

Estatinas en la prevención primaria, secundaria y terciaria del ictus isquémico

Statins in the Primary, Secondary and Tertiary Prevention of Ischemic Stroke

Máximo Martín Roiz Balaguer^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1402-1318>

Ileana Morales Barrabia¹ <https://orcid.org/0000-0001-7316-3092>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Docente “Julio Trigo López”. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: mroizb@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El ictus isquémico representa la tercera causa de mortalidad en el mundo y la primera causa de discapacidad.

Objetivos: Describir los efectos beneficiosos de la prescripción de las estatinas en la prevención primaria, secundaria y terciaria del ictus isquémico.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica sobre la prescripción de estatinas en la prevención primaria, secundaria y terciaria del ictus isquémico. Se revisaron más de 400 artículos publicados en PubMed, Cochrane y Medline.

Conclusiones: El empleo de estatinas disminuye la mortalidad en la prevención primaria y secundaria, se utiliza precozmente en la fase aguda (prevención terciaria), disminuye el área infartada, existe una mejoría clínica y disminuyen los reactantes de la fase aguda como la proteína C reactiva.

Palabras clave: estatinas; prevención; ictus isquémico; complicaciones.

ABSTRACT

Introduction: Ischemic stroke represents the third cause of mortality worldwide and the first cause of disability.

Objective: To describe the beneficial effects of the prescription of statins in the primary, secondary and tertiary prevention of ischemic stroke.

Methods: A bibliographic review on the prescription of statins in the primary, secondary and tertiary prevention of ischemic stroke was carried out. More than 400 articles published in MEDLINE/PubMed and Cochrane were reviewed. Only 50 articles met the selection criteria, which were published from May 2021 to June 2022.

Conclusions: The use of statins decreases mortality in primary and secondary prevention. If they are used early in the acute phase (tertiary prevention), the infarcted area decreases, there is clinical improvement and acute phase reactants such as C-reactive protein decrease.

Keywords: statins; primary prevention; secondary and tertiary; ischemic stroke; complications, mortality.

Recibido: 17/04/2023

Aceptado: 07/07/2023

Introducción

En 1769 François Poulletier de la Salle descubrió el colesterol como una porción «aceitosa» de la bilis, obtenida de la vesícula biliar extraída de cadáveres; sin embargo, hasta 1815 no se consiguió separar ese contenido aceitoso de la bilis, fue el químico francés Michel-Eugène Chevreul, quien le dio el nombre de «colesterina» y después se cambió a colesterol (del griego: *chole*, bilis; *stereos*, sólido). En 1833 F. Boudet, demostró que el colesterol también se encontraba en la circulación, y la fórmula de la molécula de colesterol fue establecida en 1888 por el botánico austriaco Friedrich Reinitzer.⁽¹⁾

El famoso patólogo alemán Rudolf Virchow a mediados del siglo XIX descubrió que el colesterol se encontraba en las paredes arteriales de los individuos que morían por enfermedades vaso oclusivas como el infarto del miocardio.⁽²⁾ En 1904 Félix Jacob Marchand demostró que el colesterol era uno de los componentes principales de la placa ateromatosa y en consecuencia en la génesis de la aterosclerosis.⁽³⁾

En 1910 Windaus reportó que las placas ateroscleróticas de las aortas en los humanos contenían concentraciones de colesterol, 20 veces mayores que las aortas normales. En 1913 el patólogo ruso Nikolai Anitschkow fue el primero en describir las células espumosas y demostró como el colesterol incide en el desarrollo de la aterosclerosis.⁽⁴⁾

El colesterol es un esteroide que constituye el componente esencial de la membrana celular de las células eucariotas, y es precursor de las hormonas esteroideas de varias vitaminas y de la bilis. También es el componente esencial de la mielina que recubre a los nervios.⁽⁵⁾

Esta sustancia en el cuerpo es absorbida por la dieta o sintetizada principalmente por el hígado y transportada por lipoproteínas como HDL (lipoproteína de alta densidad) que transporta el colesterol de otras parte de cuerpo de vuelta al hígado, y elimina el colesterol del cuerpo, la LDL (lipoproteína de baja densidad), transporta el colesterol llamado malo, porque un nivel alto de LDL lleva a una acumulación de placa en las arterias.⁽⁶⁾

La hipercolesterolemia ha ocasionado numerosas muertes y complicaciones prematuras por oclusión vascular cardíaca y cerebral, se han realizado múltiples estudios para evaluar esta situación como el estudio *The Framingham Heart Study*, que durante el seguimiento determinó que mientras más bajo es el colesterol LDL mejor, y que los pacientes que mantienen concentraciones de colesterol total < 160 mg/dL y de cLDL < 90 mg/dL son los de menor mortalidad a largo plazo,⁽⁷⁾ según estudios realizados aparece que de una de cada 282 personas presentaron hipercolesterolemia familiar, la cual está presente en sus genes.⁽⁸⁾

