

# Tratamiento posterior a un ataque cerebrovascular con estatinas y metas de colesterol de baja densidad

Statin treatment and low density cholesterol targets in patients post stroke

Valentina Sierra (1), Eder Alexander Moreno-Vargas (2), Sebastián Escandón-Castillo (1), Diego Rincón-García (1), Andrea Juliana Silva-Duran (1), Hernán Bayona-Ortiz (3)

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El ACV es uno de los eventos cardiovasculares más prevalentes en el mundo, en Colombia es la segunda causa de muerte y la primera de discapacidad. Uno de los factores de riesgo más importantes para tener en cuenta es el control del colesterol, la reducción de los niveles de C-LDL, principalmente por medio del tratamiento con estatinas y otros fármacos hipolipemiantes.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** En esta revisión narrativa de la literatura se ha recogido la información más relevante sobre el uso y los beneficios de este tratamiento y algunas consideraciones adicionales.

**CONCLUSIÓN:** Los hallazgos de esta revisión demuestran el efecto protector de esta terapia cuando se consiguen reducir los niveles de C-LDL y colesterol, además, las otras terapias como ezetimiba o inhibidores de PCSK9. Por otro lado, los estudios mencionan posibles efectos beneficiosos en el contexto de ACV pero se requieren más ensayos clínicos.

**PALABRAS CLAVE:** Ataque cerebrovascular; Agentes hipolipemiantes; Estatinas; LDL-colesterol (DeCS).

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Stroke is one of the most prevalent cardiovascular events in the world, in Colombia it is the second cause of death and first in disability. One of the most important risk factors to consider is cholesterol control, the reduction of LDL-C and cholesterol levels, mainly through treatment with statins and other lipid-lowering drugs.

**MATERIALS AND METHODS:** The most relevant information on the use and benefits of this treatment and some additional considerations have been collected in this narrative review of the literature.

**CONCLUSION:** The results of this narrative review show the protective effect of this therapy when it is possible to reduce LDL-C and cholesterol levels, in addition to other therapies such as ezetimibe or PCSK9 inhibitors. On the other hand, studies mention possible beneficial effects in the context of stroke but more clinical trials are required.

**KEYWORDS:** Cholesterol, LDL; Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Hypolipidemic agents; Stroke (MeSH).

- (1) Estudiante de la Universidad de los Andes, Facultad de Medicina. Grupo de investigación de Neurología. Bogotá, Colombia.
- (2) Médico de la Universidad de los Andes, Facultad de Medicina. Grupo de investigación de Neurología. Centro de ACV. Bogotá, Colombia.
- (3) Neurólogo Vascular, Epidemiólogo Clínico. Neurólogo Clínica DIME Neurocardiovascular, Cali. Colombia

*Contribución de los autores: VS: búsqueda de la información, interpretación de los artículos, revisó del contenido de forma crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito; EAMV: concepción de la idea, búsqueda de la información, interpretación de los artículos, revisó del contenido de forma crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito; SEC: búsqueda de la información, interpretación de los artículos, revisó del contenido de forma crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito; DRG: búsqueda de la información, interpretación de los artículos, revisó del contenido de forma crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito; AJS: búsqueda de la información, interpretación de los artículos, revisó del contenido de forma crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito; HBO: concepción de la idea, interpretación de los artículos, revisión de los borradores y aprobación del texto final para ser publicado*

Recibido 13/6/22. Aceptado: 13/11/22.

Correspondencia: Hernán Bayona-Ortiz; [hernanbayonao@gmail.com](mailto:hernanbayonao@gmail.com)

## INTRODUCCIÓN

El ataque cerebrovascular (ACV) es una lesión neurológica y una emergencia médica que induce daños en el tejido cerebral. Según el estudio de carga mundial de enfermedad realizado en el 2019, es la segunda causa de muerte en el mundo y la segunda enfermedad responsable de años de vida ajustados a la discapacidad (AVAD) entre 1990 y el 2019 (1). Asimismo, en la estadística vital del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE), la enfermedad cerebrovascular (ECV) representó la segunda causa de muerte en Colombia durante el 2018 (2), lo que demuestra la importancia de asegurar una apropiada intervención y así evitar las distintas complicaciones derivadas de estos eventos.

A partir de ello, la prevención primaria y secundaria han tomado fuerza, lo cual se ve reflejado en diferentes estudios de ACV que indican que a una mayor disminución de colesterol de baja densidad (C-LDL) hay una reducción proporcional de la enfermedad. Los fármacos a los que se les atribuye esta acción hipolipemiente son las estatinas, que bajan los niveles de colesterol total (CT) y C-LDL (3). Asimismo, la literatura señala que las estatinas son útiles en la reducción de ACV (4) y muestran que en comparación las altas dosis reducen el riesgo de eventos en mayor medida que las dosis estándar (5). La presente revisión narrativa de la literatura tiene la intención de sintetizar la más importante evidencia disponible sobre los niveles de C-LDL, los hipolipemiantes y su relación con ACV, como estrategia de difusión de la información en nuestra población.

## FISIOPATOLOGÍA

Los lípidos son biomoléculas orgánicas que actúan como sustratos energéticos que se almacenan en forma de triglicéridos en el tejido adiposo (6). Entre ellos, el colesterol requiere lipoproteínas que permitan su distribución hacia tejidos periféricos. Aquellas de importancia médica son de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL). Esta última, en condiciones patológicas, hace parte de la formación de la placa aterosclerótica.

