

Análisis costo-beneficio de las estatinas (atorvastatina, pravastatina, simvastatina) en la prevención secundaria del infarto cerebral: Una revisión sistemática[†]

Tte. Cor. M.C. Ret. Marco Antonio **Alegría-Loyola**,*

Cap. 1/o. Pas. Med. Jesús Abraham **Núñez-Herrera**,** Cap. 1/o. Pas. Med. Adrián **Ontiveros-Rodríguez****

Escuela Médico Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

Introducción. Las enfermedades cerebrovasculares comprenden trastornos tan destructivos como los accidentes isquémicos o hemorrágicos y anomalías vasculares cerebrales y constituyen la 3a. causa de muerte y la principal causa de discapacidad. El uso de estatinas ofrece alternativas costo-efectivas para su tratamiento.

Objetivo. Comparar la efectividad clínica y el costo-beneficio entre atorvastatina, pravastatina y simvastatina en la prevención secundaria del infarto cerebral.

Material y métodos. La revisión se realizó con base en la metodología de la colaboración Cochrane. En este estudio se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados, con o sin ciego, donde se administraron estatinas como prevención secundaria en el infarto cerebral.

Resultados: Las poblaciones de cada uno de los cinco estudios las conformaron hombres y mujeres. La media de edad fue de 60 años, por lo que nos confirma que la mayor frecuencia de presentación del infarto cerebral se presentó en la población adulta. El sexo masculino se mantuvo como predominante. El tabaquismo fue un factor de riesgo presente en todos los estudios, incluso algunos con una frecuencia de presentación de 100%. La presión arterial elevada confirma a este dato como uno de los factores de riesgo siempre involucrados en la presentación de infarto cerebral. Lo anterior, junto con la diabetes mellitus son características del síndrome metabólico, al cual convierten en un importante objetivo de la terapia en la prevención secundaria.

Conclusiones. Las estatinas en la prevención secundaria del infarto cerebral son una terapéutica de considerable costo económico. La RRA de la atorvastatina comparada con la RRR de la simvastatina la coloca como la estatina de mayor efectividad clínica en nuestro estudio.

Palabras clave: Enfermedad cerebrovascular, isquemia cerebral, infarto cerebral.

Cost-benefit of statins (atorvastatin, pravastatin, simvastatin) in the secondary prevention of stroke: A systematic review

SUMMARY

Introduction. Cerebrovascular disease includes disorders as destructive as ischemic or hemorrhagic cerebral and vascular abnormalities which constitute the third mortality cause as well as the main disability cause. The use of statins after a cost-effective alternative for its treatment

Objective. Compare the clinical effectiveness and cost-benefit ratio between atorvastatin, pravastatin and simvastatin in secondary prevention of stroke.

Material and methods. The revision was made based on the methodology of the Cochrane Collaboration. This study included randomized controlled trials, with or without blind, who administered statins as secondary prevention in stroke.

Results. The populations of each of the five studies shaped men and women. The mean age was 60 years, so it confirms that the increased frequency of presentation of stroke occurred in the adult population. The male remained dominant. Smoking was a risk factor present in all studies, including some with a Frequency of 100%. High blood pressure confirms this as one of the risk factors always involved in the presentation of stroke. This, along with diabetes mellitus are characteristics of metabolic syndrome, which makes it an important target of therapy in secondary prevention.

Conclusions. Statins in secondary prevention of stroke are a considerable economic cost therapy. The RRA of atorvastatin compared with simvastatin RRR of the stands as the most effective statin clinical study.

Key words: Cerebrovascular disease, cerebral ischemia, cerebral infarction.

* Jefe de Neurología del Centro Neurológico, Centro Médico ABC, ** Pasante de Medicina, Escuela de Medicina Médico Militar.

Correspondencia:

Dr. Marco Antonio Alegría-Loyola

Av. Carlos Graef Fernández. No. 154. Col. Tlalaxala, Santa Fe. México, D.F.

[†] Aprobado por unanimidad y con Mención Honorífica en el examen del Trabajo de Investigación (Tesis) de la carrera de Médico Cirujano Militar, sustentado el día 25 de mayo de 2009 en el Hospital Central Militar.

Recibido: Agosto 12, 2009.

Aceptado: Diciembre 14, 2009.

Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares comprenden algunos de los trastornos más frecuentes y devastadores: accidentes isquémicos o hemorrágicos y anomalías vasculares cerebrales. Casi todas las enfermedades de esta categoría se caracterizan por una deficiencia neurológica de comienzo repentino. El accidente cerebral vascular (ACV) o evento vascular cerebral (EVC) se define por la deficiencia neurológica repentina atribuible a una causa vascular focal. Por tal razón la definición es clínica y para reforzar el diagnóstico se utilizan los resultados de varios estudios que incluyen a los de imagenología encefálica, las manifestaciones clínicas del accidente cerebral vascular son muy variables dada la anatomía tan compleja del encéfalo y sus vasos. La isquemia cerebral es causada por la reducción del flujo sanguíneo durante unos cuantos segundos. Cuando la irrigación se restablece en poco tiempo el tejido encefálico se recupera por completo y los síntomas son sólo transitorios: esta situación se denomina ataque isquémico transitorio (AIT). Los signos y síntomas del AIT duran de 5 a 15 min y por definición no deben exceder las 24 hrs. Cuando la irrigación se interrumpe durante un tiempo más prolongado el resultado es un Infarto Cerebral. Un evento vascular cerebral se diagnostica cuando los síntomas y signos neurológicos se prolongan durante más de 24 hrs.¹

La enfermedad cerebrovascular es la 3a. causa de muerte y la principal causa de discapacidad neurológica a largo plazo en países desarrollados. La mayoría de los infartos cerebrales son de origen isquémico y, otros tantos, son de origen cardioembólico o tienen su origen en pequeños vasos que son causados por el desarrollo de trombos de plaquetas y fibrina sobre una placa aterosclerótica. Estos mecanismos de enfermedad subyacente comparten importantes características con la enfermedad arterial coronaria (EAC) y la enfermedad arterial periférica (EAP) destacando la naturaleza sistémica de la aterotrombosis y el elevado riesgo que presentan los pacientes con infarto cerebral para eventos isquémicos en otros territorios vasculares. Ha sido estimado que más de 80% de los infartos cerebrales isquémicos podrían ser prevenidos con la aplicación de tratamientos actualmente disponibles para la hipertensión arterial, colesterol y terapias antitrombóticas. El infarto cerebral no está como el cáncer esperando por un descubrimiento científico;

los tratamientos preventivos para el infarto cerebral son bien comprendidos y ampliamente disponibles.

Los sobrevivientes de un infarto cerebral tienen un riesgo incrementado de sufrir recurrencia de infarto cerebral y otros eventos isquémicos. Dado el riesgo de eventos aterotrombóticos secundarios y mortalidad asociada, es sumamente importante que los pacientes que han sufrido un primer infarto cerebral se mantengan en un tratamiento a largo plazo.

La transición al cuidado primario después de la hospitalización debe ser manejada cuidadosamente para asegurar la continuidad del tratamiento, y una efectiva comunicación entre el neurólogo y el médico de atención primaria es esencial.

Otro importante aspecto del cuidado preventivo es la adherencia al tratamiento de los pacientes con infarto cerebral.²

La incidencia mundial de la enfermedad cerebral vascular es de 1.5 a cuatro casos por cada 1,000 habitantes y la Prevalencia es de 8-20 por cada 1,000 habitantes.³ En los Estados Unidos de América se registran 70,000 casos al año; en España se presentan 176 casos por cada 100,000 habitantes, mientras que en la Ciudad de México, la prevalencia es de 11.5%.⁴

Factores de riesgo común para infarto cerebral isquémico

Debido a que la aterotrombosis es un mecanismo subyacente común para la EAC, la EAP, y el infarto cerebral/ataque isquémico transitorio (AIT), no es de sorprender que exista un grado de riesgo común entre estas condiciones^{5,6} (*Cuadro 1*). Además la ocurrencia de un AIT ha sido identificada como un factor de riesgo para otros eventos isquémicos, como ha sido constatado por la alta incidencia (25%) de AIT recurrente, infarto cerebral, o muerte en el periodo de 90 días después de un AIT.⁷

Patofisiología del infarto cerebral

La aterosclerosis está caracterizada por la acumulación de lípidos, producto de desecho celular, calcio, y otras sustancias en el endotelio arterial. La formación de placas ocurre por la difusión pasiva de lípidos (Low-Density Lipoproteins, LDL) hacia el espacio subendotelial. A medida que los lípidos se acumulan las placas pueden volverse inestables cuan-

Cuadro 1. Factores de riesgo para enfermedad cerebral vascular.

