

DOCUMENTO DE CONSENSO

Dislipidemias y prevención del ictus: recomendaciones del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología



E.J. Palacio-Portilla^{a,*}, J. Roquer^{b,*}, S. Amaro^c, J.F. Arenillas^d, O. Ayo-Martín^e, M. Castellanos^f, M.M. Freijo^g, B. Fuentes^h, A. García-Pastorⁱ, M. Gomis^j, M. Gómez-Choco^k, E. López-Cancio^l, P. Martínez-Sánchez^m, A. Moralesⁿ, M. Rodríguez-Yáñez^o, T. Segura^e, J. Serena^p, J. Vivancos-Mora^q, M.A. de Leciñana^h y Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología

^a Servicio de Neurología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, IDIVAL, Santander, España

^b Servicio de Neurología, IMIM-Hospital del Mar, Barcelona, España

^c Servicio de Neurología, Hospital Clínic i Universitari; Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona. Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^d Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^e Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, España

^f Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica A Coruña, A Coruña, España

^g Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Cruces, Biocruces Bizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Bizkaia, España

^h Servicio de Neurología, Centro de ictus, Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

ⁱ Servicio de Neurología, Hospital Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^j Servicio de Neurología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España

^k Servicio de Neurología, Hospital de Sant Joan Despi Moisès Broggi, Sant Joan Despi, España

^l Servicio de Neurología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

^m Servicio de Neurología, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, España

ⁿ Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biomédica (IMIB), El Palmar, Murcia, España

^o Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

* Autores para correspondencia.

Correos electrónicos: enriquejesus.palacio@scsalud.es (E.J. Palacio-Portilla), jroquer@parcdesalutmar.cat (J. Roquer).

¹ Autores que comparten la posición de primer firmante.

^P Servicio de Neurología, Biomedical Research Institute of Girona, Hospital Universitario Doctor Josep Trueta, Girona, España
^Q Servicio de Neurología, Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 15 de junio de 2020; aceptado el 19 de julio de 2020
Accesible en línea el 5 de noviembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Dislipidemia;
Prevención;
LDL colesterol;
Estatinas

KEYWORDS

Stroke;
Dyslipidaemia;
Prevention;
LDL cholesterol;
Statins

Resumen

Objetivo: Actualizar las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología para la prevención del ictus, tanto primaria como secundaria, en pacientes con dislipidemia.

Desarrollo: Se ha realizado una revisión sistemática en Pubmed evaluando los principales aspectos relacionados con el manejo de las dislipidemias en la prevención primaria y secundaria del ictus, elaborándose una serie de recomendaciones relacionadas con los mismos.

Conclusiones: En prevención primaria se recomienda determinar el riesgo vascular del paciente con el fin de definir los objetivos de LDLc. En prevención secundaria tras un ictus de origen aterotrombótico se recomienda un objetivo de LDLc < 55 mg/dl, mientras que en ictus isquémicos de origen no aterotrombótico, dado que su relación con dislipidemias es incierta, se establecerán los objetivos en función del grupo de riesgo vascular de cada paciente. Tanto en prevención primaria como secundaria las estatinas son los fármacos de primera elección, pudiendo asociarse ezetimiba y/o inhibidores de PCSK9 en aquellos casos que no alcancen los objetivos terapéuticos.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Dyslipidemias and stroke prevention: recommendations of the Study Group of Cerebrovascular Diseases of the Spanish Society of Neurology

Abstract

Objective: We present an update of the Spanish Society of Neurology's recommendations for prevention of both primary and secondary stroke in patients with dyslipidaemia.

Development: We performed a systematic review to evaluate the main aspects of the management of dyslipidaemias in primary and secondary stroke prevention and establish a series of recommendations.

Conclusions: In primary prevention, the patient's vascular risk should be determined in order to define target values for low-density lipoprotein cholesterol. In secondary prevention after an atherothrombotic stroke, a target value < 55 mg/dL is recommended; in non-atherothrombotic ischaemic strokes, given the unclear relationship with dyslipidaemia, target value should be established according to the vascular risk group of each patient. In both primary and secondary prevention, statins are the drugs of first choice, and ezetimibe and/or PCSK9 inhibitors may be added in patients not achieving the target value.

© 2020 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Distintos estudios demuestran asociación entre niveles elevados de colesterol total y LDL colesterol (LDLc) e incremento del riesgo de ictus isquémico¹. Esta relación está claramente demostrada en los ictus aterotrombóticos, siendo incierta con otras etiologías²⁻⁵. Por contra, varios estudios aprecian mayor riesgo de ictus hemorrágico con niveles bajos de colesterol total y LDLc⁶⁻⁸. Respecto al

colesterol HDL (HDLc), la relación con el riesgo de ictus isquémico es inversa⁹. Los triglicéridos elevados incrementan un 10% el riesgo de ictus¹⁰.

El manejo de las dislipidemias se basa en implementar hábitos de vida saludables¹¹⁻¹³ y en el tratamiento farmacológico. La indicación de iniciar tratamiento farmacológico va a depender del riesgo vascular de cada sujeto. Las estatinas son los fármacos de elección. Otros hipolipemiantes eficaces son ezetimiba combinada con estatinas y los inhi-

bidores de PCSK9 (proproteína convertasa subtilisina-kexina tipo 9). Otros fármacos como fibratos o ácidos grasos omega-3 son útiles en el manejo de los triglicéridos, si bien su utilidad en la prevención de enfermedades vasculares no está bien definida.

En este artículo hemos llevado a cabo una revisión sistemática de los principales aspectos relacionados con el tratamiento farmacológico de las dislipidemias en la prevención primaria y secundaria del ictus, realizando una serie de recomendaciones basadas en las evidencias disponibles según los criterios ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)¹⁴. Las características de los ensayos clínicos mencionados en el artículo se resumen en la [tabla 1](#).

Las recomendaciones respecto al tratamiento no farmacológico de las dislipidemias en relación con hábitos de vida son objeto de una revisión específica del Comité ad hoc del Grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología¹⁵. Además, es necesario el control de distintos factores y patologías predisponentes a la hipertrigliceridemia (diabetes, alcohol, obesidad, nefropatías, hipotiroidismo, determinadas enfermedades autoinmunes, fármacos).