La aterosclerosis es una condición inflamatoria en respuesta a una lesión producida por acumulación de placa en las arterias (7). En condiciones fisiológicas, las células endoteliales son impermeables y producen moléculas antitrombóticas y vasodilatadoras e impiden la adhesión leucocitaria (8). El daño inflamatorio genera disfunción endotelial y acumulación de C-LDL en la placa, la cual puede sangrar o romperse y ocluir una arteria (figura 1) (7,9,10).

Con base en el comportamiento de los lípidos, la terapia hipolipemiente ha ganado fuerza en prevención de ACV (11). Esta se realiza principalmente con estatinas que inhiben la función catalítica de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa,

enzima limitante en la biosíntesis hepática del colesterol (12). Como resultado, disminuyen la concentración intracelular del colesterol y generan un aumento en la expresión de receptores de C-LDL en los hepatocitos, facilitando con ello su endocitosis (12). Además, tienen efectos pleiotrópicos antiinflamatorios, antitrombóticos y vasoactivos, así como acciones neuroprotectoras que pueden afectar el tamaño del infarto (4,13).

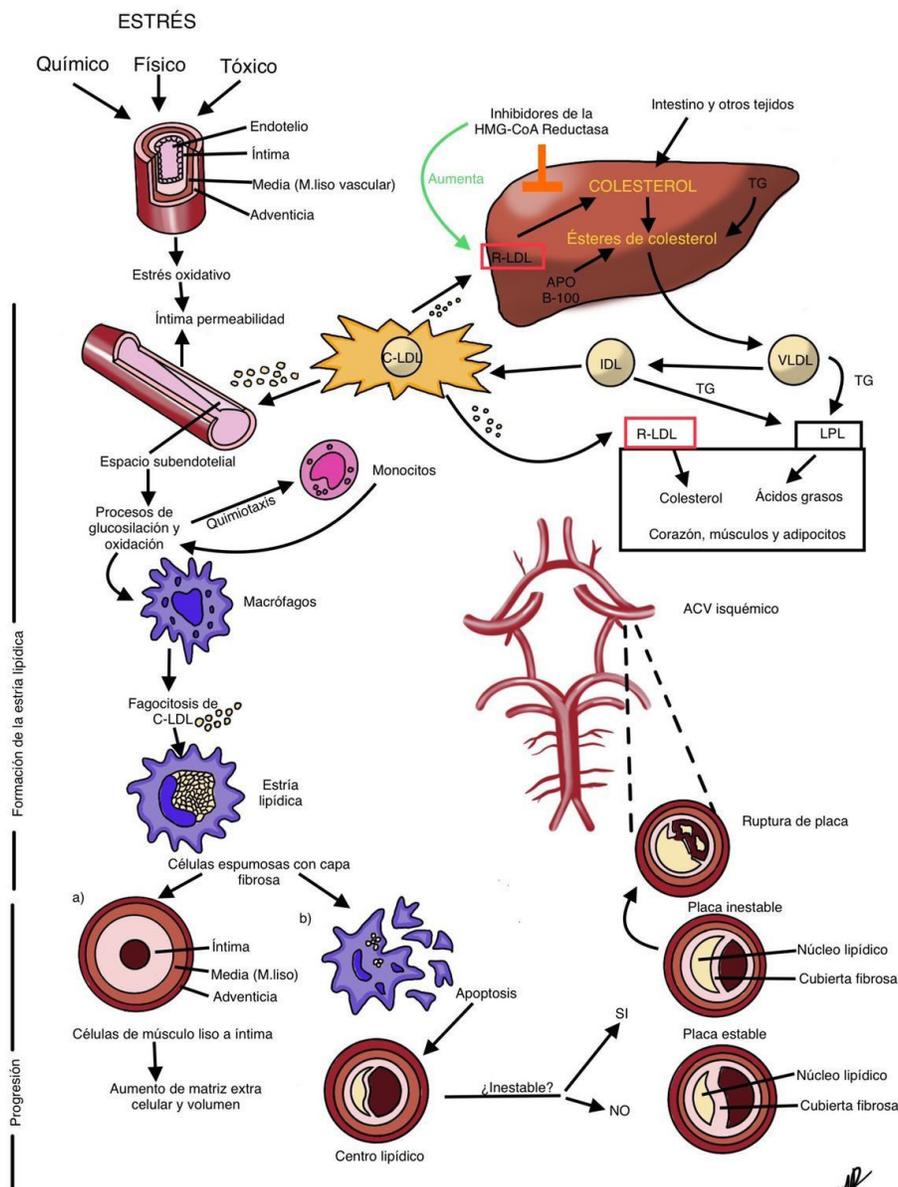
## HIPOLIPEMIANTE DE USO PARA TRATAMIENTO DE ACV

El manejo preventivo principal de ACV se realiza mediante el uso de hipolipemiantes asociados con antiagregantes o con anticoagulantes. La reducción de ACV se ha evidenciado en estudios para prevención primaria como el Jupiter (14) o el CARDS (15), con rosuvastatina y atorvastatina, respectivamente. En un metaanálisis, las estatinas para prevención tanto primaria como secundaria mostraron una reducción significativa en eventos primarios (RR 0,81;  $p < 0,0001$ ), una reducción de 18% en todos los eventos de ACV ( $p < 0,0001$ ) y del 13% en ACV fatal ( $p = 0,10$ ) (16). En las guías más recientes de la ACC/AHA (2021) se recomienda rosuvastatina de 40 mg y atorvastatina de 80 mg (17) (tabla 1).

