

## Estatinas en la prevención secundaria de enfermedad vascular cerebral

Carlos Cantú,\* Jorge Villarreal,<sup>†</sup> Fernando Barinagarrementeria,<sup>‡</sup> José Luis Ruiz-Sandoval,<sup>§</sup> Antonio Arauz,<sup>||</sup> Adolfo Leyva,<sup>||</sup> Luis Murillo,<sup>¶</sup> José Antonio Fernández-Vera,\*\* Luis Enrique Amaya,<sup>¶</sup> Andrés Venegas,\* José G. Merino,<sup>††</sup> José Romano<sup>††</sup>

\*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. <sup>†</sup>Hospital General de Culiacán.

<sup>‡</sup>Universidad del Valle de México, Querétaro. <sup>§</sup>Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

<sup>||</sup>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. <sup>¶</sup>Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara.

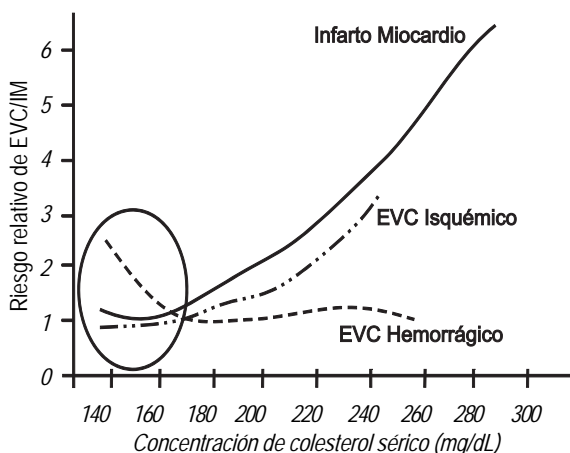
\*\*Hospital Juárez de México. <sup>††</sup>Suburban Hospital Stroke Program, Suburban Hospital, Bethesda, EU.

<sup>††</sup>University of Miami School of Medicine and the Department of Neurology.

### INTRODUCCIÓN

A diferencia de la relación inequívoca entre enfermedad coronaria y las dislipidemias, sólo recientemente la hipercolesterolemia se ha incluido de forma definitiva en la lista de facto-

res de riesgo modificables de la enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica, particularmente la relacionada con etiología aterosclerótica y enfermedad de pequeños vasos.<sup>1</sup> Entre los diferentes estudios observacionales que han intentado clarificar la contribución de la dislipidemia en la EVC destacan los siguientes:



**Figura 1.** En el estudio MRFIT el riesgo relativo de EVC isquémico se incrementa a mayor nivel de colesterol total en forma similar a la enfermedad coronaria, pero el riesgo de desarrollar EVC hemorrágico aumenta al disminuir los valores de colesterol por debajo de 160 mg/dL.

El estudio MRFIT (*Multiple Risk Factor Intervention Trial*), de 350,977 varones de edad entre 35 y 75 años, encontró que el riesgo de EVC isquémica se incrementa con la concentración de colesterol, de manera similar a lo observado en pacientes con enfermedad coronaria (Figura 1).<sup>2</sup>

El *Women's Pooling Project* que incluyó 24,343 mujeres con edad promedio de 52 años demostró una asociación altamente significativa entre la quinta más alta del colesterol sérico y la muerte por EVC isquémica.<sup>3</sup>

En el *Asia Pacific Cohort Studies Collaboration* con seguimiento de dos millones personas-años entre 352,033 individuos se encontró que por cada 38 mg/dL de incremento en los

niveles de colesterol total el riesgo de EVC aumentaba en 25%.<sup>4</sup>

Recientemente, en la cohorte prospectiva entre 27,937 mujeres en EUA > 45 años de edad participantes del "Women's Health Study" todos los niveles de lípidos se asociaron a mayor riesgo de EVC isquémica.<sup>5</sup>

