

## Evidencias del rol de las estatinas en el manejo del accidente cerebrovascular isquémico agudo

Evidence of the role of statins in the management of acute ischaemic stroke

Rubén Torres T<sub>1</sub>; Agustín Salazar A<sub>1</sub>; Dr. Jorge González-Hernández<sub>2</sub>

<sub>1</sub>Interno de medicina <sub>2</sub>Neurólogo

Unidad Docente Asociada Hospital de Urgencia Asistencia Pública. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

### Abstract

**Introducción:** El accidente cerebrovascular (ACV) constituye la segunda causa de mortalidad con más de 5,7 millones de muertes, equivalentes al 9,9% del total de muertes a nivel mundial. En los últimos 20 años, la incidencia de ACV se ha mantenido estable, pero con una reducción sostenida de la mortalidad, atribuible al impacto del mejor manejo de los factores de riesgo cardiovasculares y a la introducción de las nuevas medidas terapéuticas.

Se ha demostrado en múltiples estudios la utilidad de las estatinas en la disminución de la incidencia de ACV en algunos grupos de pacientes, pero el uso de estas en el tratamiento del ACV agudo es controvertido.

**Fisiopatología:** Las estatinas podrían ser efectivas frente a la isquemia cerebral aguda por su acción al reducir los niveles de colesterol, al modular la respuesta endotelial y al actuar como antiinflamatorios y como antioxidantes.

**Estudios:** Varios estudios en animales demuestran la efectividad de las estatinas frente a la isquemia aguda, pero sólo un estudio randomizado ha sido desarrollado en seres humanos evaluando su utilidad. Dicho estudio, desarrollado en 60 pacientes con ACV agudo, revela una mayor mortalidad en el grupo tratado con estatinas (25% vs 10.7%) y un mejor estado neurológico de los pacientes sobrevivientes.

**Conclusión:** De acuerdo a la evidencia disponible no es posible recomendar el uso de estatinas para el manejo agudo de ACV isquémico. Se requieren mayores estudios para conocer los posibles beneficios del uso de estatinas en el ACV isquémico agudo.

### Introducción

La enfermedad cerebrovascular constituye la segunda causa de mortalidad con más de 5,7 millones de muertes, equivalentes al 9,9% del total de muertes a nivel mundial. Más del 85% de estas muertes ocurren en países de mediano y bajo ingreso y un tercio ocurre en personas mayores de 70 años. (WHO, 2005)

Dentro de la enfermedad cerebrovascular, el accidente vascular encefálico o ataque cerebro vascular de tipo isquémico agudo, representa el 80% del total de ACV, con cifras que varían según ubicación geográfica y nación. (H. Bart, 2007)

En Chile, el ACV constituye la segunda causa de muerte en la población general y la primera en los mayores de 80 años, representando el 8,9% y 11.1% de todas las muertes, respectivamente. El 80,33% de estas ocurren en personas mayores de 65 años (MINSAL 2006)

En los últimos 20 años, se estima que la incidencia global de ACV se ha mantenido estable, con una reducción sostenida de la mortalidad, atribuible al impacto del mejor manejo de los factores de riesgo cardiovasculares y a la introducción de las nuevas medidas terapéuticas en el manejo agudo de los ACV (Benatru, 2006).

Consecuentemente, se observa un aumento en la prevalencia de ACV, que seguiría aumentando en la medida en que la población envejece. (Mathers, 2004) En Chile, se observa también esta tendencia, con una caída en la tasa de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares, desde 53,4 por cada 100.000 habitantes el año 1990, a 47,3 por cada 100.000 habitantes el año 2005 (MINSAL, 2006).