Factores de riesgo	Etiopatogenia
Hipertensión arterial	Acelera aterogénesis y produce degeneración de capas musculares arteriales.
Diabetes Mellitus	Incrementa el riesgo de hipertensión secundaria y de trastornos autoinmunes.
Hiperlipidemia	Incrementa el riesgo de aterosclerosis carotídea y del polígono de Willis.
Enfermedad cardiovascular	Son el principal origen embolígeno, principalmente las estenosis mitrales, fibrilación auricular, miocardiopatía dilatada y la insuficiencia venosa profunda de miembros inferiores.
Tabaquismo	Acelera el proceso de aterogénesis y se ha observado un incremento en la agregación plaquetaria.
Alcohol	Cantidades mayores a 60 mg se han asociado a alteraciones de los mecanismos de coagulación.
Otros Factores	Traumatismos craneoencefálicos, Infecciones de sistema nervioso central, uso de anticonceptivos orales.

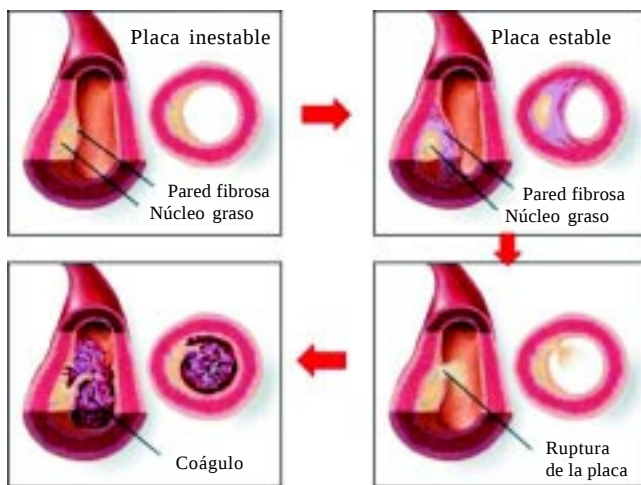


Figura 1. Cascada de eventos en la patofisiología del infarto cerebral.

do sus capas son adelgazadas, llevado a la ruptura de la placa. Cuando las placas ateroscleróticas se rompen, un trombo se forma, el cual puede interrumpir el flujo sanguíneo o fragmentarse y embolizar hacia otra parte del cuerpo. Evidencia reciente confirma el mecanismo de activación plaquetaria para la aterogénesis y el papel crucial de este proceso en la patogénesis del infarto cerebral aterotrombótico. La inflamación en las placas también juega un papel importante, y la proteína C-reactiva parece ser un factor de riesgo independiente para el infarto.^{8,9} Cuando la placa aterosclerótica es rota, las plaquetas se adhieren al endotelio dañado, se activan y agregan formando un trombo rico en plaquetas (Figura 1). Aunque las plaquetas juegan un papel en el evento oclusivo sobre una placa activada, el embolismo artero-arterial es más comúnmente el evento causante en el infarto cerebral, más que la oclusión local.

Tratamiento del accidente isquémico agudo

Una vez corroborado el diagnóstico clínico de accidente cerebrovascular es importante emprender una estrategia ordenada para la evaluación y el tratamiento iniciales (Figura 2). El objetivo primario es evitar o revertir el daño encefálico. Después de la estabilización inicial se realiza una CT craneal de urgencia, sin medio de contraste, para distinguir entre accidente isquémico y hemorrágico. Si bien no existen signos clínicos fiables para diferenciar entre una y otra modalidades, cuando el nivel de conciencia es deprimido y se acompaña de hipertensión arterial inicial es más probable que se trate de una hemorragia, en tanto que la deficiencia neurológica que remite sugiere isquemia. Los tratamientos destinados a revertir o reducir la magnitud del infarto hístico se dividen en cinco categorías:

1. Medidas médicas de sostén.
2. Trombolíticos.
3. Anticoagulantes.

4. Antiplaquetarios
5. Neuroprotección.

- **Medidas médicas de sostén.** Después de un infarto cerebral, el objetivo inmediato es mejorar la irrigación en la zona de la penumbra isquémica circundante. También es importante prevenir las complicaciones que son frecuentes en los individuos que deben permanecer en cama: infecciones (neumonía, vías urinarias y piel) y trombosis venosa profunda (TVP) con embolia pulmonar. Muchos médicos prescriben las medias elásticas neumáticas para evitar la TVP; al parecer, la heparina subcutánea también es inocua.
- **Trombólisis.** El riesgo de hemorragia intracraneal aumenta con el tamaño del accidente cerebrovascular, el tiempo que transcurre desde el comienzo de los síntomas y la dosis de activador tisular del plasminógeno recombinante (rtPA). Al parecer, la administración intravenosa de una dosis establecida de 0.9 mg/kg de peso dentro de las primeras 3 hrs después del episodio es bastante segura.
- **Antiplaquetarios.** El ácido acetilsalicílico (aspirina) es el único antiplaquetario que ha sido sometido a estudios prospectivos como tratamiento del accidente isquémico. En algunos estudios grandes y recientes como el International Stroke Trial (IST) y el Chinese Acute Stroke Trial (CAST), se observó que la administración de aspirina en las primeras 48 hrs después del accidente reducía muy poco el peligro de una recaída y el riesgo de mortalidad.

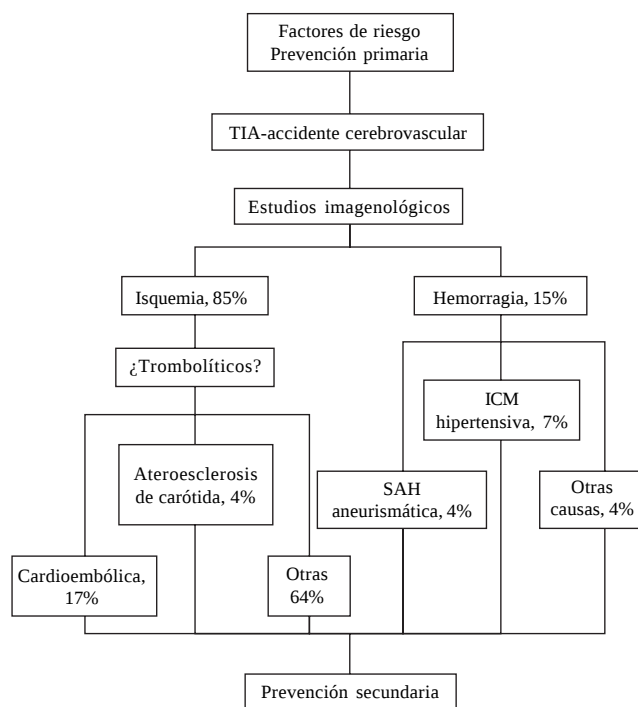


Figura 2. Algoritmo para el manejo del infarto cerebral.

- **Anticoagulantes.** No se ha definido la utilidad de los anticoagulantes en la isquemia cerebral aterotrombótica. En algunas investigaciones se han utilizado antiplaquetarios comparándolos con anticoagulantes durante las primeras 12 a 24 hrs del episodio inicial. En el U.S. Trial of Organon 10,172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), no se encontraron más beneficios con una heparina de bajo peso molecular que se encuentra en estudio con la aspirina. En IST se estudió la heparina subcutánea no fraccionada y se le comparó con aspirina. La heparina por vía subcutánea no ofreció más beneficios que la aspirina e incrementó los índices hemorrágicos.
- **Neuroprotección.** La neuroprotección consiste en aplicar un tratamiento que prolongue la tolerancia del encéfalo a la isquemia. Una estrategia neuroprotectora poderosa en las personas que se encuentran en paro cardíaco es la hipotermia, pero no ha sido estudiada debidamente en sujetos con accidente cerebrovascular. Se ha demostrado que los fármacos que bloquean las vías de los aminoácidos excitadores protegen a las neuronas y las células de la glia en los animales, pero a pesar de los estudios clínicos numerosos no se ha demostrado su utilidad en los humanos. No obstante, el interés por la neuroprotección persiste ante la posibilidad de contar con medicamentos inofensivos incluso administrados en el entorno prehospitalario o con trombolíticos.