La mejor evidencia de la participación del colesterol en el desarrollo de aterosclerosis cerebral se relaciona con la notable reducción de EVC con el uso de estatinas (inhibidores de la reductasa de HMG-CoA). Las estatinas disminuyen el colesterol LDL en 15 a 30%, los niveles de triglicéridos en 10 a 20% y en forma concomitante aumentan los valores de colesterol HDL en 5 a 10%.<sup>6</sup> El efecto protector de las estatinas no sólo se relaciona con la disminución de los niveles de colesterol total y LDL, sino con diferentes mecanismos llamados pleiotrópicos: normalizan la disfunción del endotelio vascular, poseen efectos antiinflamatorios, promueven la estabilización y reducción de las placas de ateroma, refuerzan la cubierta fibrosa, disminuyen la formación y depósito de trombos al reducir la respuesta trombogénica.<sup>7</sup>

El beneficio de las estatinas en la prevención primaria de EVC se ha documentado particularmente en estudios de pacientes portadores de coronariopatía (estudios de prevención primaria para EVC) como son los estudios S4 (*The Scandinavian Simvastatin Survival Study*),<sup>8</sup> CARE (*Cholesterol and Recurrent Events*). GISSI = *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico*),<sup>9</sup> LIPID (*Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*),<sup>10</sup> MIRACL (*Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering*),<sup>11</sup> HPS (*Heart Protection Study*),<sup>12</sup> TNT (*Treating to New Targets*),<sup>13</sup> donde el efecto global de las estatinas en la reducción de EVC isquémica es del 29%.

La eficacia de las estatinas en la prevención primaria de EVC isquémico también se ha documentado en dos condiciones comunes en pacientes con EVC como son hipertensión arterial y diabetes mellitus. En el estudio ASCOT-LLA (*Anglo-Scandinavian Cardiovascu-*

2++

2++

1++

*lar Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm*),<sup>14</sup> los pacientes portadores de hipertensión arterial se beneficiaron con el uso de estatina al reducirse la incidencia de EVC en 27%, mientras que en el estudio CARDS (*Collaborative Atrovastatin Diabetes Study*) en pacientes con diabetes mellitus se observó notable reducción en la tasa de EVC cerca del 50%.<sup>15</sup> Se estima que por cada 10% de reducción en el colesterol LDL se disminuye el riesgo de EVC en 16%.

Otro importante estudio de prevención primaria es el estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*),<sup>16</sup> que evaluó el efecto de la rosuvastatina en 17,802 personas aparentemente sanas con niveles de colesterol LDL menores de 130 mg/dL, pero con valores séricos elevados ( $\geq 2$  mg/L) de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as), que se considera como biomarcador inflamatorio que predice el desarrollo de eventos cardiovasculares. La rosuvastatina disminuyó los niveles de colesterol LDL en 50% y de la PCR-as en 37%. La tasa de eventos cardiovasculares (infarto al miocardio, EVC y muerte vascular) se redujeron hasta 46% con rosuvastatina comparado con el grupo control, incluyendo disminución del 54% para infarto al miocardio y 48% para eventos cerebrovasculares.

Se han descrito varios meta-análisis sobre el uso de las estatinas en la prevención de EVC isquémica, siendo los más completos los publicados por Amarenco P, et al. (2005 y 2009)<sup>17,18</sup> incluyendo el más reciente a 165,792 pacientes en 24 estudios. Se analizaron por separado el efecto de las estatinas sobre la incidencia de EVC: EVC total, EVC fatal, hemorragia intracerebral. Se demostró que el efecto global de las estatinas en la reducción de EVC total en estudios de prevención primaria para EVC fue del 19% (Figura 2). Al analizar la interrelación entre la magnitud del efecto terapéutico de las estatinas sobre la incidencia de EVC de acuerdo a la reducción del colesterol LDL se encontró una asociación significativa, de tal forma que se estima que por cada 39 mg/dL en la reducción en el colesterol LDL se disminuye el riesgo de EVC en 21.1% (IC95% 6.3 a 33.5;  $p = 0.009$ ).<sup>18</sup>