En el caso de la realidad local, estas medidas terapéuticas están establecidas en la Guía Clínica Ataque Cerebrovascular del Adulto, de la serie de guías clínicas GES (Garantías explícitas en salud) del año 2007 desarrolladas por el Ministerio de Salud (MINSAL) (MINSAL, 2007). Estas guías, incorporan el uso de las estatinas como una medida de prevención secundaria. Sin embargo, no establece el momento de inicio de esta terapia ni la dosis sugerida. La mayor parte de la evidencia actual sobre el tema establece un importante efecto de la estatinas en prevención primaria de ACV isquémico en algunos grupos de pacientes (Corvol, 2003; Bucher, 1998). En relación a prevención secundaria sólo existe un estudio que revela un discreto efecto de ellas (Amarenco, 2006). Su uso aun es controvertido para el manejo agudo del ACV isquémico.

Esta revisión tiene como finalidad analizar las evidencias del uso de estatinas en el manejo agudo del ACV isquémico.

## Historia

Las estatinas fueron aisladas a partir de *Aspergillus* en la década de los 70 y se han utilizado ampliamente como inhibidores de la 3-hidroxi-3- metilglutaril coenzima A para reducir los niveles de colesterol (Jonathan A. Tober, 2003). Recién a finales de la década de los 90 comienzan a surgir nuevas evidencias de efectos de las estatinas no relacionados con la disminución de los niveles de colesterol (efectos pleiotrópicos), dando origen a un amplio número de investigaciones en busca de nuevas aplicaciones terapéuticas para estas drogas. Lo más relevante de este efecto es que no se correlaciona directamente con la reducción en lo niveles de colesterol, más aún, los niveles de colesterol parecen no ser un verdadero factor de riesgo para ACV (Piechowski-Jozwiak, 2004; Thrift, 2004; Donnan, 2004).

## Fisiopatología

En el sistema nervioso central las estatinas actuarían como neuroprotectoras frente a la isquemia por diferentes vías (Carl J, 1999):

- Vía clásica: Mediante la disminución de los niveles de colesterol evitando la formación de placas ateromatosas, en especial las de territorios extracerebrales como la carótida o el arco aórtico, importante fuente embólica de ACV isquémicos.
- Vía de efectos pleiotropicos:
  - Modulación de respuesta endotelial: Las isoformas del oxido nítrico (ON) actúan en forma coordinada pero opuesta en el control de la isquemia cerebral. La isoforma inducible (ONi) que es producida tanto

por macrófagos como astrocitos es un potente mediador de respuesta inflamatoria que desencadena una abundante liberación de citoquinas responsables en gran parte de la muerte neuronal frente a la isquemia. En cambio la isoforma endotelial (ONe) controla el tono vascular, inhibe la adhesión leucocitaria y plaquetaria manteniendo un flujo sanguíneo indemne. Las estatinas modulan la respuesta inflamatoria aumentando la actividad de ONe, sin que esto se correlacione con los niveles de colesterol. Esta regulación ha demostrado en modelos animales aumentar el flujo sanguíneo frente a una isquemia reduciendo el tamaño de los infartos en alrededor de un 30%.

- Efecto antiinflamatorio: Las estatinas han demostrado disminuir el proceso inflamatorio desencadenado por la isquemia y reperfusión. Además de los efectos moduladores del endotelio las estatinas reducen la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos tanto en modelos animales como humanos. Este efecto de las estatinas parece estar mediado por la inactivación de proteínas G de leucocitos secundaria a una disminución de la isoprenilación proteica necesaria para formar los dímeros activos de la proteína G. Además de lo anterior las estatinas pueden modular la síntesis de citoquinas a nivel central reduciendo aún más la respuesta inflamatoria.
- Efecto Antioxidante: Las estatinas han demostrado tener efectos antioxidantes al disminuir la oxidación de lipoproteínas y preservar la acción de la superóxido dismutasa, lo que podría ser responsable de una reducción del estrés oxidativo provocado por la isquemia y favorecería una mayor supervivencia neuronal.