Las indicaciones para iniciar la terapia intensiva incluyen pacientes menores de 75 años con hipercolesterolemia, historia de ACV isquémico, comorbilidades y niveles superiores a 100 mg/dl C-LDL. Además, asociado con el uso de estatinas, se recomiendan cambios en el estilo de vida (18) (tabla 1). Conviene señalar que la terapia intensiva también está recomendada en caso de eventos agudos (19), así como en prevención secundaria, donde se ha visto una reducción del 16% de los eventos a dosis de 80 mg de atorvastatina (20) (tabla 1). Esto se ha demostrado con una reducción significativa en ACV recurrente (RR 0,84;  $p = 0,03$ ) (16), siendo una de las recomendaciones principales en las guías de la European Stroke Organization (2019) para prevención de eventos secundarios (grado 1A) (21).

Por su parte, la terapia combinada con ezetimibe ha demostrado duplicar el efecto de las estatinas (20). En la guía de manejo de hiperlipidemia del American College of Cardiology / American Heart Association (2018), se recomienda su uso en pacientes que no toleran altas dosis de estatinas, reducción de C-LDL menor al 50% o niveles que permanecen sobre 70 mg/dL (18).

Asimismo, nuevas terapias han demostrado resultados en la reducción del riesgo de ACV. En este sentido, los estudios FOURIER y ODYSSEY, que usan iPCSK9 (inhibidores de la PCSK9, serina proteasa que degrada receptores de C-LDL) encontraron una reducción de eventos primarios con evolocumab (HR 0,85;  $p = 0,001$ ) y alirocumab (HR =



**Figura 1. Fisiopatología de la placa aterosclerótica.** En el primer estadio patológico, la capa íntima aumenta su permeabilidad y permite el ingreso y la acumulación de C-LDL en el espacio subendotelial, exponiéndose a modificaciones químicas (oxidación y glucosilación) que emiten señales quimiotácticas a monocitos. Cuando estos llegan al tejido endotelial disfuncional lo atraviesan y se diferencian en macrófagos que activan los genes de factor tisular, citoquinas y metaloproteínas, entre otros, y llevan a la fagocitosis de C-LDL. Los macrófagos y las células de músculo liso dan origen a las células espumosas, las cuales se encuentran rodeadas por una capa fibrosa compuesta de matriz rica en colágeno y son precursoras de las placas de ateroma. El segundo estadio patológico consiste en la progresión de la placa que se da por medio de la señalización de las células espumosas hacia células del músculo liso vascular que migran desde la capa media hasta la íntima, produciendo más matriz extracelular e incrementando el volumen de la lesión. Posteriormente, se produce apoptosis de estas células, lo que origina un centro rico en lípidos o núcleo lipídico, de forma tal que cuando el núcleo lipídico es pequeño y tiene una cubierta fibrosa gruesa se considera estable, es decir, tiene menos probabilidades de romperse. Ante la inestabilidad del núcleo, se derivan una serie de eventos que llevan al rompimiento de la placa y se muestran dependientes de la interacción entre las propiedades trombotogénicas de la placa y fibrinolíticas de la sangre. Una rotura de la placa o hemorragia en el interior de esta puede derivar en oclusión de una arteria cerebral.

TG: triglicéridos; C-LDL: colesterol de proteínas de baja densidad; IDL: proteínas de densidad intermedia; VLDL: proteínas de muy baja densidad; RLDL: receptor de C-LDL; LPL: lipoproteína lipasa.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 1. Generalidades en manejo de estatinas y metas de LDL

<b>Indicaciones terapia intensiva</b>	
1. Pacientes menores de 75 años 2. Hipercolesterolemia 3. Pacientes con presencia de ACV isquémico agudo, AIT o IAM* 4. Niveles superiores de LDL > 100 mg/dl	
<b>Medicamentos con mayor evidencia</b> 1. Atorvastatina 80 mg/dl 2. Rosuvastatina 40 mg/dl	Nivel de evidencia IA Nivel de evidencia IA
<b>Meta niveles LDL en sangre</b> 1. Post ACV isquémico 2. Post IAM	< 70 mg/dl < 50 mg/dl

\*ACV: ataque cerebrovascular, AIT: ataque isquémico transitorio, IAM: infarto agudo de miocardio.

Fuente: elaboración propia

0,85;  $p = 0,001$ ), respectivamente (22-24). El estudio OSLER encontró que la dosis máxima de evolocumab (420 mg una vez al mes) redujo el riesgo de eventos cardiovasculares, con efectos mayores en caso de niveles basales de C-LDL más elevados (25). Sin embargo, los iPCSK9 no se emplean de primera línea debido a costos elevados y a la ausencia de estudios de larga data que recomienden su uso (efectos adversos no claros). Según sociedades de aterosclerosis en los Estados Unidos y en Europa, están indicados en pacientes con: (a) enfermedad cardiovascular aterosclerótica que hayan recibido terapia máxima combinada de estatina con ezetimibe y con C-LDL superior a 70 mg/dl; (b) hipercolesterolemia familiar homo y heterocigota con terapia máxima de estatina con ezetimibe y C-LDL superior a 70; y (c) intolerantes a las estatinas después del uso con ezetimibe con C-LDL superior a 100 o bajo criterio clínico (23).