1++

1++

1++

1++

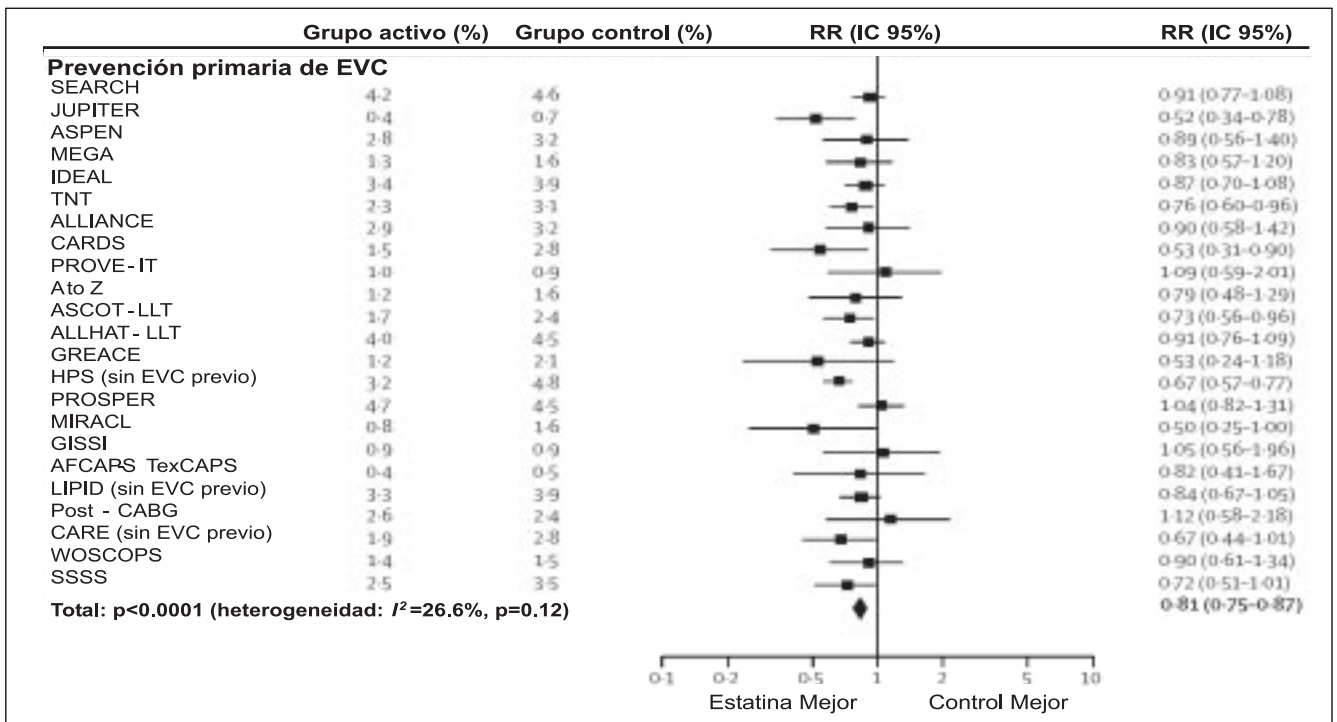


Figura 2.\* Meta-análisis de los principales ensayos clínicos controlados sobre el efecto de las estatinas en la prevención primaria de EVC. [Lancet Neurol 2009; 8:453-463].

