Enfermedad cerebrovascular y estatinas

Hernán Prat.

Cardiólogo Hospital Clínico Universidad de Chile, Facultad de Medicina,
Universidad de Chile

Recibido el 7 de junio 2012 / Aceptado el 12 de julio 2012

Rev Chil Cardiol 2012; 31: 148 - 151

Cerebrovascular accidents and statins

Summary: Cerebrovascular disease is one of the leading causes of death in Chile. Its main manifestation, CVA, is most frequent in elderly subjects. Approximately 70% of CVA recognize an ischemic origin, the rest corresponds to intracerebral bleeding episodes. In several studies the prior use of statins has been proven to reduce the incidence of CVA as well as improving their prognosis, in spite of a lack of significant correlation with statin's effects on serum cholesterol. Statin

effects have been related to their pleiotropic properties, to reductions in Protein C levels and to activation of endothelial stem cells. American Stroke Association Guidelines (2011) recommend statins for CVA in subjects with high cardiovascular risk. Triglycerides have not been clearly shown to be a risk factor for CVA and no other lipid lowering agents are recommended in this setting

Key words: Cerebrovascular accident, statins, treatment recommendations

Introducción

La enfermedad cerebrovascular (ECV) es la segunda causa de muerte en Chile y representa el 9% de todas las muertes el año 2005. Su manifestación clínica es el accidente vascular encefálico (AVE), también llamado infarto cerebral. El 93% de los infartos cerebrales nuevos se produce en personas mayores de 45 años; edad media 66.5 años y 56% de ellos en hombres. El 18% de las personas quedan con una dependencia física moderada o severa a los 6 meses después de un infarto cerebral ¹.

1.-Clasificación etiológica de los Accidentes vasculares encefálicos

Se puede dividir en los siguientes grupos ²:

-Isquémicos (70%) (trombóticos o embólicos, aproximadamente en igual proporción)

-Hemorrágicos (27%)

-Otras causas (hemorragia subaracnoidea y otras incluso desconocidas)(3%)

2.- Factores de riesgo asociados ²

- Para los AVE Isquémicos:

Hipertensión arterial (HTA), Diabetes 2, valvulopatías, Fibrilación Auricular, Cardiopatía isquémica, Insuficiencia cardíaca, Dislipidemia, trombofilias, inmunopatías etc.

- Para los AVE Hemorrágicos:

HTA, Tratamiento anticoagulante oral (TACO), migraña, hepatopatías crónicas.

3.- Relación entre niveles de colesterol, terapias para disminuirlo e incidencia de accidente vascular encefálico.

Un metanálisis de 45 trabajos ³ no demostró relación

Correspondencia:

Dr. Hernán Prat Martorell
Profesor asociado

Facultad de Medicina Universidad de Chile

Correo electrónico: hprat@redclinicauchile.cl

entre niveles de colesterol total y riesgo de ECV. No se especificó, si eran isquémicos o hemorrágicos. Fueron causas más significativas la presión arterial y la edad, que los niveles de lípidos.

Existe una asociación inversa entre las concentraciones de colesterol total y el AVE hemorrágico y una directa con el AVE isquémico (con colesterol total > 270 mg/dl) ⁴

Varios estudios para evaluar enfermedad coronaria, han encontrado una reducción en la incidencia de AVE (aunque no era su endpoint) en relación a la terapia con estatinas que redujeron los niveles lipídicos: 4S, CARE y WOSCOPS mostraron una reducción del riesgo de AVE en 28%, 31% y 10%, respectivamente. ASCOT-LLA, ⁵ CARDS ⁶ y TNT ⁷ también muestran beneficios. En un metanálisis de 9 estudios mayores con estatinas con más de 90.000 pacientes se concluye que cada 10% de reducción en el colesterol LDL se reduce el riesgo de AVE en un 15.6% (95% IC, 6.7 to 23.6) ⁸.

En el estudio SPARCL se concluyó que el tratamiento con estatinas puede significativamente reducir (16%) la incidencia de AVE en pacientes con antecedentes de AVE y TIA, (sin antecedentes coronarios) y los beneficios fueron en aquellos accidentes de tipo isquémico con compromiso de vaso grande y no los hemorrágicos. Incluso, en estos últimos, aunque escasos, aumentaron los casos de sangramiento (66%) ⁹.