Según datos del registro de dislipemia de la Sociedad Española de Arteriosclerosis las personas que inician precozmente en la vida un tratamiento hipolipemiente efectivo consiguen estar exento de complicaciones, y esta incidencia es semejante a la de la población general.⁽⁹⁾

Aunque las LDL tienen varios subtipos como Lp(a), la diferencia fundamental radica en la presencia de una apolipoproteína adicional, denominada apo (A) que se une de forma covalente a la apo (B) de las LDL, y le confiere propiedades metabólicas diferentes.⁽¹⁰⁾

La concentración en sangre es directamente proporcional a la internalización de las partículas por lo que se cree que el paso de las LDL y otras lipoproteínas aterogénicas se produce por filtración pasiva, es decir, según su tamaño y su número a uno y otro lado de la capa de la íntima,^(11,12) el siguiente proceso es la reacción inflamatoria asociada con la retención de lípidos en el espacio subintimal que favorece la arteriosclerosis.⁽¹³⁾

La estructura molecular del colesterol fue descubierta por Heinrich O. Wieland (1877-1957) por lo que recibió el premio Nobel de Química en 1927; igualmente, Adolf O. Reinhold Windaus (1876-1959) demostró que la placa ateromatosa en la arteria aorta contenía cristales de colesterol y por ello recibió el Nobel de Química en 1928.⁽¹⁴⁾

Más adelante el premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1964 le fue conferido a George J. Popjak (1914-1998), Konrad E. Bloch (1912-2000) y a Feodor F. Lynen (1911-1979) por haber demostrado que el acetato es el precursor en la síntesis del colesterol. El mevalonato ocupa un lugar especial en la cadena enzimática, cuando se impide experimentalmente su formación mediante la enzima hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) no progresa más allá la síntesis de colesterol, y por ello se le otorgó el premio Nobel de Química en 1975 a John W. Cornforth (1917-2013).⁽¹⁵⁾

Otra investigación básica acerca del colesterol fue realizada por Michael S. Brown (1941-) y por Joseph L. Goldstein (1940-) ambos fueron premios Nobel de Fisiología y Medicina en 1985, por el descubrimiento del receptor celular hepático para el acoplamiento de la lipoproteína de baja densidad (r-LDL) por lo que determina un proceso clave en el metabolismo del colesterol.^(15,16,17)

Por lo que se tuvo en cuenta en la investigación describir los efectos beneficiosos de la prescripción de las estatinas en la prevención primaria, secundaria y terciaria del ictus isquémico.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sobre el uso de las estatinas en la prevención primaria, secundaria y terciaria del ictus isquémico, en el período comprendido de mayo de 2021 a junio de 2022. Se revisaron más de 400 artículos publicados en PubMed, Cochrane, Medline, artículos aparecidos en revistas y revisiones de estos cumplieron con los criterios de selección 13 artículos, de ellos 7 de Estados Unidos, 3 de España, 3 de China, 3 de Italia, 3 de Colombia, 3 de México, 1 de Alemania, 1 de Japón, 1 de Cuba. Para la búsqueda se tuvo en cuenta el uso de las estatinas en los diferentes tipos de prevención.

Resultados

Antecedentes de las estatinas

En 1971 Akira Endo inició sus investigaciones en colaboración con Masao Kurada y Kasuhiko Tanzawa en la empresa Farmacéutica Sankyo, de Japón. La hipótesis de su trabajo se basó en que algunos microorganismos producían de manera natural bloqueadores de la reductasa de HMG-CoA, lo que les permitía librarse de microorganismos competitivos vecinos.⁽¹⁸⁾

La estatina tiene una estructura similar a la HMG-CoA con la que engaña a la reductasa, enzima que cataliza el paso a mevalonato y por un mecanismo competitivo interrumpe la vía sintética que termina en la formación de colesterol; la mevastatina, la simvastatina ambas (derivado semisintético de lovastatina), la pravastatina (derivado semisintético de compactatina), la fluvastatina, la atorvastatina, la pitavastatina, la rosuvastatina, y la cerivastatina fueron las estatinas sintetizadas en ese orden.⁽¹⁹⁾

Efectos beneficiosos

Las estatinas además de su efecto benéfico sobre la modulación de la síntesis del colesterol presentan efectos pleiotrópicos, que son aquellas acciones distintas para las cuales fue desarrollada específicamente, la mayoría son benéficas y se logran a través de la inhibición de la HMG-CoA reductasa, como la inhibición de los isoprenoides GGP (geranil pirofosfato), FPP (farnesil pirofosfato), GGPP (geranil pirofosfato).⁽²⁰⁾

La disminución en los niveles de estos intermediarios isoprenoilados se refleja en la modulación del tono vascular, mediada por óxido nítrico,⁽²¹⁾ mejora la función endotelial, modula la respuesta inflamatoria, conserva un buen tono vascular, el equilibrio de la fibrinólisis que previene la formación de trombos, estabiliza la placa de ateroma, tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores, y efectos antioxidantes, disminuyen la concentración de colesterol y triglicéridos en la circulación sanguínea.