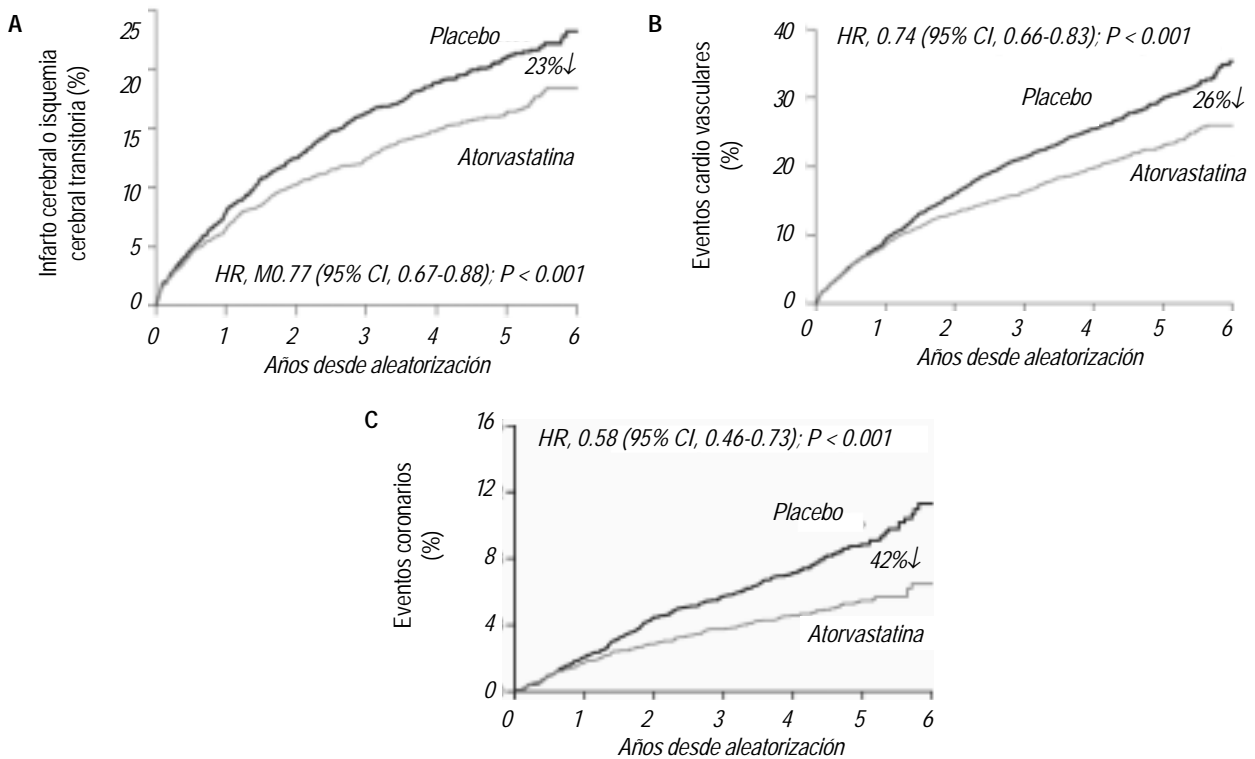


Figura 3.\* Resultados principales del estudio SPARCL. A. Resultado principal: recurrencia cerebrovascular (infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria). B-C. Resultados secundarios: B. Desarrollo de eventos cardiovasculares –global-. C. infarto al miocardio. [Modificado de N Engl J Med 2006;355:549-559].

Es importante subrayar que la mayoría de los estudios se han basado en pacientes con enfermedad coronaria o factores de riesgo vascular, pero no en pacientes con antecedente de EVC. Sólo los estudios HPS, CARE y LIPID,<sup>8,9,11</sup> habían analizado a subgrupos de pacientes con EVC previo.

En 2006 se publicaron los resultados del estudio SPARCL (*Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*),<sup>19</sup> que es hasta la actualidad el único estudio diseñado para evaluar la utilidad de las estatinas en pacientes con EVC isquémica. En este estudio el análisis primario se enfocó a demostrar la eficacia de la atorvastatina *versus* placebo en la prevención de la recurrencia de eventos cerebrovasculares. El nivel promedio de LDL de los pacientes que recibieron atorvastatina fue de 73 mg/dL, comparado con 129 mg/dL en el grupo control. Como se observa en la figura 3, el grupo de atorvastatina tuvo una reducción de recurrencia de isquemia cerebral (infarto

cerebral o ICT) del 23% ( $P < 0.001$ ) y disminución de 26% de otros eventos cardiovasculares (coronarios y periféricos) [ $P = 0.002$ ].<sup>19</sup> En la figura 4 se muestra el meta-análisis del efecto de las estatinas en la prevención secundaria de EVC, incluyendo el estudio SPARCL y los subgrupos de pacientes con EVC previo de los estudios HPS, CARE y LIPID.<sup>8,9,11</sup> Se confirma que la reducción del riesgo relativo de recurrencia de EVC es de 18%.