Estimación del riesgo vascular

La estratificación del riesgo vascular es importante al planificar el tratamiento hipolipemiente y los objetivos terapéuticos. Las distintas guías de manejo de dislipidemias^{11,12,16} estiman el riesgo vascular en función de la presencia o no de distintos factores de riesgo vascular, enfermedades ateroscleróticas, entre ellas el ictus isquémico, y la utilización de escalas de riesgo vascular.

Las escalas de riesgo vascular son útiles en prevención primaria, siendo recomendable utilizar escalas validadas en la población a tratar. En población europea, incluida la española, la escala de riesgo vascular validada recomendada es la escala SCORE (www.heartscore.org)¹⁷. Esta escala calcula el riesgo de muerte de causa vascular a 10 años y se recomienda su utilización en sujetos asintomáticos de ≥ 40 años. No es necesario utilizarla si existe enfermedad aterosclerótica documentada clínicamente o mediante técnicas de imagen, diabetes, enfermedad renal crónica (ERC), presencia de un número elevado de factores de riesgo vascular, hipercolesterolemia familiar o LDLc ≥ 190 mg/dl, dado que estos casos se incluyen automáticamente en los grupos de alto o muy alto riesgo vascular.

Según los criterios de la European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society distinguimos 4 grupos de riesgo vascular¹²:

- Bajo riesgo: puntuación SCORE $< 1\%$
- Riesgo intermedio: incluye al menos uno de estos criterios
 - o Diabetes mellitus (DM) en jóvenes (DM tipo 1 < 35 años, DM tipo 2 < 50 años) con duración de la DM < 10 años y sin otro factor de riesgo asociado.
 - o SCORE $\geq 1\%$ y $< 5\%$.
- Alto riesgo: incluye al menos uno de estos criterios

- o Presencia de elevado número de factores de riesgo vascular, sobre todo si colesterol total > 310 mg/dl, LDLc > 190 mg/dl o presión arterial $> 180/110$ mmHg.
- o Hipercolesterolemia familiar sin otros factores de riesgo mayores.
- o DM sin daño de órgano diana con duración ≥ 10 años u otro factor de riesgo adicional.
- o ERC moderada (filtrado glomerular 30-59 ml/min/1,73 m²).
- o SCORE $\geq 5\%$ y $< 10\%$.

- Muy alto riesgo: incluye al menos uno de estos criterios

- o Enfermedad aterosclerótica documentada: síndrome coronario agudo, procedimientos de revascularización coronaria, ictus isquémico, accidente isquémico transitorio (AIT), enfermedad arterial periférica (incluye estenosis carotídea y aneurisma de aorta), presencia de placas significativas en angiografía coronaria o TC (enfermedad coronaria multivasa con 2 arterias epicárdicas mayores con estenosis $> 50\%$) o en ecografía carotídea.
- o DM con daño de órgano diana (microalbuminuria, retinopatía o neuropatía) o al menos 3 factores de riesgo mayores o DM tipo 1 de inicio precoz y larga duración (> 20 años).
- o ERC grave (filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²).
- o Puntuación SCORE $\geq 10\%$.
- o Hipercolesterolemia familiar con enfermedad arteriosclerótica asociada o con otro factor de riesgo mayor.

Estos criterios no hacen mención a la presencia de estenosis de arterias intracraneales. Distintos estudios han demostrado que la estenosis de origen aterosclerótico de arterias intracraneales, tanto en prevención primaria como secundaria, incrementa significativamente el riesgo de ictus y otros eventos vasculares^{18–24}. Por tanto, la presencia de estenosis de arterias intracraneales de origen aterosclerótico incluye al paciente en el grupo de muy alto riesgo vascular.

Además, en prevención primaria se han descrito factores modificadores del riesgo vascular, los cuales pueden ser útiles para reclasificar a un paciente en un grupo de mayor riesgo. La determinación del calcio arterial coronario (CAC) mediante TAC sin contraste se asocia al riesgo de eventos vasculares. Si su puntuación es ≥ 100 unidades Agatston, el riesgo de eventos vasculares es elevado, siendo bajo si puntúa 0^{25–27}. Otro factor modificador del riesgo vascular es la detección en estudios ecográficos de placas carotídeas o femorales^{28–30}.

Recomendaciones

- En prevención primaria, se recomienda calcular el riesgo vascular mediante la escala SCORE. *Recomendación clase I-Nivel de evidencia C.*
- La determinación del CAC o la detección de placas arteriales carotídeas o femorales pueden ser útiles como factores modificadores de la estimación del riesgo vascular en individuos de riesgo bajo o moderado. *Recomendación clase IIa-Nivel de evidencia B.*

Tabla 1 Características principales de los ensayos clínicos analizados en la evaluación de fármacos hipolipemiantes

Nombre del ensayo clínico, año de publicación	N	Perfil de pacientes	EV aterosclerótica o ictus previo n (%)	Fármaco en estudio u objetivo de LDLc	Seguimiento
<i>Estatinas</i>					
HPS ⁵³ , 2004	20.536	Enfermedad arterioesclerótica o diabetes	3.280 (16%)	Simvastatina 40 mg/día	5 años
TNT ⁴⁶ , 2005	10.001	Enfermedad coronaria estable	518 (5,2%)	Atorvastatina 10 vs. 80 mg/día	4,9 años
SPARCL ⁴⁹ , 2006	4.731	Ictus isquémico o AIT previo	4.731 (100%)	Atorvastatina 80 mg/día	4,9 años
J-STARs ⁵² , 2015	1.578	Ictus isquémico no cardioembólico previo	1.578 (100%)	Pravastatina 10 mg/día	4,9 años
TST ⁸¹ , 2020	2.860	Ictus isquémico o AIT previo	2.860 (100%)	LDL < 70 vs. 90-110 mg/dl	3,5 años
<i>Ezetimiba</i>					
IMPROVE-IT ⁵⁶ , 2015	18.144	Síndrome coronario agudo	690 (3,8%)	Ezetimiba 10 mg/día	6 años
<i>Inhibidores de la PCSK9</i>					
FOURIER ⁵⁸ , 2017	27.654	Enfermedad arteriosclerótica	5.337 (19,3%)	Evolocumab 140 mg/2 sem o 420 mg/mes	2,2 años
ODISSEY OUTCOME ⁶⁰ , 2018	18.924	Síndrome coronario agudo	611 (3,2%)	Alirocumab 75 mg/2 sem	2,8 años
<i>Ácidos grasos omega 3</i>					
REDUCE-IT ⁶⁸ , 2019	8.179	Enfermedad arterioesclerótica o diabetes	No consta	Icosapent ethyl 2 g/12 h	4,9 años

EV: enfermedad vascular.