Además, aumentan moderadamente el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad, por lo que se les considera medicamentos de primera elección en el tratamiento de la dislipemia aterogénica.

Se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiente con estatinas evita la progresión de la enfermedad hacia un episodio agudo.⁽²²⁾ Previene además las enfermedades vasculares, entre ellas el ictus, lo que reduce la mortalidad global y también la mortalidad vascular sin diferencias de sexo o edad según el grado de reducción de LDLc que producen.⁽²³⁾

Las estatinas son fundamentales para disminuir el colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y, por tanto, el riesgo aterogénico,⁽²⁴⁾ la rosuvastatina en dosis moderadas y altas y la simvastatina en dosis de 80 mg son las más eficaces para disminuir el colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) en pacientes diabéticos.⁽²⁵⁾ *Oliveira*⁽²⁶⁾ en una revisión acerca del tratamiento con estatinas describió los efectos benéficos de este medicamento.

Prevención del tratamiento con estatinas

La prevención se centra en desarrollar medidas y técnicas que puedan evitar la aparición de la enfermedad lo que implica realizar acciones anticipatorias frente a situaciones indeseables para detener su avance y atenuar las consecuencias una vez establecidas con el fin de promover el bienestar y reducir los riesgos de la enfermedad.⁽²⁷⁾

- Prevención primaria o frente a las causas: evita la adquisición de la enfermedad (vacunación, eliminación y control de riesgos ambientales, educación sanitaria y otras.)
- Prevención secundaria frente a la enfermedad en fases tempranas para establecer las medidas adecuadas que permitan impedir su progresión.

- Prevención terciaria o rehabilitación: comprende aquellas medidas dirigidas al tratamiento y a la rehabilitación de una enfermedad para ralentizar su progresión y con ello la aparición o el agravamiento de complicaciones.^(28,29,30)

Ante la enfermedad se emplean tres tipos de esfuerzos:

- Primero evitar que no aparezca la enfermedad a partir de la prevención y la promoción que se ejerce sobre el medio ambiente y las personas.
- Que la enfermedad desaparezca una vez que se ha instaurado a través de su abordaje temprano ya que puede ser reversible por medio del diagnóstico precoz.
- La prevención secundaria interviene cuando se inicia la enfermedad; en este caso, la única posibilidad preventiva es la interrupción o ralentización del progreso de la afección mediante un tratamiento precoz para facilitar su recuperación y/o control para evitar que aparezcan deficiencias, discapacidades y minusvalías.

El objetivo de la prevención secundaria es que el diagnóstico y el tratamiento precoz puedan mejorar el pronóstico y el control de las enfermedades.

La prevención terciaria interviene cuando se ha instaurado la enfermedad, a partir de que las lesiones patológicas son irreversibles y la enfermedad está arraigada y ha pasado a ser crónica, independientemente, de que hayan aparecido o no secuelas.

El objetivo es hacer más lento el curso de la enfermedad, atenuar las incapacidades existentes y reinsertar al enfermo o lesionado a mejores condiciones en su vida social y laboral, para tratar de disminuir los efectos de las secuelas y que desarrollen capacidades que compensen las lesiones que se originan, por lo que es importante en las áreas asistenciales de la Medicina del trabajo: traumatología laboral, dermatología laboral, oftalmología laboral, y a la rehabilitación.⁽³¹⁾

Los datos de la Organización Mundial de la Salud, confirman que el accidente cerebrovascular (AVC) es la segunda causa de muerte después del infarto de miocardio, en España según el Instituto Nacional de Estadística (INE) 2017, es ya la primera causa de mortalidad en las mujeres.^(32, 33,34)

Prevención primaria

La prevención primaria tiene como objetivo prevenir la enfermedad, las actividades de prevención primaria es un conjunto de actuaciones dirigidas a impedir la aparición o disminuir la probabilidad de padecer una enfermedad determinada, disminuir su incidencia. a través de la reducción o la eliminación de los factores de riesgo.

Prevención secundaria

La prevención secundaria tiene el objetivo de detectar y tratar la enfermedad que aún no se ha hecho sintomático. El Diccionario Médico de Stedman define: la prevención secundaria como “la interrupción de cualquier proceso de la enfermedad antes de la aparición de signos reconocidos o hallazgos diagnósticos de la enfermedad”.⁽³⁵⁾

La Enciclopedia Británica la define como “la detección precoz de la enfermedad o de sus precursores antes de que aparezcan los síntomas, para prevenir o curar”.⁽³⁶⁾

La prevención secundaria intenta detectar y tratar la enfermedad o sus complicaciones en un estadio temprano, antes de que aparezcan síntomas o pérdidas funcionales, lo que disminuye la morbimortalidad.