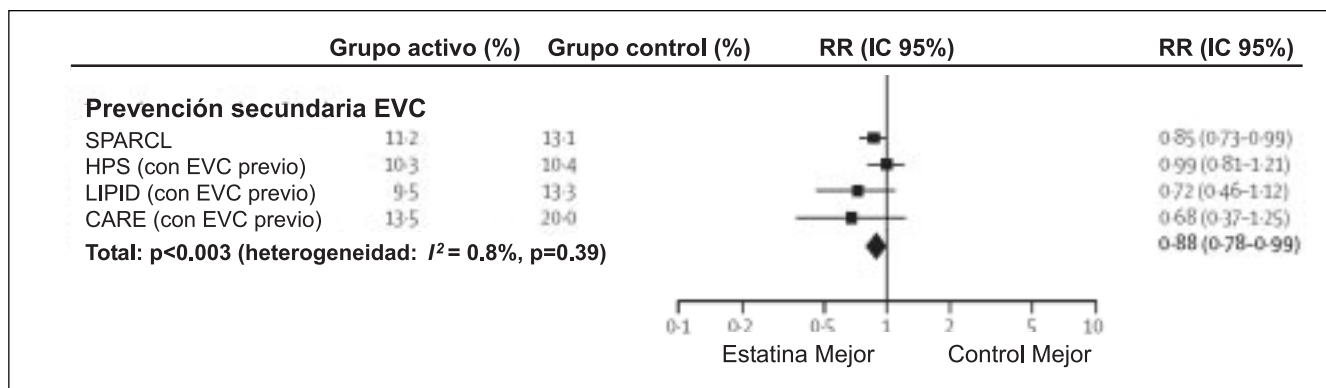
Asimismo, varios estudios en los últimos años han puesto en evidencia que la suspensión de las estatinas se asocia a recurrencia de eventos cerebrovasculares a corto plazo y cuando se suspende el tratamiento con estatinas en la fase aguda del EVC puede estar asociado a incremento del riesgo de muerte o de dependencia funcional.<sup>20,21</sup>

En análisis subsecuentes del estudio SPARCL se ha confirmado que la eficacia

1+

1++

2+



**Figura 4.** \* Meta-análisis de los ensayos clínicos controlados sobre el efecto de las estatinas en la prevención secundaria de EVC. [Modificado de *Lancet Neurol* 2009; 8:453-463].

\* Siglas de los ensayos clínicos incluidos en las Figuras 2 a 4. Para descripción de detalles de los mismos y cita bibliográfica ver referencia.<sup>18</sup>  
A to Z: A to Z. AFCAPS-TexCAPS: Air Force-Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. ALLHAT-LLT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. ALLIANCE: Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events. ASCOT-LLA: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm. ASPEN: Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study. CARE: Cholesterol and Recurrent Events. GISSI=Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GREACE: Greek Atorvastatin and Coronary-Heart-Disease Evaluation. HPS: Heart Protection Study. IDEAL: Incremental Decrease in End Points Though Aggressive Lipid. JUPITER: Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin. LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease. MEGA: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan. MIRACL: Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering. Post-CABG: post-coronary artery bypass grafting. PROSPER: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy. SEARCH: Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine. SPARCL: Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels. SSSS: Scandinavian Simvastatin Survival Study. TNT: Treating to New Targets. WOSCOPS: West of Scotland Coronary Prevention Study.

se mantiene entre personas de edad avanzada y en ambos géneros.<sup>22,23</sup> Asimismo, el efecto favorable fue notable en el subgrupo de pacientes que presentaban enfermedad carotídea aterosclerótica.<sup>24</sup> También se encontró que el mayor beneficio se obtuvo cuando se logró la reducción del colesterol LDL en más del 50% del valor basal, de tal forma que la reducción del riesgo de EVC fue del 31% (IC95%, 0.55 a 0.87, P = 0.0016) y de eventos coronarios en 37% (P = 0.032), sin incremento en EVC hemorrágico o en la incidencia de mialgias o rabdomiolisis; sin embargo, fue más frecuente la elevación persistente de las enzimas hepáticas por lo que se requiere monitoreo periódico de las pruebas de función hepática.<sup>25</sup>

Finalmente, un aspecto importante en el análisis de las estatinas en EVC es determinar su posible efecto sobre eventos hemorrágicos ya que estudios observacionales indican una asociación entre EVC hemorrágico y niveles bajos de colesterol. En el estudio MRFIT de 350,977 varones de edades entre 35 y 75 años, se encontró que el riesgo de EVC isquémica se incrementaba con la concentración de colesterol, de manera similar a lo observado en pacientes con enfermedad coronaria, pero también se confirmó una asociación inversa entre colesterol sérico y muerte debido a hemorragia intracraneal, observándose en varones con hipertensión arterial diastólica y colesterol sérico menor a 160 mg/dL (Figura 1).<sup>2</sup>