Fármacos hipolipemiantes y prevención del ictus

Estatinas

Las estatinas previenen las enfermedades vasculares, entre ellas el ictus^{31–35}, reduciendo la mortalidad global y la mortalidad vascular sin diferencias según el sexo³⁶ o la edad³⁷. Según el grado de reducción de LDLc que producen distinguimos³⁸:

- Estatinas de alta intensidad (reducción $\geq 50\%$): atorvastatina 40-80 mg, rosuvastatina 20-40 mg.
- Estatinas de moderada intensidad (reducción del 30-49%): atorvastatina 10-20 mg, rosuvastatina 5-10 mg, simvastatina 20-40 mg, pravastatina 40-80 mg, lovastatina 40-80 mg, fluvastatina 80 mg, pitavastatina 1-4 mg.
- Estatinas de baja intensidad (reducción <30%): simvastatina 10 mg, pravastatina 10-20 mg, lovastatina 20 mg y fluvastatina 20-40 mg.

Además, las estatinas incrementan el HDLc un 1-10% y reducen los triglicéridos un 10-20%. Son seguras, siendo infrecuentes los efectos adversos graves. Se relacionan de

forma consistente con efectos adversos musculares (mialgias, raramente miopatías/rabdomiólisis), desarrollo de diabetes y de forma probable con un incremento de los ictus hemorrágicos³⁹.

Estatinas en la prevención primaria del ictus

Distintos metaanálisis objetivan que las estatinas obtienen reducciones del 15-20% del riesgo de ictus, debido al menor riesgo de ictus isquémico^{40–44}. Por contra, no disminuyen el riesgo de ictus fatales^{41–44}. También reducen la progresión de la aterosclerosis carotídea⁴⁵. Un metaanálisis de distintos ensayos con estatinas demostró que reducir el LDLc 1 mmol/L (39 mg/dl) disminuye el riesgo de ictus un 21,1%⁴¹.

Respecto a la intensidad de las estatinas, el ensayo TNT (Treating to New Targets) comparó atorvastatina 80 mg/día con atorvastatina 10 mg/día en pacientes con cardiopatía isquémica, observándose una reducción del 25% del riesgo relativo de ictus con atorvastatina 80 mg/día⁴⁶. Estos datos se confirman en distintos metaanálisis que comparan estatinas de alta intensidad frente a otras, apreciándose con estatinas de alta intensidad reducciones del 14-18% en el riesgo relativo de ictus^{32,47,48} y del 16% en los ictus isquémicos³².

Estatinas y prevención secundaria del ictus

El ensayo clínico SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) comparó atorvastatina 80 mg/día frente a placebo en la prevención de ictus recurrentes tras un ictus o AIT no cardioembólico⁴⁹. Atorvastatina 80 mg/día disminuyó un 16% el riesgo de ictus, a pesar de incrementar significativamente los ictus hemorrágicos. También redujo el riesgo de AIT (26%), eventos coronarios mayores (35%), eventos vasculares mayores (20%) y tratamientos revascularizadores arteriales (45%).

Un subanálisis del ensayo SPARCL⁵⁰ demostró mayores beneficios con atorvastatina 80 mg/día si existía estenosis carotídea, reduciéndose un 33% el riesgo de ictus y un 43% los eventos coronarios mayores. Respecto a la etiología del ictus o AIT que motivó la entrada en el estudio no se apreciaron diferencias relevantes⁵¹, si bien las mayores reducciones del riesgo absoluto frente al placebo se observaron en los ictus isquémicos aterotrombóticos respecto a las obtenidas en los lacunares y criptogénicos.

Los ensayos con estatinas de baja o moderada intensidad no demuestran reducción del riesgo de ictus. El estudio J-STARS (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke)⁵² evaluó pravastatina 10 mg/día frente a placebo tras un ictus isquémico no cardioembólico, sin apreciarse diferencias significativas en el objetivo primario del estudio (ictus o AIT) ni en los eventos vasculares. Sin embargo, pravastatina se asoció a una reducción del riesgo relativo del 67% de los ictus aterotrombóticos. En un subanálisis del ensayo HPS (Heart Protection Study) que incluyó 3.280 pacientes con enfermedad cerebrovascular previa, las estatinas de intensidad moderada (simvastatina 20-40 mg/día) no obtuvieron reducciones significativas de los ictus frente a placebo, aunque disminuyeron los eventos vasculares mayores⁵³.

En un metaanálisis que evaluó distintos hipolipemiantes en la prevención de ictus recurrentes y enfermedades vasculares, se incluyeron 8 ensayos, 5 de ellos con estatinas [uno con atorvastatina 80 mg (SPARCL), 2 con simvastatina 40 mg (HPS, FASTER) y 2 con pravastatina 40 mg (CARE, LIPID)]. El metaanálisis de los ensayos con estatinas mostró una reducción del riesgo relativo del 22% de ictus isquémicos y del 23% de eventos vasculares mayores, incrementando significativamente el riesgo relativo de ictus hemorrágicos en un 72%⁵⁴.

Ezetimiba

Inhibe la absorción intestinal de colesterol, reduciendo un 15-22% el LDLc. Combinada con estatinas obtiene reducciones adicionales del 15-20% del LDLc. La asociación ezetimiba más estatinas reduce el riesgo de ictus e infarto de miocardio⁵⁵.

El estudio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial)⁵⁶ evaluó, tras un síndrome coronario agudo, simvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg frente a simvastatina 40 mg, apreciándose que la reducción adicional en 16 mg/dl del LDLc con la terapia combinada reducía significativamente en un 6% el objetivo primario del estudio (mortalidad vascular, infarto de miocardio no fatal, hospitalización por ángor inestable, revascularización coronaria y/o ictus no fatal) y en un 21% el de ictus isquémicos.

Respecto a la eficacia de ezetimiba en prevención secundaria, en un análisis secundario del estudio IMPROVE-IT⁵⁷ se apreció que en pacientes con ictus previo, simvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg era más beneficioso que en aquellos sin ictus previo, disminuyendo un 48% el riesgo relativo de ictus.

Inhibidores de PCSK9

Los inhibidores de PCSK9 son anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína PCSK9, implicada en el catabolismo del receptor de LDLc, incrementando los receptores de LDLc disponibles en la superficie celular. Consiguen reducciones de hasta un 60% en los niveles de LDLc. Actualmente disponemos de 2 inhibidores de PCSK9, evolocumab y alirocumab.