### **Modelos animales**

Estudios realizados entre los años 1998 al 2003 con modelos animales, mostraron en forma consistente la disminución del tamaño de infartos cerebrales con el uso de estatinas en forma preventiva. Sin embargo, no fue hasta el año 2003 que se estudió el efecto de simvastatina administrada en forma subcutánea en isquemia aguda (Luigi Sironi, 2003). El experimento inicial en ratas mostró una disminución de 46,6% de la isquemia en comparación al grupo placebo, con una dosis de 20 mg/kg de simvastatina. Posteriormente, otro grupo replicó la experiencia agregando una formulación endovenosa de rosuvastatina de rápido efecto (Vincent Prinz, 2008). En este estudio el grupo de ratones tratados con dosis tan bajas como 0.2 mg/kg mostró una significativa disminución del tamaño de la lesión y mejoría funcional al menos por cuatro horas luego de la dosis inicial.

### **Estudios clínicos en seres humanos**

Luego de la prometedora experiencia en modelos animales del uso de estatinas en el manejo agudo del ACV isquémico, se realizaron análisis retrospectivos en humanos con prometedores resultados (Majaz Moonis, 2005); pero no fue hasta el año 2008 en que se realizó el único ensayo clínico randomizado disponible a la fecha publicado en el año 2008: “Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial” (Montaner, 2008)

El estudio se realizó en tres hospitales universitarios de la ciudad de Barcelona en pacientes mayores a 18 años, con un score de 6 a 20 según la escala NIHSS entre 3 a 12 horas de evolución. Se excluyeron los pacientes con enfermedad maligna, enfermedad inflamatoria, epilepsias, enfermedad renal, enfermedad hepática, embarazo, evento tromboembólico en los 30 días previos, con uso de antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, antiinflamatorios, inmunosupresores o estatinas la semana previa al ingreso del estudio.

Se seleccionaron 610 pacientes para evaluación, de los cuales excluyeron 550 pacientes (252 cumplían criterios de exclusión y 298 no cumplían criterios de inclusión); Finalmente se seleccionaron 60 pacientes que fueron randomizados a dos ramas. Un grupo placebo y un grupo que recibió manejo habitual y simvastatina en dosis de 40mg/día la primera semana y 20 mg/día hasta los 90 días.

Ambos grupos experimentales eran de composición similar, de 72 años de edad promedio, con similar número de hombres y mujeres, con ACV severos y varios factores de riesgo cardiovasculares.

Se realizaron 6 visitas a los pacientes en estudio, al ingreso, a las 24 horas, a los 3 días, a los 4 días, a los 5 días y a los 7 días. En cada visita se tomaron muestras de sangre para medir marcadores inflamatorios como IL-6, IL-8, IL-10, etc. Los médicos tratantes fueron ciegos al tratamiento y los niveles de lípidos no estuvieron disponibles hasta finalizado el estudio.

Al final del estudio 17,9% de los pacientes falleció con un mayor número en el grupo de simvastatina, diferencias no significativa desde el punto de vista estadístico (25% vs 10.7%  $p=0.16$ ). En el análisis multivariado resultaron ser predictores de la mayor mortalidad,  $PCR > 0.6$ ,  $T^{\circ} > 36.5$  e hipodensidades mayores a 1/3 del territorio irrigado por la arteria cerebral media y no el tratamiento.

En relación a los marcadores inflamatorios, el estudio no reveló diferencias significativas en ninguno de los marcadores evaluados.

No se encontraron diferencias en resonancia nuclear magnética 3 meses después del estudio, pero mejoría funcional completa sólo fue observada en pacientes del grupo simvastatina. Los pacientes en el grupo simvastatina presentaron una tendencia a la mejoría de su score NIHSS a los 90 días, pero sin diferencia significativa ( $p=0.08$ ). Mejorías iguales o mayores a 4 puntos se observaron en el 17.9% del grupo placebo y en el 46.4% del grupo simvastatina ( $p=0.022$ ).