La información disponible en 83,205 pacientes participantes en los ensayos clínicos e incluidos en el meta-análisis de P. Amarencu, confirma que en general las estatinas no poseen efecto adverso en la inducción de EVC hemorrágico [OR = 1.03 (IC95% 0.75-1.41)].<sup>18</sup>

Sin embargo, en pacientes con afección cerebrovascular los resultados del estudio SPARCL revelan que hubo un discreto, pero estadísticamente significativo, incremento en la frecuencia de eventos hemorrágicos en los pacientes que recibieron atorvastatina.<sup>26</sup> De los 4,731 pacientes incluidos en SPARCL, 67% ingresaron por infarto cerebral, 31% por ICT, y 2% por EVC hemorrágico (que ameri-

taban estatinas). Ocurrieron 88 EVC hemorrágicos (2.3% en los que recibieron atorvastatina y 1.4% en el grupo placebo; diferencia absoluta 0.9%; P = 0.02). Los factores que se asociaron al desarrollo de EVC hemorrágico con el uso de estatinas se encontraron:

- |    |   |     |
|----|---|-----|
| 1+ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. EVC hemorrágico como evento clínico de ingreso al estudio.</li> <li>2. Portador de hipertensión arterial severa con TA sistólica &gt; 160 mmHg o diastólica &gt; 100 mmHg.</li> <li>3. En menor grado se asoció al sexo masculino y la edad avanzada.<sup>26</sup></li> </ol> | 1++ |
|----|---|-----|

Un metanálisis reciente confirma esta tendencia de las estatinas a producir EVC hemorrágico cuando se utilizan a largo plazo en pacientes con enfermedad cerebrovascular.<sup>27</sup> Por consiguiente, deberá tenerse precaución con el uso de las estatinas en dos condiciones clínicas:

- |     |  |    |
|-----|--|----|
| 2++ | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Antecedente de EVC hemorrágico.</li> <li>2. Descontrol de la hipertensión arterial.</li> </ol> <p>Todo paciente que recibe estatina debe tener un control estricto de la presión arterial.</p> | 1+ |
|-----|--|----|

Debe enfatizarse que las estatinas también pueden producir miopatía y rabdomiolisis (en menos de 0.5% de los casos), así como daño hepático reversible (en menos del 2% de los casos).<sup>28</sup> La posibilidad de rabdomiolisis aumenta cuando la estatina se combina con otros fármacos hipolipemiantes, como los fibratos del tipo del gemfibrozil. Las estatinas deben prescribirse en las dosis recomendadas, con seguimiento estrecho de los pacientes para detección de efectos adversos, principalmente de complicaciones musculares y hepáticas.

- |     |   |     |
|-----|---|-----|
| 1++ | <p>Debe enfatizarse que las estatinas también pueden producir miopatía y rabdomiolisis (en menos de 0.5% de los casos), así como daño hepático reversible (en menos del 2% de los casos).<sup>28</sup> La posibilidad de rabdomiolisis aumenta cuando la estatina se combina con otros fármacos hipolipemiantes, como los fibratos del tipo del gemfibrozil. Las estatinas deben prescribirse en las dosis recomendadas, con seguimiento estrecho de los pacientes para detección de efectos adversos, principalmente de complicaciones musculares y hepáticas.</p> | 1++ |
|-----|---|-----|

En relación con otras dislipidemias y EVC se analizan brevemente el papel del colesterol HDL y los triglicéridos. Se ha documentado que el aumento de colesterol HDL confiere protección relativa para EVC, mientras que los valores bajos se relacionan con eventos clínicos. Lo anterior es apoyado por varios estudios observacionales de cohorte. En el *Copenhagen City Heart Study* que incluyó a 19,698 sujetos durante 12 años se encontró

2++

una asociación negativa entre el colesterol HDL y el riesgo de EVC isquémico [RM = 0.53 (IC95% 0.34 - 0.83)],<sup>29</sup> resultado similar al encontrado en un estudio británico que reveló que los sujetos con niveles altos de colesterol HDL (en la quinta superior) presentaron menor riesgo de EVC isquémico [RM ajustado 0.59 (IC95% 0.39 - 0.90)].<sup>30</sup>

El efecto protector del colesterol HDL se confirmó en personas de edad avanzada en el estudio NOMAS (*Northern Manhattan Stroke Study*)<sup>31</sup> en una población multiétnica que incluye a hispanos, donde 5 mg/dL de incremento en la concentración de colesterol HDL disminuyó el riesgo relativo de EVC en 19% (IC95% 14% a 23%) y se documentó un gradiente ya que a mayor incremento de los valores de HDL la reducción del riesgo fue mayor, de tal forma que en personas con colesterol HDL superior a 50 mg/dL la reducción del riesgo relativo llega a ser superior al 50%.