Centros especializados en accidentes cerebrovasculares y su rehabilitación

La atención dentro de unidades integrales y especializadas en accidentes cerebrovasculares seguida de rehabilitación mejora los resultados neurológicos y reduce la mortalidad. El empleo de “rutas” clínicas y personal especializado en sujetos con este tipo de accidentes mejora la atención. Los grupos especializados que atienden a estos pacientes durante las 24 hrs son muy importantes para el tratamiento médico inmediato y la posible aplicación de trombolíticos.

La rehabilitación correcta del paciente que ha sufrido un accidente cerebrovascular comprende la aplicación temprana de fisioterapia, terapia ocupacional (ergoterapia) y terapia foniátrica. Es importante enseñar al enfermo y sus familiares todo lo referente a la deficiencia neurológica; la manera de evitar las complicaciones de la inmovilidad (como neumonía, DVT y embolia pulmonar, úlceras de decúbito y contracturas musculares) y brindar aliento y orientación para superar las deficiencias. Con la rehabilitación se intenta devolver al paciente a su hogar y optimizar su recuperación al aplicar un régimen seguro y progresivo que se adapte a cada enfermo. Además, se ha demostrado que la terapéutica de “sujeción” mejora la hemiparesia incluso varios años después del accidente, lo que indica que quizá la fisioterapia “recluta” vías nerviosas no utilizadas. Este hallazgo revela que el sistema nervioso del ser humano es más adaptable de lo que se pensaba, lo que constituye el punto de partida para

realizar una serie de investigaciones en busca de estrategias físicas y farmacológicas que mejoren la recuperación neurológica a largo plazo.

Prevención secundaria Principios generales

Actualmente existen métodos médicos y quirúrgicos numerosos, además de medidas para modificar el estilo de vida, con el fin de prevenir los accidentes cerebrovasculares. Algunos pueden aplicarse en grandes poblaciones puesto que son efectivos, baratos y su riesgo es mínimo. Otras medidas son caras y conllevan riesgos considerables, pero son útiles en determinados pacientes de alto riesgo. La valoración del perfil clínico de riesgo de un paciente ayuda a definir el tipo de tratamiento preventivo que se le puede ofrecer. Además de los factores de riesgo conocidos para el accidente isquémico, ciertas características clínicas contribuyen a incrementar el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular. El NASCET encontró que incluso en los pacientes con el mismo grado de estenosis carotídea (70 a 99%) nueve factores de riesgo elegidos de manera prospectiva pronosticaron el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular en el grupo de pacientes que recibió tratamiento médico. Este riesgo global fue mucho mayor en el grupo de alto riesgo (aquellos con más de seis factores de riesgo) que en el grupo de riesgo reducido aquellos con menos de seis factores de riesgo). Cerca de 39% de los pacientes del grupo de alto riesgo que recibieron tratamiento médico sufrió un accidente cerebrovascular ipsilateral en el plazo de dos años. La frecuencia en el grupo de riesgo reducido fue menos de la mitad, pero aún supuso 17%.

Factores de riesgo de aterosclerosis

Algunos de los factores comprobados o probables para sufrir un accidente isquémico, en gran medida por su relación con la aterosclerosis, son el envejecimiento; el antecedente familiar de un accidente trombotico; la diabetes mellitus; la hipertensión; el tabaquismo hipercolesterolemia, especialmente la concentración reducida de lipoproteína de alta densidad (HDL), la concentración elevada de lipoproteína de baja densidad (LDL) o ambas; y otros factores más. El riesgo de que repita el accidente cerebrovascular depende, en parte, de un accidente o AIT previo, según la causa. Varios trastornos cardíacos predisponen al accidente cerebrovascular, como la fibrilación auricular y el infarto reciente del miocardio. Los anticonceptivos orales aumentan el riesgo de padecer accidentes vasculares, al igual que algunos estados de hipercoagulación hereditarios o adquiridos. La hipertensión constituye uno de los factores de riesgo más significativos y, en términos generales, se debe combatir. El accidente cerebrovascular diagnosticado no impide el tratamiento destinado a lograr la normotensión. Asimismo, se han definido con toda claridad los beneficios del tratamiento antihipertensivo en los ancianos. Al parecer, la reducción de la presión arterial por debajo de las cifras que se consideran tradicionalmente como hipertensión mitiga todavía más el