La prevención secundaria busca eliminar la enfermedad en sus primerísimas fases. Por ello, decimos: lucha contra la prevalencia, por cuanto la enfermedad ya está entre nosotros.

Se articula en un conjunto de acciones que buscan:

- El diagnóstico precoz
- El tratamiento intensivo correspondiente a las enfermedades antes de que hayan producido manifestaciones clínicas y disminuir la mortalidad.^(37,38)

Prevención terciaria

La prevención terciaria se dirige a aquellos que ya tienen la enfermedad sintomática, en un intento de evitar un mayor deterioro como síntomas recurrentes y acontecimientos posteriores.

En las actividades de prevención terciaria se tiene en cuenta el tratamiento y la rehabilitación de una enfermedad ya previamente establecida, se buscan enlentecer la progresión de la enfermedad y, con ello, evitar el agravamiento y las complicaciones que invalidan al paciente para mejorar su calidad de vida.⁽³⁹⁾

Efectos de las estatinas según modalidades de prevención

Las estatinas en la prevención primaria del ictus isquémico aterotrombótico

Las estatinas han demostrado ser eficaces en las personas con cifras elevadas de colesterol en sangre y fundamentalmente en aquellos que tienen factores de riesgo (factores genéticos, raciales y étnicos) como: dieta y nutrición, sedentarismo, obesidad, fibrilación auricular, estenosis carotídea, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes *mellitus*, dislipidemia y síndrome metabólico.⁽⁴⁰⁾

Las recomendaciones se dirigen a alcanzar los objetivos de LDLc que se describen más adelante según el grupo de riesgo y los niveles de LDLc basales, en este caso si los pacientes no resuelven con las orientaciones sobre los hábitos de vida se iniciará el tratamiento con estatinas. Si el riesgo vascular es alto o muy alto es recomendable las reducciones de LDLc \geq 50 %.

En los pacientes mayores de 75 años, principalmente si existe riesgo de interacciones con otros fármacos en pacientes con ictus hemorrágico previo, se valorará la posibilidad de iniciar las estatinas a dosis más bajas.⁽⁴¹⁾

Varios estudios han demostrado que independiente de disminuir los valores de colesterol, el uso de estatinas disminuiría la incidencia del ictus isquémico aterotrombótico.^(42,43)

En la actualidad se recomienda como medidas la prevención primaria del ictus en los pacientes, el cambio del estilo de vida, según las recomendaciones del NCEP-ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment*) y el CTT (*Cholesterol Treatment Trials Collaborators*), que incluyó a más de 90 000 pacientes y se demostró que las estatinas disminuyeron la incidencia de ictus, con una reducción de riesgo relativo del 21 %, este efecto se debe fundamentalmente al grado de reducción del colesterol, unido a lipoproteínas de baja densidad.⁽⁴⁴⁾

Los objetivos de LDLc se estratificarán en función del riesgo vascular:⁽⁴⁵⁾

- Si el riesgo es bajo podría considerarse LDLc < 116 mg/dL.
- Recomendación clase IIb-nivel de evidencia A.⁽⁴⁶⁾

- Si el riesgo es moderado es razonable LDLc < 100 mg/dL.
- Recomendación clase IIa-nivel de evidencia A.
- Si el riesgo es alto se recomienda LDLc < 70 mg/dL y reducción de LDLc \geq 50 %.
- Recomendación clase I-nivel de evidencia A.
- Si el riesgo es muy alto: en la enfermedad arterial periférica se recomienda LDLc < 55 mg/dL y reducción de LDLc \geq 50 %.
- Recomendación clase I-nivel de evidencia A.
- Si el riesgo es muy alto sin enfermedad aterotrombótica previa se recomienda LDLc < 55 mg/dL y reducción de LDLc \geq 50 %.
- Recomendación clase I-nivel de evidencia C.

Rodríguez y otros⁽⁴⁷⁾ demostraron que un gran número de pacientes con colesterol LDL > 190 mg/dL sin antecedentes cardiovasculares o de diabetes, de estos solo el 9,4 % recibían estatinas.

En los distintos metaanálisis se ha demostrado que, cuanto mayor sea la reducción de LDLc, mayor será la reducción de eventos vasculares.⁽⁴⁸⁾ Estos resultados también se observaron en la prevención del ictus, se aprecia con el uso de distintos hipolipemiantes para reducir el riesgo relativo de ictus al 23,5 % por cada reducción del LDLc en 1 mmol/L, hace que disminuyan los niveles de LDLc y de riesgo vascular en los diferentes grupos.⁽⁴⁹⁾

En la prevención primaria, los objetivos de LDLc deben establecerse según el grupo de riesgo vascular del paciente, es recomendable las reducciones de LDLc \geq 50 % en sujetos de muy alto y alto riesgo.

