 73% (RR 1,73 IC 95% 1,19 – 2,50) con el uso de estatinas. Los autores concluyen que la reducción en la aparición de ACV en prevención secundaria se ve notoriamente opacado por un aumento en el número de eventos hemorrágicos<sup>14</sup>. Se considera que las estatinas podrían incrementar el riesgo de ACV hemorrágico debido a su capacidad de bloquear el receptor PAR-1, una proteína asociada a la activación plaquetaria y a la formación de trombina en la hemostasis de la coagulación<sup>15</sup>. Como efecto pleiotropico, las estatinas producen regulación en baja de este receptor tanto nivel endotelial como plaquetario, lo cual podría explicar los efectos de este grupo de medicamentos.

Un punto controversial se establece en la necesidad de mantener o eliminar las estatinas en pacientes que hayan presentado ACV hemorrágicos, debido a que su utilización incrementa las posibilidades de un ACV hemorrágico no fatal como segundo evento.

Una publicación reciente que utilizó un marco simulado de decisión, basado en las estadísticas de estudios realizados previamente, sugiere que se debe considerar (la sugerencia del estudio no es reiterativa) el retiro de estatinas en pacientes con ACV hemorrágico, con lo cual, aumenta su calidad y expectativa de vida<sup>16</sup>.

El Dr. Goldstein, autor principal del estudio SPARCL, señala ante este estudio que “los análisis de decisiones son limitados por los datos disponibles (...), los resultados de estudios de observación son imperfectos y sujetos a una serie de sesgos y factores de confusión (...) hasta, y a menos que, existan datos contrarios, o que garanticen circunstancias específicas, el uso de estatinas en pacientes con ACV hemorrágico debe ser guiado por el principio de no maleficencia (...)”<sup>17</sup>.

#### 4. CONCLUSIONES

Estos resultados contradictorios de márgenes estrechos entre beneficios y agresiones, reitera la necesidad de intervenciones individualizadas de cada paciente. Hasta que se presente una mayor cantidad de estudios, el uso de estatinas posterior a un ACV debe ser manejado con adecuado balance de riesgo beneficio. La terapia con estatinas no se encuentra asociada con ACV hemorrágicos en pacientes sin historia de enfermedad cerebrovascular.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. MPPS. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Anuario de Mortalidad, Venezuela. 2007.
2. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, Algra A. Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in the General Population: A Systematic Review. *Stroke* 2003;34:2060-2065.
3. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278.
4. Christopher OR, Ping W, Paul A, Dan P, Edward JM. Statin Therapy in Stroke Prevention: A Meta-analysis Involving 121,000 Patients. *Am J Med* 2008;121:24-33.
5. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tataschiere A, Marchioli R, . Cholesterol-Lowering Interventions and Stroke. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:198-211.
6. Kim BJ, Lee S-H, Ryu W-S, Kang BS, Kim CK, Yoon B-W. Low Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Increases Hemorrhagic Transformation in Large Artery Atherothrombosis but Not in Cardioembolism. *Stroke* 2009;40:1627-1632.
7. Bang OY, Saver JL, Liebeskind DS, Starkman S, Villablanca P, Salamon N, Buck B, Ali L, Restrepo L, Vinuela F, Duckwiler G, Jahan R, Razinia T, Ovbiagele B. Cholesterol level and symptomatic hemorrhagic transformation after ischemic stroke thrombolysis. *Neurology* 2007;68:737-742.
8. Elkind MSV, Flint AC, Sciacca RR, Sacco RL. Lipid-lowering agent use at ischemic stroke onset is associated with decreased mortality. *Neurology* 2005;65:253-258.
9. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-559.
10. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones, DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JNC 7: Complete Report. Hypertension* 2003;42:1206 - 1252.
11. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A, Hennerici M, Sillesen H, Zivin JA, Welch KM. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008;70:2364-2370.
12. Goldstein LB, Amarenco P, LaMonte M, Gilbert S, Messig M, Callahan A, Hennerici M, Sillesen H, Welch K, Michael A. Relative Effects of Statin Therapy on Stroke and Cardiovascular Events in Men and Women: Secondary Analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study. *Stroke* 2008;39:2444-2448.
13. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A, III, Sillesen H, Hennerici MG, Gilbert SR, Amy E, Simunovic L, Zivin JA, Welch K, Michael A. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes. *Stroke* 2009;40:1405-1409.
14. Vergouwen MDI, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YBWEM. Statin Treatment and the Occurrence of Hemorrhagic Stroke in Patients With a History of Cerebrovascular Disease. *Stroke* 2008;39:497-502.
15. Serebruany VL, Malinin AI, Hennekens CH. Statins Increase Risk of Hemorrhagic Stroke by Inhibition of the PAR-1 Receptor. *Cerebrovas Dis* 2007;24:477-479.
16. Westover MB, Bianchi MT, Eckman MH, Greenberg SM. Statin Use Following Intracerebral Hemorrhage: A Decision Analysis. *Arch Neurol* 2011Published online Jan 10, 2011. doi:10.1001/archneurol.2010.356.
17. Goldstein LB. Statins After Intracerebral Hemorrhage: To Treat or Not to Treat. *Arch Neurol* 2011Published online Jan 10, 2011. doi:10.1001/archneurol.2010.349.