riesgo de padecer un accidente cerebrovascular. Los informes apoyando el empleo de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los receptores de angiotensina son especialmente valiosos. Los resultados de algunas investigaciones han confirmado que las estatinas reducen el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular incluso en las personas sin LDL elevadas o HDL reducidas. Específicamente sobre la prevención de un segundo accidente cerebrovascular, los resultados en los individuos con factores de riesgo cardiovascular o dislipidemia son alentadores, puesto que se ha observado una reducción de 20 a 30% en el riesgo relativo de estos accidentes. Por lo tanto, es importante considerar la posibilidad de administrar alguna estatina en todo paciente con un accidente isquémico previo. Además, los fumadores deben suspender su hábito tabáquico.¹

Papel de las estatinas en la terapia a largo plazo para la prevención secundaria del infarto cerebral isquémico

Varias de las estrategias recomendadas para la prevención primaria del infarto isquémico también aplican para la prevención secundaria del infarto. El tratamiento de factores de riesgo como hipertensión, hiperlipidemia, fibrilación auricular y estenosis carotídea son importantes en la prevención secundaria del infarto cerebral.¹⁰⁻¹³ La gran mayoría de pacientes con infarto cerebral isquémico (ICI) previo o AIT se benefician con el uso de las estatinas. Amarencio y cols. condujeron el primer estudio para evaluar el papel del tratamiento con estatinas en la prevención secundaria del infarto cerebral. Este estudio incluyó sujetos sin historia previa de fibrilación auricular o enfermedad arterial coronaria que sufrieron desde un ICI o AIT uno a seis meses antes del ingreso al estudio. El tratamiento con atorvastatina 80 mg al día estuvo asociado con una significativa reducción del riesgo de 16% de infarto cerebral fatal o no fatal durante un periodo de cinco años de seguimiento.^{14,15} Aunque los efectos benéficos de las estatinas en la prevención secundaria estuvieron asociados con una reducción en las concentraciones plasmáticas de colesterol-LDL, las estatinas también tienen mecanismos no relacionados con el colesterol llamados efectos pleiotrópicos.^{16,17} Las estatinas actúan bloqueando la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa, lo que resulta en una reducción del mevalonato, un precursor del colesterol, pero también inhiben la síntesis de varios intermediarios isoprenoides en la vía metabólica del mevalonato que están involucrados en diversos procesos celulares incluyendo la proliferación, migración, expresión de citocinas y activación de factores nucleares, desencadenando la respuesta inflamatoria (Figura 3). Más aún, ha sido demostrado que las estatinas mejoran la función endotelial y reducen la respuesta inflamatoria, disminuyendo la proliferación y migración de células de músculo liso, la acumulación de colesterol en los macrófagos y expresión de metaloproteinasas. Estos efectos causan vasodilatación mejoría en la función endotelial, estabilización de la placa de ateroma y efec-

tos antitrombóticos y antiinflamatorios que pueden llevar a la prevención del infarto cerebral y de otros eventos vasculares.^{18,19}

Además de su acción en prevención primaria y secundaria, hay evidencia incrementada que sugiere que las estatinas pueden jugar un papel importante en neuroprotección durante la fase aguda de un infarto cerebral isquémico.²⁰ En modelos animales de infarto, la administración de estatinas incrementa la expresión endotelial de la sintasa de óxido nítrico, la cual ejerce efectos antitrombóticos, vasodiladores y antiinflamatorios, y reducen el daño neuronal por radicales libres al disminuir la producción de citocinas inflamatorias y peroxidación lipídica (Figura 4). Por otro lado,