En los sujetos con enfermedad aterosclerótica previa como cardiopatía isquémica o enfermedad arterial periférica, la obtención de niveles de LDLc inferiores a 55 mg/dL, disminuye el riesgo de ictus isquémico.

El estudio de IMPROVE-IT demostró que los pacientes tratados con simvastatina 40 mg más ezetimiba (10 mg), obtuvieron niveles medios de LDL inferiores a los tratados con simvastatina más placebo (53,7 mg/dL vs 69,5 mg/dL) y mostraban una reducción del riesgo relativo de ictus isquémico cerca de un 21 %.

Las estatinas en la prevención secundaria del ictus isquémico aterotrombótico

El *Heart Protection Study* (HPS) demostró que la terapia con estatinas se asociaba con una reducción del 25 % en el riesgo de ECV. En un metaanálisis de 42 estudios y más de 82 000 pacientes se encontró que el uso de estatinas reduce la incidencia de ECV hasta el 41 % con atorvastatina.

El SPARCL (*Spatial Proximity Analyte Reagent Luminescence*) mostró una reducción estadísticamente significativa en la prevención secundaria con una disminución del riesgo absoluto de 2,2 % con *hazard ratio* ajustada de 0,84 (IC 95 % 0,71- 0,99 $p = 0,03$) a 5 años.

La terapia con estatina es un pilar fundamental en el tratamiento posterior a un ictus isquémico y/o ataque de isquemia transitoria, y debe ser indicada por tiempo prolongado, junto con las demás estrategias terapéuticas con la finalidad de reducir probabilidades de nuevos eventos vasculares.⁽⁵⁰⁾

La guía conjunta de 2019 de la *European Society of Cardiology* (ESC) y la *European Atherosclerosis Society* (EAS) para el control de la dislipemia recomienda que: con un grado

de evidencia A, el tratamiento intensivo hipolipemiante es para reducir los niveles de colesterol LDL en los pacientes con ictus isquémico establecido o transitorio.⁽⁵¹⁾

En pacientes con ictus isquémico o AIT previos de origen aterotrombótico se recomiendan niveles de LDLc < 55 mg/dL (recomendación clase I-nivel de evidencia B). En los de origen no aterotrombótico se recomiendan los objetivos descritos en prevención primaria del ictus.

En pacientes con ictus isquémico previo de origen aterotrombótico o no aterotrombótico con muy alto riesgo vascular, que presentan factores asociados a un incremento del riesgo de ictus hemorrágico puede ser razonable el objetivo de LDLc < 70 mg/dL (recomendación clase IIb-nivel de evidencia B).

En la prevención del ictus recurrentes, el estudio *Treat Stroke to Target* (TST) ha demostrado que, después de un ictus isquémico o AIT con patología aterotrombótica asociada es beneficioso obtener niveles de LDLc más bajos.^(52,53)

Este estudio evaluó la eficacia en la prevención de eventos vasculares de 2 objetivos de LDLc, < 70 mg/dL y entre 90 - 110 mg/dL. El grupo asignado al objetivo de LDLc < 70 mg/dL presentó una reducción significativa del riesgo relativo del 22 % (reducción absoluta del 2,4 %).

En la mayoría de los pacientes diabéticos se consideró que son de riesgo alto o muy alto y que necesitan estatinas de alta intensidad con el propósito de mejorar la calidad de vida. Las estatinas de alta intensidad son de elección en los pacientes diabéticos en la prevención secundaria.⁽⁵⁴⁾

Las estatinas son fármacos eficaces para disminuir la concentración de colesterol y los triglicéridos en la circulación sanguínea. Además, aumentan moderadamente el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y disminuyen la incidencia de la enfermedad aterosclerótica, por lo que, se les considera medicamentos de primera elección en el tratamiento de la dislipemia aterogénica. Se ha demostrado que el tratamiento hipolipemiante con estatinas evita que la enfermedad progrese hacia un episodio agudo.⁽⁵⁵⁾

Las estatinas en la prevención terciaria del ictus isquémico aterotrombótico

Las estatinas son efectivas durante la fase aguda del accidente cerebrovascular isquémico. Los posibles mecanismos de acción positivos de las estatinas durante un accidente cerebrovascular isquémico agudo son de dos tipos: un efecto neuroprotector, que limita el daño y mejora la recuperación; y un efecto preventivo de la recurrencia temprana, al modular la respuesta endotelial por las isoformas del óxido nítrico que actúan en forma coordinada, pero es opuesta en el control de la isquemia y al actuar como antiinflamatorio y como antioxidante controla el tono vascular, e inhibe la adhesión leucocitaria y la plaquetaria para mantener un flujo sanguíneo indemne.

Las estatinas reducen la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos

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 que reduce aún más la respuesta inflamatoria.