### MANEJO DE LÍPIDOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA

Las estatinas han sido uno de los avances más importantes en prevención de ACV recientemente. Amarencio y Labreuche señalan que por cada 1 mmol/L (39 mg/dL) de disminución de C-LDL, baja el riesgo relativo de ACV un 21% (IC95% 6,3-33,5;  $p = 0,009$ ) (16). Esta terapia se indica para pacientes en grupos de riesgo de ACV primario que se caracterizan por un C-LDL  $\geq 190$  mg/dL, como también en pacientes con valores de C-LDL entre 70 y 189 mg/dL entre 40-79 años, con diabetes mellitus o con riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica. De la sigla en inglés ASCVD > 7,5% (19).

La reducción del riesgo se evaluó también en el metaanálisis *Cholesterol Treatment Trialists* (CTT), en el que se vio

una reducción de C-LDL de 38 mg/dL, con disminución del riesgo de ACV de 17% (OR 0,85; IC95% 0,78-0,92;  $p < 0,001$ ) (26), mientras que otras intervenciones como la dieta (OR 0,92;  $p = 0,562$ ) y el uso de fibratos (OR 0,98;  $p = 0,788$ ) no fueron estadísticamente significativos (27). Una reducción significativa de C-LDL genera un menor riesgo de ACV, por lo cual la European Stroke Organization (ESO) recomienda una vigilancia regular de los niveles de colesterol, buscando qué niveles de colesterol total (CT) > 150 mg/dl sean manejados con cambios en el estilo de vida (recomendación grado A) y estatinas (recomendación grado A) (21).

### MANEJO DE LÍPIDOS EN PREVENCIÓN SECUNDARIA

El riesgo de ACV isquémico es mayor después del evento agudo, por lo menos el 80% de los eventos recurrentes pueden ser prevenidos mediante modificaciones de dieta, ejercicio, terapia antiplaquetaria/anticoagulante, antihipertensivos y estatinas (28,29). Diferentes estudios han demostrado que la administración de hipolipemiantes es relevante, ya que la suspensión del medicamento en fase aguda o su falta de administración posteriormente al evento se pueden asociar con peores resultados en pacientes con ACV isquémico (30). En el estudio de Montaner et al., el uso de simvastatina entre 3 y 12 horas inmediatamente después del evento isquémico se asoció con mejoría a 3 días, lo que sugiere un mecanismo rápido de fibrinólisis (31). Igualmente, Cappellari et al. reportaron que las estatinas instauradas en las primeras 24 horas post-ACV se asociaron con un buen resultado funcional a 3 meses, e incluso con mejoría neurológica entre las 24 y las 72 horas posteriores

al evento, lo que evidencia un posible efecto de las estatinas en las primeras 24 horas posteriores a una trombolisis (13).

En un metaanálisis de pacientes con ACV isquémico y AIT se asoció el uso de estatinas con una reducción en el riesgo absoluto de ACV isquémico (OR 0,81) y AIT (OR 0,75), sin modificar eventos con rabdomiólisis, mialgia o aumento en creatinina quinasa (CPK) (29). Por ende, se puso en evidencia la utilidad de la reducción de C-LDL y la seguridad de estos medicamentos. Sin embargo, tanto las pruebas de perfil lipídico como el tratamiento con hipolipemiantes varían de manera significativa entre hospitales ( $p = 0,001$ ) (32). En un registro de 16 hospitales se presentó una asociación negativa para la toma de un perfil lipídico en pacientes con edad avanzada ( $p = 0,002$ ), historia de fibrilación auricular ( $p = 0,002$ ) y pobre pronóstico ( $p = 0,001$ ). De estos, solo el 31,2% recibió terapia hipolipemiente de egreso (32), lo que pone de manifiesto una escasez de pruebas para catalogar el perfil lipídico y el uso de tratamiento de prevención secundaria en pacientes con ACV/AIT, además de que se expone la necesidad de prevención de eventos recurrentes, resaltando así la atención de pacientes de alto riesgo.

Entre otros estudios, destaca el de Prevención de Ataque Cerebrovascular con Reducción Agresiva de Niveles de Colesterol (SPARCL), un estudio controlado y aleatorizado que buscó poner en evidencia si el tratamiento con atorvastatina 80 mg reduce el ACV en pacientes con diagnóstico reciente de ACV/AIT reciente vs. placebo (33). Se estudiaron 4.731 pacientes que presentaron ACV o AIT de 1-6 meses antes del estudio y de los cuales 576 experimentaron un nuevo episodio en los 4,9 años siguientes (4,34,35). Se realizó un tratamiento con atorvastatina 80 mg/día, en el que se buscaba una reducción  $\geq 50\%$  en C-LDL con respecto a los valores de base. En dicho estudio se encontró que las estatinas afectan el riesgo de ACV, con un mayor número de pacientes libres de eventos con atorvastatina ( $p < 0,001$ ) (4). Además, en cuanto a los resultados posteriores al evento, los aleatorizados con atorvastatina tuvieron una menor recurrencia y mejores distribuciones en el resultado de la presentación de ACV a 90 días (4). De esta forma, se observó la reducción de todos los eventos ( $p < 0,001$ ) y una tendencia a una menor severidad posterior al evento ( $p = 0,0647$ ) según la escala Rankin (4).