El ensayo FOURIER (Further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk)⁵⁸ evaluó evolocumab frente a placebo en 27.564 pacientes con enfermedad vascular previa (19,4% ictus no hemorrágico) tratados con estatinas y LDLc \geq 70 mg/dl. Evolocumab redujo significativamente los distintos eventos vasculares evaluados, sin apreciarse reducción en la mortalidad vascular. Hubo una reducción del 21% en el riesgo relativo de ictus y del 25% en el de ictus isquémico, sin incremento significativo de los ictus hemorrágicos. En los pacientes con ictus isquémico previo (n = 5.337) incluidos en el estudio⁵⁹, evolocumab obtuvo una reducción significativa del 15% en el riesgo relativo del objetivo primario del estudio (muerte de origen vascular, infarto de miocardio, ictus, hospitalización por ángor inestable o revascularización coronaria) junto con una tendencia a reducir en un 10% el riesgo relativo de ictus y en un 8% el riesgo de ictus isquémico, sin incrementarse los ictus hemorrágicos.

El ensayo ODDISEY OUTCOMES (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab)⁶⁰ evaluó alirocumab en pacientes con síndrome coronario agudo tratados con estatinas y LDLc \geq 70 mg/dl, observándose reducciones significativas de los eventos vasculares, con una disminución del 27% en el riesgo relativo de ictus isquémico. En este ensayo los resultados no difieren entre pacientes con o sin enfermedad cerebrovascular previa⁶¹, aunque fueron mejores en los pacientes sin historia previa de ictus, en los cuales la reducción del riesgo relativo de ictus fue del 38%, mientras que en los pacientes con historia de ictus previo (944 casos) la reducción fue del 10%.

Un metaanálisis de 39 ensayos clínicos con inhibidores de PCSK9 apreció una reducción del riesgo relativo de ictus isquémico del 22%⁶².

Fibratos

Disminuyen los triglicéridos hasta un 50%. Además, obtienen reducciones menores del 20% del LDLc e incrementan hasta un 20% el HDLc. Pueden reducir el riesgo de eventos vasculares^{63,64}. Sin embargo, no reducen el riesgo de ictus en prevención primaria^{64,65} ni en secundaria^{54,66}.

Ácidos grasos omega-3

Los ácidos grasos omega-3 [ácido ecosapentaenoico (EPA), ácido docosahexaenoico] a dosis de 2-4 g/día reducen significativamente los triglicéridos. Una revisión Cochrane de 79 ensayos no demostró que disminuyan el riesgo de eventos vasculares en conjunto, ni de ictus, pero sí una reducción del 7% en los eventos coronarios⁶⁷. Sin embargo, recientemente se ha publicado el ensayo REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl-Intervention Trial)⁶⁸, que comparó EPA (2 g/12 h) frente a placebo en pacientes con antecedentes de enfermedades vasculares, diabetes u otros factores de riesgo y triglicéridos basales entre 135-499 mg/dl, tratados con estatinas. EPA redujo significativamente la mortalidad vascular y los eventos vasculares, disminuyendo un 28% el riesgo relativo de ictus. Actualmente no disponemos de subanálisis de este estudio en pacientes con ictus previo que avalen su eficacia en prevención secundaria.

Tras publicarse este ensayo la AHA⁶⁹ ha concluido que los ácidos grasos omega-3 son una opción efectiva y segura, pudiéndose administrar en pacientes de alto riesgo no controlados con estatinas.

Hipolipemiantes e ictus hemorrágico

La relación entre terapias hipolipemiantes e ictus hemorrágico es controvertida. Varios metaanálisis no aprecian incremento de los ictus hemorrágicos ni una relación con la intensidad de la reducción del LDLc^{32,41,70,71}. Sin embargo, dichos metaanálisis son heterogéneos, incluyendo estudios de prevención primaria y secundaria, la mayoría de estos últimos en enfermedades vasculares diferentes al ictus. En pacientes con ictus previo, el ensayo SPARCL mostró un incremento del riesgo relativo de ictus hemorrágico del 67%⁴⁹. Un subanálisis de este estudio⁷² apreció mayor riesgo de ictus hemorrágico si el evento de entrada fue un ictus hemorrágico, en sujetos de mayor edad, en varones, en los tratados con atorvastatina 80 mg/día y si presentaban cifras de presión arterial elevadas [presión arterial sistólica (PAS) ≥ 160 mmHg y/o diastólica (PAD) ≥ 100 mmHg]. Asimismo, en el subanálisis de pacientes con enfermedad cerebrovascular previa del ensayo HPS, simvastatina 20-40 mg/día incrementaba un 86% el riesgo relativo de ictus hemorrágico frente a placebo⁵³. Por contra, el estudio J-STARS⁵² no apreció incremento en los ictus hemorrágicos con pravastatina 10 mg/día.

A diferencia de los datos observados en otros estudios⁵⁴, un metaanálisis reciente⁷³ que evaluó el riesgo de ictus hemorrágico en 39 ensayos realizados con distintos hipolipemiantes, no encontró un incremento significativo del riesgo de ictus hemorrágico al analizar conjuntamente todos los ensayos, ni apreció relación con la intensidad de reducción de LDLc. Sin embargo, al analizar separadamente los ensayos de prevención secundaria de distintas enfermedades vasculares sí se observó un incremento del riesgo relativo de ictus hemorrágico del 18%. Este metaanálisis apreció que por cada 1.000 tratamientos hipolipemiantes se evitan 9,17 ictus isquémicos y se provocan 0,48 ictus hemorrágicos, con una reducción neta de 8,69 ictus/1.000 pacientes tratados.

Estrategias de uso de fármacos hipolipemiantes en la prevención del ictus

Prevención primaria (fig. 1)

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. Si no se consiguen con intervenciones sobre los hábitos de vida se iniciará tratamiento con estatinas. Si el riesgo vascular es alto o muy alto, son recomendables reducciones de LDLc $\geq 50\%$. En mayores de 75 años, sobre todo si existe riesgo de interacciones con otros fármacos⁷⁴⁻⁷⁶ o en pacientes con ictus hemorrágico previo, se valorará la posibilidad de iniciar las estatinas a dosis más bajas.