La revisión de Vivancos-Mora (10) postula que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa reducen el riesgo relativo de AVE isquémico entre el 18 y 51% en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica, en pacientes con alto riesgo vascular y en hipertensos con otros factores de riesgo, síndrome coronario agudo y diabetes mellitus tipo 2.

De acuerdo a guías de manejo de la American Heart Association/American Stroke Association (2011) ¹⁵, las estatinas están indicadas en la mayoría de los pacientes con AVE isquémico, ya que el riesgo es equivalente a enfermedad cardíaca isquémica o de alto riesgo vascular. En las guías chilenas del MINSAL (2007) no se mencionan.

Un estudio interesante sobre los resultados de pretratamiento con estatinas y evolución hospitalaria del primer AVE, muestra que aquéllos pretratados tienen significativamente menos complicaciones infecciosas (9.7 vs 13.3%), neurológicas (7.3 vs 10.2%) y eventos respiratorios (5.5 vs 9.5%); mejor evolución de la patología y menor mortalidad (6% vs 13,3%) que los no

pretratados ¹¹. Sin embargo, otros estudios “poblacionales” ¹² solo han demostrado mejor evolución al alta no logrando dar significancia estadística.

En consecuencia, si bien no se ha encontrado una relación significativa entre niveles de colesterol total y AVE, hay un claro beneficio en tratar a pacientes con reductores de la HMG-CoA reductasa (aunque con un pequeño aumento de los casos de AVE hemorrágicos). Este beneficio se podría deber a los efectos pleiotrópicos de estos fármacos más que por la reducción de los niveles de colesterol ⁷. También se ha postulado que reducen la proteína C reactiva lo que demostró el estudio JUPITER ¹³ o por estimular el aumento de células endoteliales progenitoras al menos en la fase aguda de tratamiento ¹⁴.

Un apoyo al beneficio del uso de estatinas se grafica en la Figura 1, donde diversos estudios de intervención con estos fármacos (nombre en abscisas) muestran, en varios de ellos, una relativa mayor reducción del riesgo de AVEs (en oscuro) que de eventos coronarios (en blanco), en los que sabemos que los niveles de colesterol son primordiales ¹⁰

FIGURA 1: Reducción de AVE y de eventos coronarios en distintos ensayos clínicos que utilizaron estatinas (extraído de referencia 10)

A pesar de esto, las guías recomiendan tratar los AVEs con estatinas en prevención primaria a pacientes con enfermedad coronaria o alto riesgo cardiovascular incluyendo diabetes. En el uso de otros fármacos como fibratos, ácido nicotínico, Ezetimibe o secuestrantes biliares, no se ha demostrado su efectividad en reducir eventos de AVE ¹⁵

En la prevención secundaria, las guías NCEP ¹⁶ indican usar estatinas si el AVE ha sido aterotrombótico (también incluye si hay estenosis carotídea sobre el 50%) llevando el LDL a 100 mg/dl; pero si hay sumados enfermedad coronaria, diabetes, enfermedad vascular periférica o hipertensión, llevar idealmente el

LDL a 70 mg/dl (opcional).

4.- Rol de los Triglicéridos (TG)

Los triglicéridos (TG) han sido implicados en la génesis del AVE.

Un estudio prospectivo publicado recientemente de casi 14.000 pacientes seguidos por 33 años en Dinamarca, correlaciona niveles altos de TG sin ayuno (entre 289 y 442 mg/dl) con alta incidencia de AVE, especialmente en el sexo femenino. No se encontró correlación con los niveles de colesterol, excepto con cifras de colesterol total sobre 348 mg/dl¹⁷.

Esto ha sido controversial, pues los TG están correlacionados fuertemente con diabetes, HDL bajo y la grasa corporal, factores de por sí de riesgo cardiovascular, lo que en estudios poblacionales puede pesar mucho.

En una revisión sistemática de Leonards¹⁸ se revisaron 25 estudios, 13 de cohorte y 12 de caso-control, algunos correlacionaron AVE con niveles de TG en ayunas y otros con TG sin ayuno, concluyendo que los

datos son inconsistentes y se requiere estandarizar las técnicas de medición.

Conclusiones

La correlación directa entre niveles de colesterol total y AVE isquémico (trombótico) solo se ha podido demostrar con cifras cercanas a 300 mg/dl lo que no es habitual de ver. No hay estudios que muestren que subfracciones de colesterol puedan ser más influyentes.