También se confirmó en pacientes con cardiopatía isquémica que formaron parte del escrutinio del estudio BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*),<sup>32</sup> pero que no fueron incluidos en el ensayo clínico; participaron 11,177 pacientes que tuvieron un seguimiento de seis a ocho años y se encontró que la tasa de EVC isquémica se incrementó al disminuir los valores de colesterol HDL.

Por otra parte, los niveles de triglicéridos no parecen tener una clara asociación con EVC. Sin embargo, en pacientes con cardiopatía isquémica que formaron parte del escrutinio del estudio BIP (*Bezafibrate Infarction Prevention*)<sup>33</sup> pero que no fueron incluidos en el ensayo clínico (participaron 11,177 pacientes con seguimiento de seis a ocho años), se demostró que los niveles elevados de triglicéridos tienen valor predictivo positivo e independiente para EVC, sobre todo, en el quintil superior correspondiente a valores superiores a 217 mg/dL. En análisis multivariado ajustado por otros factores de riesgo y otras fracciones lipídicas, los pacientes con niveles de triglicéridos superiores a 200 mg/dL el riesgo de EVC se incrementó en 27%.<sup>33</sup> Es probable que los triglicéridos tengan un papel más relevante como factor de riesgo cerebrovascular

cuando forman parte de los componentes del síndrome metabólico.

Recientemente, el III reporte del NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*)<sup>34</sup> con 15,922 participantes en EUA, demostró la asociación del síndrome metabólico con el riesgo de EVC (RM = 2.16; IC95% 1.48 - 3.16) y al evaluar el papel de los componentes del síndrome, la hipertrigliceridemia fue el factor de riesgo más importante para EVC encontrándose en 62% de los casos de EVC, en el 43% con coronariopatía y en 29% de los que no presentaron eventos vasculares. La estimación del riesgo de EVC asociado a la hipertrigliceridemia en pacientes con síndrome metabólico fue de 1.97 (IC95% 1.22 - 2.87).<sup>34</sup>

2+

2++

## RECOMENDACIONES

**A** En la evaluación de los pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria se debe incluir en forma rutinaria la evaluación completa del perfil de lípidos incluyendo colesterol total, triglicéridos y las fracciones LDL y HDL.

**A** Los pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria que tengan colesterol LDL > 100 mg/dL deben recibir una estatina como parte de la prevención secundaria aunque no tengan otra indicación para uso de estatinas (i.e, niveles normales de colesterol, sin comorbilidad coronaria u otra afección aterosclerosa)

2++

**A** Los pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria y evidencia de enfermedad arterial coronaria deben recibir una estatina y seguir la meta de mantener el colesterol LDL en < 100 mg/dL, pero en pacientes de muy alto riesgo es aconsejable lograr la meta de colesterol LDL < 70 mg/dL (por ejemplo, diabéticos)

2++

**A** No se recomienda el uso de estatinas en pacientes después de EVC hemorrágico a menos que exista una indicación precisa del uso de estatina donde el riesgo de recurrencia de eventos vasculares sobrepase el riesgo de una hemorragia adicional asociada al uso de estatinas.

**B** Se recomienda mantener en forma indefinida el uso de estatinas, ya que existe evidencia que su suspensión se asocia a riesgo de recurrencia de eventos vasculares.

**A** En los pacientes con EVC que reciben estatinas se debe vigilar la aparición de efectos indeseables como miopatía y disfunción hepática.

**B** Los pacientes con infarto cerebral o isquemia cerebral transitoria que presentan niveles de triglicéridos elevados y colesterol HDL bajos asociados a colesterol LDL normal o bajo (como suele observarse en el síndrome metabólico), podrían beneficiarse del uso de fibratos o niacina o bien de terapia combinada (estatinas + fibratos).