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas en los pacientes que no cumplen los objetivos de LDLc. *Recomendación clase I-Nivel de evidencia A.*
- En mayores de 75 años, sobre todo si existe riesgo de interacciones farmacológicas, o si existe ictus hemorrágico previo, es razonable iniciar el tratamiento con estatinas a dosis más bajas. *Recomendación clase IIa-Nivel de evidencia C.*
- Si los objetivos de LDLc no se alcanzan con estatinas a dosis máximas toleradas, se recomienda asociar ezetimiba. *Recomendación clase I-Nivel de evidencia B.*
- En pacientes de muy alto riesgo, si los objetivos de LDLc no se alcanzan con estatinas a dosis máximas toleradas más ezetimiba, puede considerarse asociar inhibidores de PCSK9. *Recomendación clase IIb-Nivel de evidencia B.*
- Si el riesgo vascular es alto o muy alto y persisten cifras de triglicéridos elevadas a pesar del tratamiento con estatinas, es razonable asociar ácidos grasos omega-3. *Recomendación clase IIa-Nivel de evidencia B.*

Prevención secundaria en pacientes con ictus isquémico o AIT

Se debe iniciar el tratamiento con estatinas de alta intensidad, valorándose en mayores de 75 años con riesgo de interacciones farmacológicas o si existe ictus hemorrágico previo iniciar las estatinas a dosis más bajas. Si no se alcanzan los objetivos de LDLc, asociar ezetimiba y si aun así no es suficiente, asociar inhibidores de PCSK9 (fig. 2).

Recomendaciones

- Se recomienda iniciar el tratamiento con estatinas de alta intensidad, sobre todo en pacientes con ictus isquémicos o AIT de origen aterotrombótico, o en ictus de otras causas si se asocian a otras enfermedades aterotrombóticas. *Recomendación clase I-Nivel de evidencia A.*
- En mayores de 75 años, sobre todo si existe riesgo de interacciones farmacológicas o con ictus hemorrágico previo, es razonable iniciar el tratamiento con estatinas a dosis más bajas. *Recomendación clase IIa-Nivel de evidencia C.*

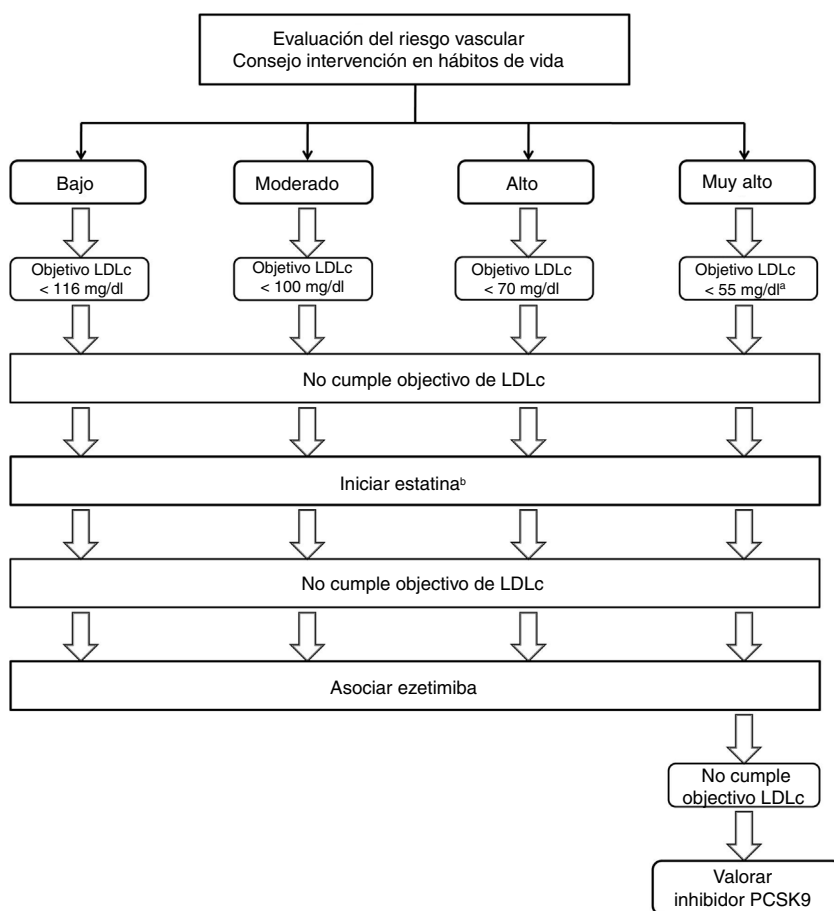


Figura 1 Algoritmo terapéutico del manejo de la hipercolesterolemia en prevención primaria del ictus.

^a En pacientes con factores que incrementen el riesgo de ictus hemorrágico puede ser razonable un objetivo de LDLc < 70 mg/dl.

^b En pacientes con riesgo vascular alto o muy alto se recomiendan reducciones de LDLc $\geq 50\%$.

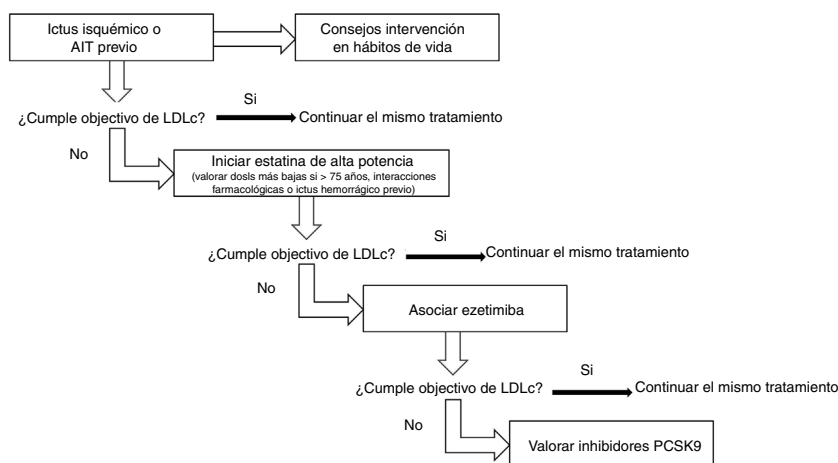


Figura 2 Algoritmo terapéutico del manejo de la hipercolesterolemia en prevención de ictus recurrentes.