Sin embargo, la terapia hipolipemiente con estatinas es la que ha mostrado mayores beneficios en la reducción de riesgo de AVE, y se le ha atribuido a sus efectos "pleiotrópicos" dado que la reducción del colesterol no lo ha mostrado. No se ha podido demostrar este beneficio con otros hipolipemiantes.¹⁵

Respecto a Triglicéridos, si bien hay estudios que los correlacionan con el AVE, el análisis de varios de ellos no ha podido ser consistente como para tomar conductas terapéuticas.

Referencias:

- 1.- MINISTERIO DE SALUD. Guía Clínica Ataque Cerebrovascular Isquémico del Adulto. Septiembre 2007.
- 2.- ARBOIX A, SÁNCHEZ E, BALCELLS M. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke versus intracerebral hemorrhage: a study in 1,702 consecutive patients with acute stroke. *Med Clin (Barc)*. 2001 ;116:89-91.
- 3.- Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. Prospective studies collaboration. *Lancet* 1995;346:1647-53
- 4.- LEPPÄLÄ JM, VIRTAMO J, FOGELHOLM R, ALBANES D, HEINONEN OP. Different risk factors for different stroke subtypes: association of blood pressure, cholesterol, and antioxidants. *Stroke*. 1999;30:2535-40.
- 5.- SEVER PS, DAHLÖF B, POULTER NR, WEDEL H, BEEVERS G, CAULFIELD M, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003; 361: 1149-1158.
- 6.- COLHOUN HM, BETTERIDGE DJ, DURRINGTON PN, HITMAN GA, NEIL HA, LIVINGSTON SJ, et al. 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;364:685-696
- 7.- LAROSA JC, GRUNDY SM, WATERS DD, SHEAR C, BARTER P, FRUCHART JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1425-35.
- 8.- AMARENCO P, LABREUCHE J, LAVALLÉE P, TOUBOUL PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*. 2004; 35:2902-9.
- 9.- The SPARCL Investigators. 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.- VIVANCOS-MORA J, GIL-NÚÑEZ AC. Lipids and stroke: the opportunity of lipid-lowering treatment. *Cerebrovasc Dis* 2005; 20: 53-67.
- 11.- ARBOIX A, GARCÍA-EROLES L, OLIVERES M, TARGA C, BALCELLS M, MASSONS J. Pretreatment with

- statins improves early outcome in patients with first-ever ischaemic stroke: a pleiotropic effect of statins or a beneficial effect of hypercholesterolemia? *BMC Neurology* 2010; 10:47
- 12.- ABOA-BOULÉ C, BINQUET C, JACQUIN A, HERVIEU M, BONITHON-KOPP C, DURIER J, et al. Effect of previous statin therapy on severity and outcome in ischemic stroke patients: a population-based study. *J Neurol*. 2012 . Published online 24 Jun 2012.
- 13.- EVERETT BM, GLYNN RJ, MACFADYEN JG, RIDKER PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010;121:143-50.
- 14.- SOBRINO T, BLANCO M, PÉREZ-MATO M, RODRÍGUEZ-YÁÑEZ M, CASTILLO J. Increased levels of circulating endothelial progenitor cells in patients with ischaemic stroke treated with statins during acute phase. *Eur J Neurol*. 2012;10: 1468-1331.
- 15.- GOLDSTEIN LB, BUSHNELL CD, ADAMS RJ, APPEL LJ, BRAUN LT, CHATURVEDI S, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42 :517-84.
- 16.- GRUNDY SM, CLEEMAN JI, MERZ CN, BREWER HB, JR, CLARK LT, HUNNINGHAKE DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:720-32.
- 17.- VARBO A, NORDESTGAARD BG, TYBJAERG-HANSEN A, SCHNOHR P, JENSEN GB, BENN M. Nonfasting triglycerides, cholesterol, and ischemic stroke in the general population.. *Ann Neurol*. 2011; 69:628-34.
- 18.- LEONARDS C, EBINGER M, BATLUK J, MALZAHN U, HEUSCHMANN P, ENDRES M. The role of fasting versus non-fasting triglycerides in ischemic stroke: a systematic review. *Front Neurol*. 2010; 1:133.