El 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 que favorece una mayor supervivencia neuronal.⁽⁵⁶⁾

Estudios recientes indican que el beneficio radica en que el tratamiento con estatinas debe iniciarse en las primeras 24 h después del ictus, lo que permite reducir las recurrencias en el período de tiempo en que el riesgo es mayor. De esta manera muestran un mayor efecto en la primera semana después del ictus. Estos estudios también indicaron que el mayor beneficio está en los sujetos de mayor riesgo.

En la Universidad de Palermo en Italia se realizó un estudio con atorvastatina en el tratamiento temprano del ictus isquémico agudo y el resultado obtenido fue la reducción del volumen del tejido isquémico, la mejoría clínica y la reducción de la mortalidad al mes.⁽⁵⁷⁾

Roiz Balaguer y otros⁽⁵⁸⁾ en un estudio realizado con estatinas en la fase aguda del infarto cerebral aterotrombótico, reportaron la disminución del valor de la proteína C reactiva como reactante de fase aguda al quinto día y la disminución del área infartada y una mejoría clínica, por lo que no se reportaron fallecidos; los resultados fueron mejores en dependencia de la prontitud en el uso del medicamento y la dosis utilizadas.

Se concluye que las evidencias científicas muestran que la prescripción precoz de estatinas tienen efectos beneficiosos en la prevención primaria, secundaria y terciaria del ictus isquémico aterotrombótico, reduce el riesgo de su aparición en pacientes de alto riesgo, evita sus complicaciones cuando este se ha instaurado, así como sus efectos incapacitantes, logra disminuir o evita sus complicaciones como la morbimortalidad por esta enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. Reinitzer F. Beiträge zur Kenntnis des Cholesterins. Monatshefte für Chemie. Austria-Forum. 1888;9:421-41. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF01516710>
2. Steinberg D. In celebration of the 100th anniversary of the lipid hypothesis of atherosclerosis. J Lipid Res. 2013;54(11):2946-9. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R043414>.
3. Zárate A, Manuel-Apolinar L, Basurto L, De la Chesnaye E, Iván Saldívar I. Colesterol y aterosclerosis Consideraciones históricas y tratamiento. Arch Cardiol Mex. 2016;86(2):163-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acmx.2015.12.002>.
4. Classics in arteriosclerosis research: On experimental cholesterol steatosis and its significance in the origin of some pathological processes by N. Anitschkow and S. Chalutow, translated by Mary Z. Pelias, 1913. Arteriosclerosis. 1983;3(2):178-82.
5. Maldonado O, Ramírez I, García JR, Ceballos GM, Méndez E. Colesterol: Función biológica e implicaciones médicas. Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 2012;43(2):7-22 [acceso 04/09/2023]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=57926664001>.
6. Botel JP, Pintó X. Colesterol LDL, cuanto más bajo mejor. Clínica e Investigación en Arteriosclerosis. 2019;31(Supl 2):16-27 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.10.003>.
7. Duncan MS, Vasan RS, Xanthakis V. Trajectories of Blood Lipid Concentrations Over the Adult Life Course and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: Observations From the Framingham Study Over 35 Years. J Am Heart Assoc. 2019; 8(11):e011433. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.011433>.

8. Lamiquiz-Moneo I, Civeira F, Mateo-Gallego R, Laclaustra M, Moreno-Franco B, Tejedor MT, *et al.* Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in individuals with primary hypercholesterolemia. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(8):664-73. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2020.06.003>.
9. Perez-Calahorra S, Laclaustra M, Marco-Benedí V, Lamiquiz-Moneo I, Pedro-Botet J, Plana N, *et al.* Dyslipemia Registry of Spanish Arteriosclerosis Society. Effect of lipid-lowering treatment in cardiovascular disease prevalence in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2019;284:245-52. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.003>.
10. Mc Cormick SPA, Schneider WJ. Lipoprotein(a) catabolism: a case of multiple receptors. *Pathology.* 2019;51(2):155-64. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.003>.
11. Yeang C, Gordts PL, Tsimikas S. Novel Lipoprotein(a) Catabolism Pathway via Apolipoprotein(a) Recycling: Adding the Plasminogen Receptor PlgRKT to the List. *Circ Res.* 2017;120(7):1050-2. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310700>.
12. Huang L, Chambliss KL, Gao X, Yuhanna IS, Behling-Kelly E, Bergaya S, *et al.* SR-B1 drives endothelial cell LDL transcytosis via DOCK4 to promote atherosclerosis. *Nature.* 2019;569(7757):565-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-019-1140-4>.
13. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, Packard CJ, Bentzon JF, Binder CJ, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J.* 2020 21;41(24):2313-30. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>.
14. Windaus A. Ueber der gehalt normaler und atheromatoser aorten and cholesterol und cholesterinester. *Z Phys Chem.* 1910;67(1):174-82.
15. Zárate A, Manuel-Apolinar A, Basurto I, De la Chesnaye E, Saldívar I. Colesterol y aterosclerosis. Consideraciones históricas y tratamiento. *Archivos de cardiología de México.* 2016;86(2):163-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.acmx.2015.12.002>.
16. Prashant N. Brown and Goldstein: The cholesterol chronicles. *PNAS.* 2013;110(37):14829-32. DOI: <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.1315180110>.
17. Cortés V, Vásquez T, Arteaga A, Nervi F, Rigotti A. Rememorando la contribución de Goldstein y Brown al estudio del metabolismo del colesterol: a un cuarto de siglo del Premio Nobel de Medicina. *Revista médica de Chile.* 2012;140(8),1053-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000800014>.
17. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y. ML-236A, ML-236B, and ML-236C, new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot (Tokyo).* 1976;29(12):1346-8. DOI: <https://dx.doi.org/10.7164/antibiotics.29.1346>.
18. Tobert JA. Lovastatin and beyond: the history of the HMG-CoA reductase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov.* 2003;2(7):517-26. DOI: <https://dx.doi.org/10.1038/nrd1112>.
19. Calabrò P, Yeh ET. The pleiotropic effects of statins. *Curr Opin Cardiol.* 2005;20(6):541-6. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097/01.hco.0000181482.99067.bf>.
20. Dobrucki LW, Kalinowski L, Dobrucki IT, Malinski T. Statin-stimulated nitric oxide release from endothelium. *Med Sci Monit.* 2001 [acceso 04/09/2023];7(4):622-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11433186/>.