En un análisis secundario del SPARCL se encontró que los pacientes que más se beneficiaban tenían las mayores reducciones de C-LDL (29). Consecuentemente, en SPARCL a 5 años hubo una reducción de C-LDL de 56 mg/dL con atorvastatina, hasta un nivel medio de 73 mg/dL y un 16% de reducción en ACV no fatal y fatal (19). Según los hallazgos y las indicaciones, la ESO establece que en prevención secundaria de ACV se recomiendan estatinas para ACV no cardioembólico, siendo esta una evidencia de

grado A (21) e instaurando la relevancia de usar hipolipemiantes a altas dosis como medida de prevención de ACV recurrente (tabla 1).

Otro análisis de SPARCL buscó si había un efecto entre el tratamiento con estatinas, la reducción de ACV y las etiologías del primer evento isquémico, y encontró que la tasa de recurrencia o eventos de AIT a 5 años fue de 8,2%, mientras que la tasa de eventos en enfermedad de grande vaso fue de 15,9% (34), reiterando así menores tasas de recurrencia en eventos transitorios. Este análisis indica que la atorvastatina a 80 mg vs. placebo es igualmente eficaz en los diferentes subtipos de ACV y AIT. Adicionalmente, en el Estudio de Intervención de Factores de Riesgo Múltiple se identificó la relación entre los niveles de colesterol y subtipos de ACV, y se vio una relación dosis-respuesta entre el colesterol y el riesgo de ACV isquémico, como también una relación inversa entre los niveles de colesterol y el ACV hemorrágico (16).

## METAS DE C-LDL

La dislipidemia es uno de los factores de riesgo más relevantes de ACV, pues la modificación de C-LDL representa un tratamiento efectivo que reduce significativamente el riesgo de ACV recurrente (RR: 0,84) (28,36). En el estudio multicéntrico de Wang et al., la tasa para lograr metas de C-LDL con hipolipemiantes fue de 31,1%, que fue significativamente mayor al 13% del grupo sin la terapia (OR 3,045; IC 95% 2,456-3,810;  $p < 0,0001$ ). De esta forma, el manejo hipolipemiente fue el mayor predictor para metas de C-LDL, en tanto que los principales factores negativos fueron: sexo femenino, ser fumador actual e historia de dislipidemia (28).

Las metas de C-LDL han representado un tema controversial, se han establecido objetivos estándar de menos de 100 mg/dL, terapias que buscan lograr menos de 70 mg/dL, y se ha evaluado la opción de tratamientos aún más intensivos. Un ensayo clínico Treat Stroke to Target de 2.860 pacientes con ACV isquémico y AIT comparó entre metas de C-LDL menores a 70 mg/dL y otro con metas entre 90 y 110 mg/dL (37). El promedio de C-LDL obtenido por grupo fue de 96 mg/dL para los pacientes con metas de 90-110 mg/dL y de 65 mg/dL para el grupo que buscaba niveles menores. Este último incluso logró disminuir el riesgo relativo de evento cardiovascular mayor hasta un 25% con respecto al primer grupo (37,38). Por otro lado, un metaanálisis de 26 estudios de CTT identificó una media de reducción ponderada al año de 20 mg/dL, lo cual puso en evidencia que al realizar un tratamiento intensivo se reducía de forma significativa el 15% de los eventos cardiovasculares mayores (IC 95% 11-18;  $p < 0,0001$ ), incluyendo

un 16% de ACV isquémico (IC 95% 5-26;  $p = 0,005$ ), en comparación con terapias menos intensivas. Así, se logró que por cada 1 mmol/L (38,1 mg/dL) de reducción se alcanzara una disminución de riesgo proporcional al 22%. Subsecuentemente, una reducción de 77-116 mg/dL de C-LDL implicó una baja en el riesgo entre 40 y 50%, sin aumentar el riesgo de miopatía (39,40). Estos hallazgos sugieren que el objetivo principal para los pacientes con alto riesgo de eventos vasculares oclusivos debería ser lograr la mayor reducción posible del C-LDL, enfatizando que el riesgo de una complicación dada por la terapia hipolipemiente es mínimo.

En cuanto a los objetivos generales en prevención secundaria registrados en SPARCL, el control óptimo se definió con C-LDL menor a 70 mg/dL (tabla 1), valores de C-HDL superiores a 50 mg/dL, triglicéridos menores a 150 mg/dL y presión arterial inferior a 120/80 mmHg (35). En un análisis post-hoc se encontró que una reducción mayor al 50% en C-LDL tenía mayor beneficio que en aquellos pacientes que no presentaban cambios o aumentaban los valores. De la misma manera, los valores de C-HDL y triglicéridos también mostraron ser predictivos para el resultado de ACV y eventos cardiovasculares mayores secundarios. Adicionalmente, aquellos que presentaron valores por encima de la media de C-HDL ( $> 48$  mg/dL) y valores de presión arterial sistólica inferiores a la media ( $< 138$  mmHg) en los primeros 6 meses, también tuvieron reducciones significativas. De tal forma, en el estudio se determinó que el efecto reductor se daba de forma aditiva y mostraba significancia al reducir los valores de C-LDL, triglicéridos, presión arterial y lograr un C-HDL elevado (35).