√ Las evidencias del beneficio del uso de estatinas están demostradas con atorvastatina, 80 mg/día. La eficacia de dosis menores de 80 mg/día o el uso de otras estatinas por ahora se desconocen.

#### REFERENCIAS

1. Amarencu P, Steg PG. The paradox of cholesterol and stroke. *Lancet* 2007; 370: 1803-4.
2. Iso H, Jacobs DR Jr, Wentworth D, et al. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989; 320: 904-10.
3. Horenstein RB, Smith DE, Mosca L. Cholesterol predicts stroke mortality in the Women's Pooling Project. *Stroke* 2002; 33: 1863-8.
4. Zhang X, Patel A, Horibe H, et al. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region. *Int J Epidemiol* 2003; 32: 563-72.
5. Kurt T, Everett BM, Buring J, et al. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women. *Neurology* 2007; 68: 556-62.
6. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. Rpsenson RS, Tagney ChC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol-lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
9. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The CARE study. *Circulation* 1999; 99: 216-23.
10. White HD, Simes RJ, Anderson ML, et al. Pravastatin therapy and the risk of stroke (LIPID Study). *N Engl J Med* 2000; 343: 317-26.
11. Waters DD, Schwartz GG, Olsson AG, Zeiher A, Oliver MF, Ganz P, et al. Effects of atorvastatin on stroke in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. A myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) substudy. *Circulation* 2002; 106: 1690-5.
12. Heart Protection Study Collaborative Group. 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: 757-67.
13. Waters DD, LaRosa JC, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM Jr, Carter R, et al. Effects of high-dose atorvastatin on cerebrovas-

cular events in patients with stable coronary disease in the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1793-9.

14. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al., for 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: 1149-58.
15. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al., for 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 :685-96.
16. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto JM Jr, Kastele JJP, et al., for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein (JUPITER Study). *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-207.
17. Amarencu P, Labreuche J, Lavallée Ph, Touboul P-J. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-9.
18. 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: 453-63.
19. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A, et al., for the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59.
20. Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 2007; 69: 904-10.
21. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, et al. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 2652-7.
22. Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, et al., for the SPARCL Investigators. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack. *Neurology* 2009; 72: 688-94.
23. Goldstein LB, Amarencu P, LaMonte M, et al on behalf of the SPARCL Investigators. 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: 2444-8.
24. Sillisen H, Amarencu P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke* 2008; 39: 3297-302.
25. Goldstein LB, Amarencu P, Szarek M, et al., on behalf of the SPARCL Investigators. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack: The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial. *Stroke* 2008 38; 3198-204.
26. Goldstein LB, Amarencu P, Szarek M, et al., on behalf of the SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008; 70: 2364-70.
27. Vergouwen MDI, de Haan RJ, et al. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008; 39: 497-502.
28. Law M, Rudnicka AR. Statin Safety: A Systematic Review. *Am J Cardiol* 2006; 97(Suppl.): 52C-60C.

29. Lindenstrom E, Boysen G, Nyboe J. Influence of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol, and triglycerides on risk of cerebrovascular disease: The Copenhagen City Heart Study. *Stroke* 1994; 309: 11-15.
30. Wannamethee SG, Shaper AG, Ebrahim S. HDL cholesterol, total cholesterol, and the risk of stroke in middle-aged British men. *Stroke* 2000; 311: 882-8.
31. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, Boden-Albala B, Tuck C, Lin I-F, et al. High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: The Northern Manhattan Stroke Study. *JAMA* 2001; 285: 2729-35.
32. Koren-Morag N, Tanne D, Graff E, Goldbourt U, for the Bezafibrate Infarction Prevention Study Group. Low-and high-density lipoprotein cholesterol and ischemic cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2002; 162: 993-99.
33. Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U, for the BIP Study Group. Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) registry. High triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001; 103: 2893-7.
34. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation* 2004; 109: 42-6.

*Reimpresos:*

**Dr. Carlos Cantú**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición  
Salvador Zubiran

Departamento de Neurología

Vasco de Quiroga 15, Tlalpan

14000, México, D.F.

Correo electrónico: carloscantu\_brito@hotmail.com