En cuanto a efectos adversos, el grupo simvastatina mostró un aumento en la incidencia de infecciones con un OR 2.4 (IC 1.06- 5.4), sin casos de miopatías reportados.

## Discusión

- Existe evidencia experimental en animales de laboratorio del uso de estatinas para el manejo del ACV agudo.
- Sólo se ha desarrollado un estudio clínico piloto en humanos cuyos resultados son equívocos en cuanto al beneficio de su uso. Por un lado parece aumentar la mortalidad

en forma importante (pero no estadísticamente significativa) y por otro lado muestra un mejor estado neurológico de los pacientes sobrevivientes.

- De acuerdo a la evidencia disponible hasta la fecha, no es posible recomendar el uso rutinario de estatinas para el manejo de ACV isquémico agudo. Es necesario el desarrollo de ensayos clínicos con mayor número de pacientes para establecer los efectos de esta terapia.

## Referencias

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.

Benatru, Isabelle and cols. Stable Stroke Incidence Rates but Improved Case-Fatality in Dijon, France, From 1985 to 2004, *Stroke* 2006;37:1674-1679

Bucher, HC, Griffith, LE, Guyatt, GH. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128:89.

Carl J. Vaughan and Norman Delanty. Neuroprotective Properties of Statins in Cerebral Ischemia and Stroke. *Stroke* 1999;30:1969-1973

Corvol, JC, Bouzamondo, A, Sirol, M, et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med* 2003; 163:669.

Donnan, GA, Davis, SM. Stroke and cholesterol: weakness of risk versus strength of therapy. *Stroke* 2004; 35:1526.

González-Hernández J; Guías para el manejo por el internista del Accidente Vascular Encefálico (AVE) en el servicio de medicina HUAP (marzo de 2008); *Memoriza.com* 2008;1:4-7

H. Bart van der Worp, Jan van Gijn, Acute Ischemic Stroke, *N Engl J Med* 2007;357:572-9.

Jonathan A. Tober. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2003 Jul;2(7):517-26

Luigi Sironi, Mauro Cimino, Uliano Guerrini, Anna Maria Calvio, Barbara Lodetti, et al. Treatment With Statins After Induction of Focal Ischemia in Rats Reduces the Extent of Brain Damage. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23:322-327

Majaz Moonis, Kevin Kane, Ute Schwiderski, Bobby W. Sandage and Marc Fisher. HMG-CoA Reductase Inhibitors Improve Acute Ischemic Stroke Outcome. 2005;36:1298-1300

Mathers, C; Boerma, T; Ma Fat, D; The Global Burden of Disease Report, World Health Organization 2004

MINSAL Departamento de Información y Estadísticas en Salud Ministerio de Salud de Chile, Estadísticas vitales en salud, Reporte Estadísticas Vitales DEIS MINSAL 2006

MINSAL Republica de Chile, Ministerio de Salud. Guía Clínica Ataque Cerebrovascular Isquémico del Adulto. Septiembre 2007

Montaner J, Chacon P, Krupiski J, Rubio F, Millan M, Molina CA, Hereu P et al.: Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. Eur J Neurol, 2008, 15, 82–90

Piechowski-Jozwiak, B, Bogousslavsky, J. Cholesterol as a risk factor for stroke: the fugitive?. Stroke 2004; 35:1523.

Rudd, Anthony G; Williams, S. Linda; Advances in Health Policy and Outcomes; Stroke 2009;40;e301-e304

Thrift, AG. Cholesterol is associated with stroke, but is not a risk factor. Stroke 2004; 35:1524.

Vincent Prinz, Ulrich Laufs, Karen Gertz, Golo Kronenberg, Mustafa Balkaya. Intravenous Rosuvastatin for Acute Stroke Treatment: An Animal Study. Stroke 2008;39;433-438

WHO Department of Health Statistics and Informatic World Health Organization, Stroke Surveillance, Stroke Surveillance Report , WHO 2005