### CONSIDERACIONES ADICIONALES

La reducción exagerada del colesterol total ha sido ampliamente debatida, habida cuenta que los hipolipemiantes han mostrado aumentar el riesgo de eventos hemorrágicos (41). En un estudio se encontró que una disminución de CT a menos de 160 mg/dl se asocia con un riesgo de ACV hemorrágico, su severidad y un aumento de mortalidad en los siguientes 3 meses en pacientes con IMC menor a 22 kg/m<sup>2</sup> (OR 4,11; IC 95% 1,71-9,86) (42). Asimismo, Zhang et al. encontraron en una población china que concentraciones menores a 70 mg/dl de C-LDL se relacionan con ACV hemorrágico (HR ajustado 1,56; IC 95% 1,04-2,33), por lo que se recomienda que en pacientes con valores de C-LDL mayores a 130 mg/dl que buscan alcanzar metas, los niveles de esta lipoproteína se concentren entre 70 y 90 mg/dl para evitar el riesgo de dicho evento, relacionado con bajos niveles de C-LDL en hipertensión arterial no controlada (HR ajustado 1,56; IC 95% 1,04-2,33) (43).

Por otro lado, Dowlatshahi et al. asociaron el uso previo de estatinas con menor riesgo de presentar una hemorragia intracraneal grave, en comparación con aquellos pacientes sin uso anterior (44,45) (tabla 2). Además, Pan et al. demostraron que al iniciar el tratamiento durante un periodo de hospitalización por hemorragia intracraneal la mortalidad disminuye, reduciendo hasta el 50% de muertes en los próximos 3 meses ( $p < 0,001$ ) (46), mientras que descontinuar su uso empobrece el pronóstico y aumenta la mortalidad en los siguientes 30 días. No obstante, en SPARCL y en otros estudios se sugiere que el uso de estos fármacos aumenta la incidencia de hemorragia intracraneal, lo cual puede relacionarse con altas dosis (45,47). En pacientes con fibrilación auricular posterior a isquemia cerebral aguda el uso de estatinas disminuyó el riesgo de hemorragia intracraneal (48). Además, otro estudio documentó que el riesgo de hemorragia intracraneal aumenta en prevención secundaria, pero no en prevención primaria (49), sin embargo, la reducción del riesgo de ACV isquémico en prevención secundaria excede el riesgo de hemorragia intracraneal.

### RELACIONES CON OTRAS PATOLOGÍAS

El uso de estatinas en otras patologías subyacentes al ACV puede asociarse con factores desencadenantes o protectores. En un estudio en China se hizo un seguimiento a pacientes con diagnóstico de ACV isquémico sin antecedente de epilepsia, y se evidenció que un tratamiento con estatinas se asoció con un menor riesgo de convulsiones posterior a ACV, ya fueran convulsiones de inicio temprano (OR 0,198;  $p = 0,009$ ) o tardías (OR 0,273;  $p = 0,007$ ), sobre todo al emplear dosis intensivas (tabla 2) (50). Adicionalmente, la terapia con estatinas podría ser beneficiosa para disminuir el riesgo de deterioro cognitivo (51,52). En un estudio se encontró que pacientes con manejo previo combinado de estatinas y aspirina tuvieron una menor incidencia de ACV severo y deterioro neurológico (HR 0,68;  $p < 0,001$ ).

Por otro lado, estudios han descrito que el uso de estatinas es factor de riesgo para desarrollar trastorno depresivo e infección posterior a ACV. Kang et al. identificaron la incidencia a un año de trastornos depresivos asociados con el manejo con estatinas post ACV, mostrando un aumento del riesgo de desarrollar depresión en los meses siguientes al ACV con un HR de 1,65 ( $p = 0,001$ ) (tabla 2). En cuanto a infección posterior a ACV, se encontró que el uso de estatinas previo o en los primeros 3 días después del ACV se relaciona con 4 veces un aumento del riesgo de infección. Los hallazgos descritos previamente son controversiales puesto que existen pocos estudios al respecto que investiguen la relación del uso de estatinas con estas patologías.

**Tabla 2. Consideraciones especiales con el uso de estatinas.**

**Relaciones con otras patologías**

1. Posible aumento de transformación/ACV hemorrágico
2. Posible reducción de eventos ictales/convulsiones posteriores a ACV isquémico
3. Posible disminución de riesgo de deterioro cognitivo en pacientes post-ACV isquémico
4. Posible aumento de trastorno depresivo posterior a ACV isquémico
5. Posible aumento de infecciones posterior a ACV isquémico
6. Síndromes miopáticos asociados al uso de las estatinas

Fuente: elaboración propia

**CONCLUSIONES**

La terapia para reducir el colesterol con estatinas está bien establecida, por ello el manejo del colesterol sérico es un objetivo central para prevenir ACV y eventos cardiovasculares principalmente ateroscleróticos, por lo cual, tanto en pacientes con riesgo o con antecedente de ACV se reco-

mienda el tratamiento hipolipemiante, especialmente de alta intensidad con atorvastatina o rosuvastatina. A partir de esta revisión, se establece un nivel de C-LDL objetivo de menos de 70 mg/dl y, si fuese necesario, añadir ezetimibe con o sin un iPCSK9 para lograr metas. La reducción excesiva de CT sigue siendo controversial, por lo cual se desconoce y deja a discreción médica un límite inferior de C-LDL.

**Agradecimientos**

Al Grupo de Investigación en Neurología y a todos sus integrantes. A Santiago Monsalve por el diseño y la elaboración de la imagen.

**Conflictos de interés**

Los autores declaran que no existe ninguna relación personal o financiera con personas o entidades públicas o privadas de la cual se pueda derivar algún conflicto de intereses.

Hernán Bayona es conferencista para Sanofi-Aventis.