- Si los objetivos de LDLc no se alcanzan con estatinas a dosis máximas toleradas, es razonable asociar ezetimiba. *Recomendación clase IIa-Nivel de evidencia B.*
- Si los objetivos de LDLc no se alcanzan con estatinas a dosis máximas toleradas más ezetimiba, es razonable asociar inhibidores de PCSK9. *Recomendación clase IIa-Nivel de evidencia B.*

Objetivos terapéuticos

Tanto en prevención primaria como secundaria los objetivos se centran en el LDLc. En situaciones en que la determinación de LDLc puede ser inexacta (triglicéridos elevados, niveles de LDLc muy bajos, diabéticos) puede ser útil

establecer objetivos basados en los niveles de colesterol no HDL o apo-B.

Distintos metaanálisis demuestran que cuanto mayor sea la reducción de LDLc, mayor será la reducción de eventos vasculares^{34,36,77-79}. Estos resultados también se observan en la prevención del ictus, apreciándose con distintos hipolipemiantes una reducción del riesgo relativo de ictus del 23,5% por cada reducción del LDLc en 1 mmol/L⁸⁰, lo cual ha dado lugar a que se disminuyan los niveles de LDLc objetivo en los distintos grupos de riesgo vascular.

En prevención primaria, los objetivos de LDLc deben establecerse según el grupo de riesgo vascular del paciente, siendo recomendables reducciones de LDLc $\geq 50\%$ en sujetos de muy alto y alto riesgo^{12,32,34,41}. En 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. Así, el estudio IMPROVE-IT⁵⁶ demostró que los pacientes tratados con simvastatina 40 mg más ezetimiba 10 mg obtenían unos 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 del 21%. El estudio FOURIER⁵⁸ demostró que asociar evolocumab a estatinas de alta intensidad obtenía una reducción superior de los valores de LDLc que la asociación estatinas más placebo (30 mg/dl de mediana vs. 92 mg/dl) y que se acompañaba de una reducción del riesgo relativo de ictus isquémico del 21%. El estudio ODISEY OUTCOMES⁶⁰ demostró que asociar alirocumab a estatinas de alta intensidad obtenía, comparado con la asociación estatinas más placebo, una reducción superior de los valores de LDLc (40 mg/dl vs. 93 mg/dl) y que se acompañaba de una reducción del riesgo relativo de ictus isquémico del 27%.

En prevención de ictus recurrentes, el estudio TST (Treat Stroke to Target)⁸¹ ha demostrado que, tras un ictus isquémico o AIT con patología aterotrombótica asociada, obtener niveles de LDLc más bajos es beneficioso. Este estudio evaluó la eficacia en la prevención de eventos vasculares de 2 objetivos de LDLc, < 70 mg/dl y entre 90 y 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 el objetivo combinado primario del estudio (ictus isquémico, infarto de miocardio, revascularización coronaria o carotídea urgente o muerte vascular), sin incremento significativo (aumento absoluto del 0,4%) en los ictus hemorrágicos. La cohorte francesa del estudio dispone de un seguimiento mayor (5,3 años)⁸² y en el grupo asignado al objetivo de LDLc < 70 mg/dl la reducción de eventos vasculares mayores fue del 26%. Para la combinación de infarto cerebral/ictus hemorrágico la reducción del riesgo relativo fue del 28%, observándose un aumento no significativo del riesgo relativo de hemorragias cerebrales (17%). Un análisis post-hoc del ensayo SPARCL⁸³ demostró que reducciones más intensas y niveles más bajos de LDLc durante el seguimiento disminuyen significativamente las probabilidades de presentar un ictus u otros eventos vasculares. Así, respecto a aquellos casos en que los niveles de LDLc no se modificaron, la reducción de LDLc $\geq 50\%$ disminuyó un 35% el riesgo relativo de ictus y un 37% el de ictus isquémico, sin incrementarse significativamente los ictus hemorrágicos. Sin embargo, con reducciones de LDLc menores del 50%, la reducción en la tasa de ictus y otros eventos vasculares

no fue significativa respecto a aquellos que no disminuyeron el LDLc. En este subanálisis del SPARCL, al comparar los pacientes que alcanzaron niveles de LDLc < 70 mg/dl respecto a aquellos con LDLc ≥ 100 mg/dl, hubo reducciones significativas del riesgo relativo de ictus (28%), ictus isquémico (34%) y eventos vasculares (31%), sin incrementarse los ictus hemorrágicos. Por contra, no hubo diferencias relevantes entre los grupos con niveles de LDLc entre 70-99 mg/dl y LDLc ≥ 100 mg/dl. Asimismo, en el estudio IMPROVE-IT⁵⁷ se apreció que en pacientes con ictus previo (n = 682) la reducción adicional en 17 mg/dl de LDLc en los pacientes que recibieron simvastatina 40 mg + ezetimiba 10 mg respecto a los tratados con simvastatina 40 mg (50-51 mg/dl vs. 67-68 mg/dl) disminuye el riesgo relativo de ictus isquémico en un 48%, siendo esta reducción superior a la obtenida en pacientes sin ictus previo (16%). En el estudio FOURIER⁵⁹, los pacientes con ictus isquémico previo que recibieron evolocumab obtuvieron niveles medios de LDLc de 0,7 mmol/L (27 mg/dl) obteniéndose una reducción significativa del 15% en el riesgo relativo de eventos vasculares y una tendencia en la reducción del riesgo relativo de ictus del 10% y de ictus isquémicos del 8%.

Al definir los objetivos de LDLc en pacientes con ictus isquémico o AIT previo, la posibilidad de incrementar el riesgo de ictus hemorrágicos debe tenerse en cuenta. Si bien esta relación es incierta, tanto el estudio SPARCL⁴⁹ como el subgrupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular previa del estudio HPS⁵³ presentaron incrementos significativos del riesgo de ictus hemorrágico que obligan a ser cautos al establecer el objetivo de LDLc en estos casos, sobre todo si asocian factores que incrementen el riesgo de ictus hemorrágico como hipertensión arterial mal controlada (PAS ≥ 160 mmHg y/o PAD ≥ 100 mmHg), edad avanzada o ictus hemorrágico previo⁷¹.