21. Fleitas Estévez AS. Tendencias actuales del uso de las estatinas en dislipidemias y otros efectos extralipídicos. *Rev Cubana Angiol Cir Vasc.* 2017;18(2):178-91. [acceso 04/09/2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1682-00372017000200005&lng=es.
22. Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393:407-15. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1).
23. Mostaza JM, Pintó X, Armario P, Masana L, Real JT, Valdivielso P, *et al.* SEA 2022 Standards for Global Control of Cardiovascular Risk. *Clin Investig Arterioscler.* 2022;34(3):130-79. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2021.11.003>.
24. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, *et al.* 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):e364-e467. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
25. Oliveira F. Revisión del tratamiento con hipolipemiantes. *Rev Esp Cardiol.* 2021;75(6):506-14. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.07.017>.
26. Chan Margaret. La atención primaria de salud, más necesaria que nunca. *Rev Cuban Salud Pública.* 2009;35(4):29-30. [acceso 08/09/2023]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662009000400003&lng=es.
27. Mejía O. LM. Los Determinantes Sociales de la Salud: base teórica de la salud pública. *Rev Fac Nac Salud Pública.* 2013;31(Supl.1):28-36. DOI: <https://dx.doi.org/10.17533/udea.rfnsp.13423>.
28. Giordis L. Introducción. En: *Epidemiología.* 6ta. ed. Barcelona: ELSEVIER; 2020. P:5-6. [acceso 11/09/2023]. Disponible en: http://students.aiu.edu/submissions/profiles/resources/onlineBook/u7C6e8_Epidemiolog%C3%ADa_2019.pdf.
29. Álvarez Sintés R. Factores de riesgo y enfoque preventivo. En: *Medicina General Integral Vol. II.* La Habana: Tercera edición. Editorial Ciencias Médicas, 2014.p. 373-85. [acceso 11/09/2023]. Disponible en: https://www.google.es/url?esrc=s&q=&rct=j&sa=U&url=https://aulavirtual.sld.cu/pluginfile.php/97165/mod_folder/content/0/MEDICINA%2520GENERAL%2520INTEGRAL.%2520%2520ALVAREZ%2520SINTES.%2520TOMO%2520II.pdf&ved=2ahUKEwjz64Hc1aqBAXW8RDABHdcKBVwQFnoECAYQAg&usq=AOvVaw1VaHuZaHon3pZt3FoKrpDg.
30. Landrove-Rodríguez O, Morejón-Giraldoni A, Venero-Fernández S, Suárez-Medina R, Almaguer-López M, Pallarols-Mariño E, *et al.* Enfermedades no transmisibles: factores de riesgo y acciones para su prevención y control en Cuba. *Rev Panam Salud Pública.* 2018;42:e23. DOI: <https://dx.doi.org/10.26633/RPSP.2018.23>.
31. Feigin VL. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *Int J Stroke.* 2019;14(3):223-237. DOI: <https://dx.doi.org/10.1177/1747493019832996>.
32. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, *et al.* American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;135(10):e146-e603. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000485>.