**REFERENCIAS**

1. Vos T, Lim S, Abbafati C, Abbas K, Abbasi M, Abbasifard M et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396:1204-1220. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9
2. Ministerio de Salud, Instituto Nacional de Salud, Observatorio Nacional de Salud. Carga de enfermedades por enfermedades crónicas no transmisibles y discapacidad en Colombia. *Observatorio Nacional de Salud*. 2015;5:38-51.
3. Ma Y, Li Z, Chen L, Li X. Blood lipid levels, statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage. *Lipids Health Dis*. 2016;15(1). DOI: 10.1186/s12944-016-0213-8
4. Goldstein L, Amarencu P, Zivin J, Messig M, Altafullah I, Callahan A et al. Statin Treatment and Stroke Outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke*. 2009;40(11):3526-3531. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.557330
5. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:438–45. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.04.070
6. Trajkovska K, Topuzovska S. High-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport: strategies for raising HDL cholesterol. *Anatol J Cardiol*. 2017:149-153. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2017.7608
7. Moore K, Tabas I. Macrophages in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Cell*. 2011;145(3):341-355. DOI: 10.1016/j.cell.2011.04.005
8. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Med Leg Costa Rica*. 2017;34(2):90-100. ISSN 2215-5287
9. Libby P, Ridker P, Hansson G. Progress, and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-325. DOI: 10.1038/nature10146
10. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *N Engl J Med*. 2020;383(9):846-857. DOI: 10.1056/NEJMra2000317
11. Climent E, Benaiges D, Pedro-Botet J. Tratamiento hipolipemiante en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular isquémica. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2020;32(4):175-182. DOI: 10.1016/j.arteri.2019.12.002
12. Stancu C, Sima A. Statins: mechanism of action and effects. *J Cell Mol Med*. 2001;5(4):378-387. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2001.tb00172.x
13. Cappellari M, Deluca C, Tinazzi M, Tomelleri G, Carletti M, Fiaschi A et al. Does statin in the acute phase of ischemic stroke improve outcome after intravenous thrombolysis? A retrospective study. *J Neurol Sci*. 2011;308(1-2):128-134. DOI: 10.1016/j.jns.2011.05.026
14. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2195-2207. DOI: 10.1056/NEJMoa0807646
15. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators. 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(9435):685-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16895-5.

16. Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 2009;8(5):453-463. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70058-4
17. Kleindorfer D, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft K. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2021;52(7). DOI: 10.1161/STR.0000000000000375
18. Grundy S, Stone N, Bailey A, Beam C, Birtcher K. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;139(25). DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.002
19. Dandapat S, Robinson J. Guidelines for Management of Hyperlipidemia: Implications for Treatment of Patients with Stroke Secondary to Atherosclerotic Disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(3). DOI: 10.1007/s11910-016-0621-1
20. Spence J, Azarpazhooh M, Larsson S, Bogiatzi C, Hankey G. Stroke Prevention in Older Adults. *Stroke.* 2020;51(12):3770-3777.
21. Dawson J, Béjot Y, Christensen L, De Marchis G, Dichgans M, Hagberg G et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on pharmacological interventions for long-term secondary prevention after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Eur Stroke J.* 2022;7(3):I-XLI. DOI: 10.1177/23969873221100032
22. Hamilton P. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1721. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
23. Ascaso J, Civeira F, Guisjarro C, Miranda J, Masana L, Mostaza J et al. Indications of PCSK9 inhibitors in clinical practice. Recommendations of the Spanish Society of Arteriosclerosis (SEA), 2019. *Clin Investig Arterioscler.* 2019;31(3):128-139. DOI: 10.1016/j.arteri.2019.04.002
24. Pordy R, White H, Schwartz G, Alings M, Bhatt D, Bittner V, Chiang C, Diaz R, Edelberg J, Goodman S, Hanotin C, Harrington R, Jukema J, Kimura T, Kiss R, Lecorps G, Mahaffey K, Moryusef A, Szarek M, Roe M, Tricoci P, Xavier D, Zeiher A and Steg G. Alirocumab Reduces Total Nonfatal Cardiovascular and Fatal Events in the ODYSSEY OUTCOMES Trial†. *J Clin Lipidol.* 2019;13(3):e54-e55. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.10.039
25. Sabatine M, Giugliano R, Wiviott S, Raal F, Blom D, Robinson J, Ballantyne C, Somaratne R, Legg J, Wasserman S, Scott R, Koren M and Stein E, 2015. Efficacy and Safety of Evolocumab in Reducing Lipids and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2015; 372(16):1500-1509. DOI: 10.1056/NEJMoa1500858
26. Baigent C, Keech A, Kearney P M, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, et al. 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(9493). DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1
27. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A et al. Cholesterol-Lowering Interventions and Stroke. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(3):198-211. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.07.062
28. Wang C, Wang Y, Li Z, Wang Y. The Management of LDL Cholesterol and Predictors of Goal Achievement in Stroke Patients in China: A Cross-Sectional Study. *CNS Neurosci Ther.* 2016;22(7):577-583. DOI: 10.1111/cns.12543
29. Tramacere I, Boncoraglio G, Banzi R, Del Giovane C, Kwag K, Squizzato A et al. Comparison of statins for secondary prevention in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2019;17(1). DOI: 10.1186/s12916-019-1298-5
30. Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, Takashima R, Kimura K, Morimoto T et al. Randomized Controlled Trial of Early Versus Delayed Statin Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke.* 2017;48(11):3057-3063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017623
31. Montaner J, Chacón P, Krupinski J, Rubio F, Millán M, Molina C et al. Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. *European Journal of Neurology.* 2008;15(1):82-90. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.02015.x
32. Mullard A, Reeves M, Jacobs B, Kothari R, Birbeck G, Maddox K et al. Lipid Testing and Lipid-Lowering Therapy in Hospitalized Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack Patients. *Stroke.* 2006;37(1):44-49. DOI: 10.1161/01.STR.0000195127.12990.43
33. Amarencu, M.D P, Bogousslavsky, M.D. J, Callahan, III, M.D. A, B. Goldstein L, Hennerici M, E. Rudolph, Ph.D. A et al. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med.* 2006;355(6):549-559. DOI: 10.1056/nejmoa061894
34. Amarencu P, Benavente O, Goldstein L, Callahan A, Sillesen H, Hennerici M et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial by Stroke Subtypes. *Stroke.* 2009;40(4):1405-1409. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.534107
35. Amarencu P, Goldstein L, Messing M, O'Neill B, Callahan A, Sillesen H et al. Relative and Cumulative Effects of Lipid and Blood Pressure Control in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels Trial. *Stroke.* 2009;40(7):2486-2492. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.546135
36. Tziomalos K, Athyros V, Karagiannis A, Mikhailidis D. Dyslipidemia as a Risk Factor for Ischemic Stroke. *Curr Top Med Chem.* 2009;9(14):1291-1297. DOI: 10.2174/156802609789869628
37. Amarencu P, Kim J, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *NEJM.* 2020;382(1):9-19.
38. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
39. Safety profile of high-dose statin therapy in geriatric patients with stroke. doi: 10.1097/SMJ.0000000000000024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/ezproxy.uniandes.edu.co:8443/pubmed/24305522> --> este no pude ponerlo en mendeley.
40. Tirschwell D, Smith N, Heckbert S, Lemaitre R, Longstreth W, Psaty B. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patient subgroups. *Neurology.* 2004;63(10):1868-1875. DOI: 10.1212/01.wnl.0000144282.42222.da
41. Chen Y, Li C, Yang C, Liu C, Chen C, Sheu J et al. Low cholesterol level associated with severity and outcome of spontaneous intracerebral hemorrhage: Results from Taiwan Stroke Registry. *PLOS ONE.* 2017;12(4):e0171379. DOI: 10.1371/journal.pone.0171379
42. Zhang X, Liu J, Wang M, Qi Y, Sun J, Liu J et al. Twenty-year epidemiologic study on LDL-C levels in relation to the risks of atherosclerotic event, hemorrhagic stroke, and cancer