Los ictus isquémicos y AIT de origen aterotrombótico son los únicos que presentan una relación claramente demostrada con los niveles de colesterol, compartiendo un origen común con otras enfermedades aterotrombóticas, como la cardiopatía isquémica o la enfermedad arterial periférica. Así, en los ensayos SPARCL⁵¹ y J-STARS⁵² las estatinas obtuvieron mayores reducciones en el riesgo de ictus en los de origen aterotrombótico, si bien en el primer estudio la asociación no fue estadísticamente significativa. Los resultados de distintos metaanálisis^{32,36,78,79} y de los ensayos clínicos que evalúan el tratamiento combinado con estatinas más ezetimiba⁵⁶ o con inhibidores de PCSK9^{58,60} han demostrado que las reducciones más intensas y los niveles más bajos de LDLc, inferiores a 55 mg/dl, tienen más beneficio en la prevención de enfermedades aterotrombóticas, entre las que incluyen el ictus isquémico. En prevención secundaria de ictus los resultados de los estudios TST⁸¹ y SPARCL⁸³ también demuestran que la obtención de niveles más bajos de LDLc (< 70 mg/dl) es más eficaz en la prevención. El ictus isquémico o AIT de origen aterotrombótico debe incluirse en el grupo de muy alto riesgo vascular y por tanto debe recomendarse un objetivo de LDLc < 55 mg/dl, como sucede con otras enfermedades de origen aterotrombótico. No obstante, en caso de existir factores que incrementan el riesgo de ictus hemorrágico puede ser razonable un objetivo de LDLc < 70 mg/dl.

En ictus isquémicos o AIT de origen no aterotrombótico, al ser incierta su asociación con las dislipidemias, es

recomendable establecer los objetivos de LDLc en función de la estimación del riesgo vascular.

En resumen, la mayor parte de pacientes con ictus isquémico o AIT serán considerados de alto o muy alto riesgo, si bien al definir los objetivos de LDLc debe tenerse en cuenta la etiología del ictus o AIT (aterotrombótico o no), la coexistencia de otras enfermedades aterotrombóticas, así como el riesgo particular de ictus hemorrágico.

Recomendaciones sobre objetivos terapéuticos en prevención de ictus

Prevención primaria

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

- Si el riesgo es bajo podría considerarse LDLc < 116 mg/dl. *Recomendación clase IIb-Nivel de evidencia A.*
- 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 y existe otra enfermedad aterotrombótica previa (cardiopatía isquémica, 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.*

Prevención secundaria

- 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 pacientes con ictus isquémico o AIT 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 presenten factores asociados a incremento del riesgo de ictus hemorrágico, puede ser razonable un objetivo de LDLc < 70 mg/dl. *Recomendación clase IIb-Nivel de evidencia B.*

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Yaghi S, Elkind MS. Lipids and cerebrovascular disease. Research and Practice. Stroke. 2015;46:3322–8, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011164>.
2. Tirschwell DL, Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, Longstreth WT Jr, Psaty BM. Association of cholesterol with stroke risk varies in stroke subtypes and patients subgroups. Neurology. 2004;63:1868–75, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000144282.42222.da>.
3. Amarencu P, Lanreuche J, Elbaz A, Touboul PJ, Driss F, Jaillard A, et al. Blood lipids in brain infarction subtypes. Cerebrovasc Dis. 2006;26:101–8, <http://dx.doi.org/10.1159/000093237>.
4. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. Lancet. 2007;370:1829–39, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4).
5. Imamura T, Doy Y, Arima H, Yonemoto K, Hata J, Kubo M, et al. LDL cholesterol and the development of stroke subtypes and coronary heart disease in a general population: the Hisayama study. Stroke. 2009;40:382–8, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.529537>.
6. Sturgeon JD, Folsom AR, Longstreth WT Jr, Shahar E, Rosamond W, Cushman M. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study. Stroke. 2007;38:2718–25, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.487090>.
7. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2013;44:1833–9, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001326>.
8. Ma C, Na M, Neumann S, Gao X. Low-density lipoprotein cholesterol and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. Curr Atheroscler Rep. 2019;21:42, <http://dx.doi.org/10.1007/s11883-019-0815-5>.
9. Amarencu P, Labreuche J, Touboul PJ. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review. Atherosclerosis. 2008;196:489–96, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.07.033>.
10. Labreuche J, Touboul PJ, Amarencu P. Plasma triglycerides levels and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review of the epidemiological studies. Atherosclerosis. 2009;203:331–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.08.040>.
11. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Bem C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019;139:e1082–143, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625>.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111–88, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>.
13. Carson JAS, Lichtenstein AH, Anderson CAM, Appel LJ, Kris-Etherton PM, Meyer KA, et al. Dietary cholesterol and cardiovascular risk: A science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2020;141:e39–53, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000743>.
14. Halperin JL, Levine GN, Al-Khatib SM, Birtcher KK, Bozkurt B, Brindis RG, et al. Further evolution of the ACC/AHA clinical practice guideline recommendation classification system: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2016;133:1426–8, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000312>.
15. García Pastor A, López-Cancio Martínez E, Rodríguez-Yáñez M, Alonso de Leciana M, Amaro S, Arenillas J.F. et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología para la prevención del ictus. Actuación sobre los hábitos de vida. Neurología. [En prensa] 10.1016/j.nrl.2020.05.018.

16. Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbichi AS, Guideline Development Group. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;349:g4356, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.g4356>.
17. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987–1003, [http://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x\(03\)00114-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0195-668x(03)00114-3).
18. Duan JG, Chen XY, Lau A, Wong A, Thomas GN, Tomlinson B, et al. Long-term risk of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with asymptomatic intracranial atherosclerosis: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e106623, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0106623>.
19. Matsui R, Nakagawa T, Takayoshi H, Onoda K, Oguro H, Nagai A, et al. A Prospective study of asymptomatic intracranial atherosclerotic stenosis in neurologically normal volunteers in a Japanese Cohort. *Front Neurol*. 2016;7:39, <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2016.00039>.
20. Wang HB, Laskowitz DT, Dodds JA, Xie GQ, Zhang PH, Huang YN, et al. Peak systolic velocity measurements with transcranial doppler ultrasound is a predictor of incident stroke among the general population in China. *PLoS One*. 2016;9, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160967>, e10160967.
21. Planas-Ballvé A, Crespo AM, Aguilar LM, Hernández-Pérez M, Canento T, Dorado L, et al. The Barcelona-Asymptomatic Intracranial Atherosclerosis study: Subclinical intracranial atherosclerosis as predictor of long-term vascular events. *Atherosclerosis*. 2019;282:132–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.022>.
22. Wong KS, Li H. Long-term mortality and recurrent stroke risk among Chinese stroke patients with predominant intracranial atherosclerosis. *Stroke*. 2003;34:2361–6.
23. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med*. 2011;365:993–1003, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105335>.
24. Kim BS, Chung PW, Park KY, Won HH, Bang OY, Chung CS, et al. Burden of intracranial atherosclerosis is associated with long-term vascular outcome in patients with ischemic stroke. *Stroke*. 2017;48:2819–26, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.017806>.
25. Yeboah J, McClelland RL, Polonsky TS, Burke GL, Sibley CT, O'Leary D, et al. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308:788–95, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2012.9624>.
26. Budoff MJ, Young R, Burke G, Jeffrey Carr J, Detrano RC, Folsom AR, et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*. 2018;39:2401–8, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehy217>.
27. Hong JC, Blankstein R, Shaw LJ, Padula WV, Arrieta A, Fialkow JA, et al. Implications of coronary artery calcium testing for treatment decisions among statin candidates according to the ACC/AHA cholesterol management guidelines: a cost-effectiveness analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:938–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.014>.
28. Baber U, Mehran R, Sartori S, Schoos MM, Sillesen H, Muntendam P, et al. Prevalence, impact, and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the Biolmage study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65:1065–74, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.01.017>.
29. McDermott MM, Kramer CM, Tian L, Carr J, Guralnik JM, Polonsky T, et al. Plaque composition in the proximal superficial femoral artery and peripheral artery disease events. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:1003–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.08.012>.
30. Sillesen H, Sartori S, Sandholt B, Baber U, Mehran R, Fuster V. Carotid plaque thickness and carotid plaque burden predict future cardiovascular events in asymptomatic adult Americans. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19:1042–50, <http://dx.doi.org/10.1093/ehjci/jex239>.
31. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267–78, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67394-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67394-1).
32. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al., Cholesterol Treatment Trialist(CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5).
33. Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomised trials. *QJM*. 2011;104:109–24, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcq165>.
34. Cholesterol Treatment Trialist(CTT) Collaboration Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–90, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5).
35. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>.
36. Cholesterol Treatment Trialist(CTT) Collaboration Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*. 2015;385:1397–405, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4).
37. 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1).
38. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–45, <http://dx.doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a>.
39. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532–61, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5).
40. O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med*. 2008;121:24–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2007.06.033>.
41. Amarenco 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, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70058-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70058-4).
42. De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tatasciore A, et al. Cholesterol lowering interventions

- and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:198–211, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.07.062>.
43. Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Ades AE. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. *QJM*. 2013;106:299–306, <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hct041>.
 44. Wang W, Zhang B. Statins for the prevention of stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PlosOne*. 2014;9:e92388, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0092388>.
 45. 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, <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000147965.52712.f>.
 46. 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, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050461>.
 47. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008;178:576–84, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.070675>.
 48. Fernández-Bobadilla J, Moreno R, Fernández C, Martínez A, Sánchez-Maestre C, Ezpeleta-Echevarri D. Effect of intensive treatment with atorvastatin versus standard doses of statins on the risk of stroke. A meta-analysis from five randomized trials including 25,709 patients. *Rev Neurol*. 2009;48:561–5.
 49. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549–59, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061894>.
 50. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, 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, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.516450>.
 51. Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, Callahan A 3rd, Sillesen H, Hennerici MG, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes. *Stroke*. 2009;40:1405–9, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.534107>.
 52. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, Ohtsuki T, Aoki S, Nezu T, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): A multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *EbioMedicine*. 2015;2:1071–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.006>.
 53. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions. *Lancet*. 2004;363:757–67, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15690-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15690-0).
 54. Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3:CD002091, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD002091.pub2>.
 55. Saverese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2015;201:247–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.103>.
 56. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:3287–97, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>.
 57. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, Blazing MA, Park JG, Murphy SA, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (Improved reductions of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation*. 2017;136:2440–50, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029095>.
 58. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular diseases. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>.
 59. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, Sever PS, Keech AC, Bohula EA, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin-kesin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke*. 2020, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027759> [En prensa].
 60. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.
 61. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Drexel H, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. *Circulation*. 2019;140:2054–62, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043826>.
 62. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, Claessen BE, Camaj A, Kalkman DN, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J*. 2019;pii:ehz430, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430> [En prensa].
 63. Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high trygliceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2011;57:267–72, <http://dx.doi.org/10.1097/FJC.0b013e318202709f>.
 64. Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Obviagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2011;217:492–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.020>.
 65. Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1875–84, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60656-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60656-3).
 66. Wang D, Liu B, Tao W, Hao Z, Liu M. Fibrates for secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD009580, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009580.pub2>.
 67. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD003177, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub4>.
 68. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11–22, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>.
 69. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;140:e673–91, <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709>.
 70. Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review

- and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124:2233–42, <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.055269>.
71. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012;43:2149–56, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.655894>.
 72. Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Silleisen H, et al. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology*. 2008;70:2364–70, <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000296277.63350.77>.
 73. Judge C, Ruttledge S, Costello M, Murphy R, Loughlin E, Alvarez-Iglesias A, et al. Lipid lowering therapy, low-density lipoprotein and risk of intracerebral hemorrhage- a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28:1703–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.018>.
 74. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17:25–37, <http://dx.doi.org/10.1080/14740338.2018.1394455>.
 75. Egan A, Colman E. Weighing the benefits of high doses simvastatin against the risk of myopathy. *N Engl J Med*. 2011;265:285–7, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1106689>.
 76. Wiklund O, Pirazzi C, Romeo S. Monitoring of lipids, enzymes and creatine kinase in patients on lipid-lowering drug therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2013;15:397, <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-013-0397-8>.
 77. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions. A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2016;316:1289–97, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.13985>.
 78. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018;319:1566–79, <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2018.2525>.
 79. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, Park L, Kumar S, Di Tanna G, 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 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8:36–49, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30388-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30388-2).
 80. 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*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1177/2047487319830503> [En prensa].
 81. 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;382:9–19, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoA1910355>.
 82. Amarenco P, Kim JS, Lebreuche J, Charles H, Giroud M, Lee BC, et al. Benefit of targeting a LDL (Low-Density Lipoprotein) Cholesterol <70 mg/dL during 5 years after ischemic stroke. *Stroke*. 2020;51:1231–9, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.028718>.
 83. Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Silleisen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. 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*. 2007;38:3198–204, <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.493106>.