33. Guzik A, Bushnell C. Stroke Epidemiology and Risk Factor Management. Continuum Minneap Minn. 2017;23(1):15-39. DOI: <https://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000416>.
34. Beatty W. Stedman bilingüe: Diccionario de Ciencias Médicas. 2da reimpresión ed. Medica Panamericana 2004. [acceso 11/09/2023]. Disponible en: https://books.google.com/cu/books?id=AXnYulPModsC&pg=PR3&hl=es&source=gs_selected_pages&cad=1#v=onepage&q&f=false.
35. Enciclopedia Británica. Encyclopædia Britannica, Inc. Riverside Publishing Company, Chicago, Illinois. [acceso 13/09/2023]. Disponible en: http://cgi.ebay.com/Encyclopaedia-Encyclopedia-1899-Britannica-edition-X_W0QQitemZ380067915307QQcmdZViewItem?hash=item380067915307&trkparms=72%3A570%7C39%3A1%7C66%3A2%7C65%3A12%7C240%3A1318&trksid=p3286.c0.m14#ebayphotohosting.
36. Palacio-Portilla EJ, Roquer Y, Amaro S, Arenillas JF, Ayo-Martín O, Castellanos M, *et al.* Dislipidemias y prevención del ictus: recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Neurología 2022;37(1):61-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2020.07.027>.
37. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393(10170):407-15. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1).
38. Gutiérrez YI, Chang D, Carranza AJ. Evento cerebro vascular isquémico agudo. Rev. Méd. Sinerg. 2020;5(5):e476. DOI: <https://dx.doi.org/10.31434/rms.v5i5.476>.
39. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. Expert Opin Drug Saf. 2018;17(1):25-37. DOI: <https://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1394455>.
40. Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med. 2003;163(6):669-76. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/archinte.163.6.669>.
41. Barrios V, Escobar C, Anguita M, Arrarte VI, Campuzano R, Cosín-Sales J, *et al.* Recomendaciones para mejorar el control lipídico en pacientes en prevención primaria. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. REC: Cardio Clinics. 2021;56(2):118-28. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.recl.2021.02.006>.
42. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockcroft KM, Gutierrez J, Lombardi-Hill D, *et al.* 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):e364-e467. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
43. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna GL, *et al.* Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(1):36-49. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2).

44. Shin J, Chung JW, Jang HS, Lee J, Hong KS, Bang OY, *et al.* Achieved low-density lipoprotein cholesterol level and stroke risk: A meta-analysis of 23 randomised trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2021;28(8):905-916. DOI: <https://dx.doi.org/10.1177/2047487319830503>.
45. Rodriguez F, Knowles JW, Maron DJ, Virani SS, Heidenreich PA. Frequency of Statin Use in Patients With Low-Density Lipoprotein Cholesterol ≥ 190 mg/dl from the Veterans Affairs Health System. *Am J Cardiol.* 2018;122(5):756-61. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.008>.
46. Coull BM. Statin therapy after acute ischemic stroke in the heart protection study: is the role in recurrent stroke prevention now defined? *Stroke.* 2004;35(9):2233-4. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000137769.69579.45>.
47. Dimmitt SB, Martin JH. Higher dose statins after stroke. Letters to the Editor. *Aust Prescr.* 2021;44(5):146-7. DOI: <https://dx.doi.org/10.18773/austprescr.2021.042>.
48. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Statins and stroke prevention. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009;7(10):1231-43. DOI: <https://dx.doi.org/10.1586/erc.09.106>.
49. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
50. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, *et al.* A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med.* 2020;382(1):9-19. DOI: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM oa1910355>.
51. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Giroud M, Lee BC, *et al.* Treat Stroke to Target Investigators. Benefit of Targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol < 70 mg/dL During 5 Years After Ischemic Stroke. *Stroke.* 2020;51(4):1231-9. DOI: <https://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028718>.
52. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier A, Cosín-Sales J, *et al.* Recomendaciones para mejorar el control lipídico. Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(2):161-7. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2019.07.024>.
53. Pigretti SG., Alet MJ, Mamani CE, Alonzo C, Aguilar M, Álvarez H, *et al.* Consenso sobre Accidente Cerebrovascular Isquémico Agudo. *MEDICINA BUENOS AIRES.* 2019 [acceso 14/09/2023];79:(suppl 2). Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2019/volumen-79-ano-2019-suplemento-2-indice/consenso-sobre-accidente-cerebrovascular-isquemico-agudo/>.
54. López C, Lozano S, Linares JP. Puesta al día en estatinas. Nuevas recomendaciones. 2015;67(4):304-11. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.angio.2014.09.013>.
55. García C, Martínez A, García V, Ricaurte-Fajardo A, Torres I. Actualización en diagnóstico y tratamiento del ataque cerebrovascular isquémico agudo: *Universitas Médica.* 2019;60(3). DOI: <https://dx.doi.org/10.11144/Javeriana.umed60-3.actu>.
56. Tuttolomondo A. Atorvastatina en el tratamiento del accidente cerebro vascular agudo. University of Palermo. Registro de ensayos clínicos de EE.UU. NCT02225834. 2014 [acceso 14/09/2023]. Disponible en: <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/NCT02225834>.

57. Roiz M, Morales I. Eficacia de la atorvastatina en el infarto cerebral aterotrombótico agudo. Rev Cuban Med. 2022 [acceso 14/09/2023];61(1):e2580. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232022000100008&lng=es.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.