- death among young and middle-aged population in China. *J Clin Lipidol.* 2018;12(5):1179-1189.e4. DOI: 10.1016/j.jacl.2018.06.011
43. Dowlatshahi D, Demchuk A, Fang J, Kapral M, Sharma M, Smith E. Association of Statins and Statin Discontinuation With Poor Outcome and Survival After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke.* 2012;43(6):1518-1523. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.645978
44. Salmoirago-Blotcher E, Hovey KM, Andrews CA, Robinson JG, Johnson KC, Wassertheil-Smoller S, et al. Statin use and risk of haemorrhagic stroke in a community-based cohort of postmenopausal women: an observational study from the Women's Health Initiative. *BMJ Open.* 2015;5(2):e007075. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007075.
45. Pan YS, Jing J, Wang YL, Zhao XQ, Song B, Wang WJ, et al. Use of statin during hospitalization improves the outcome after intracerebral hemorrhage. *CNS Neurosci Ther.* 2014; 20(6): 548–55. DOI: 10.1111/cns.12274
46. Lin H, Tsai W, Lin J, Chang W, Huang C, Wang H et al. Adjunctive statin therapy reduces intracranial hemorrhage and 1-year mortality in patients with atrial fibrillation after acute ischemic stroke: A population-based epidemiological study from Taiwan. *J Clin Neurosci.* 2019;69:224-229. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.07.045
47. Judge C, Rutledge S, Costello M, Murphy R, Loughlin E, Alvarez-Iglesias A et al. Lipid Lowering Therapy, Low-Density Lipoprotein Level and Risk of Intracerebral Hemorrhage – A Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(6):1703-1709. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.018
48. Li Y, Zhang B, Zhang L, Xie D, Li Y. Efficacy of Statin therapy in post-stroke seizure prophylaxis: Clues from an observational study of routine secondary prevention treatment. *Seizure.* 2019;71:185-189. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.07.010
49. Yi X, Han Z, Wang C, Zhou Q, Lin J. Statin and Aspirin Pretreatment Are Associated with Lower Neurological Deterioration and Platelet Activity in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017;26(2):352-359. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.09.030
50. Intensive versus Guideline Blood Pressure and Lipid Lowering in Patients with Previous Stroke: Main Results from the Pilot 'Prevention of Decline in Cognition after Stroke Trial' (PODCAST) Randomised Controlled Trial. *PLOS ONE.* 2017;12(1):e0164608. DOI: 10.1371/journal.pone.0164608.
51. Kang J, Kao L, Lin H, Tsai M, Chung S. Statin use increases the risk of depressive disorder in stroke patients: A population-based study. *J Neurol Sci.* 2015;348(1-2):89-93. DOI: 10.1016/j.jns.2014.11.013
52. Becker K, Tanzi P, Kalil A, Shibata D, Cain K. Early Statin Use is Associated with Increased Risk of Infection After Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(1):66-71. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.06.008