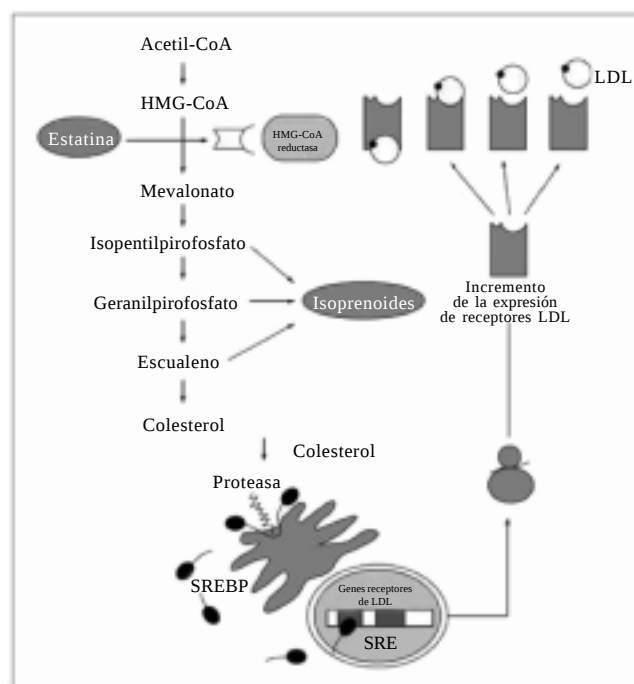


Figura 3. Mecanismo de acción principal de las estatinas.

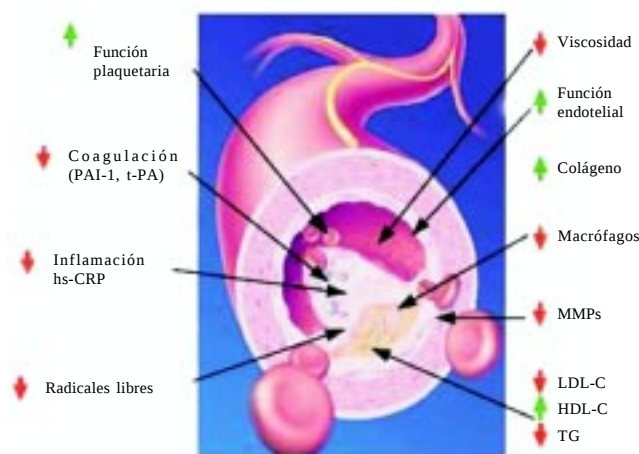


Figura 4. Efectos pleiotrópicos de las estatinas.

las estatinas reducen los efectos citotóxicos del glutamato a través de la reducción de la activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) además de la neuroprotección, las estatinas también ejercen una protección vascular durante la fase aguda del infarto.²¹

Más allá de la fase aguda, los efectos pleiotrópicos de las estatinas pueden ser extendidos al campo de la neuroreparación después del infarto isquémico. Se ha visto en modelos animales de isquemia cerebral que las estatinas incrementan la angiogénesis, la proliferación de células endógenas y la formación de nuevas sinapsis. Esta plasticidad está relacionada con la liberación de varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento vascular endotelial, y el factor neurotrófico derivado del cerebro.²²

Efectos adversos de las estatinas

Hepatotoxicidad

Los estudios de vigilancia post-comercialización revelan una elevación en las transaminasas hepáticas a valores mayores de tres veces el límite superior normal, con una incidencia tan grande como 1%. La incidencia parece estar relacionada con la dosis. Sin embargo, en el 2003, los resultados de un estudio en el cual dosis de 10 a 40 mg de simvastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, pravastatina, fueron usados, la incidencia de elevación de las transaminasas hepáticas fue de 1 a 3% en los grupos que recibieron tratamiento con estos medicamentos y de 1.1% en los pacientes que recibieron placebo. No ocurrieron casos de falla hepática en este estudio. Sin embargo, si se han reportado casos de falla hepática por el tratamiento con estatinas. Por este motivo es razonable medir la alanina aminotransferasa (ALT) al inicio del tratamiento y después cuando esté clínicamente indicado. Los pacientes que toman dosis de 80 mg deberían medir sus niveles plasmáticos de ALT después de tres meses de tratamiento. Si los valores de ALT son normales, no es necesario repetir la medición sino hasta que esté clínicamente indicado.²³

Miopatía

El principal efecto adverso de significado clínico asociado con el uso de estatinas es la miopatía. En el ensayo clínico mencionado con anterioridad, la rabdomiólisis ocurrió en ocho pacientes que estaban tomando la medicación contra cinco pacientes que tomaron placebo. Entre los pacientes que tomaban la medicación 0.17% tuvo los valores de creatinina (CK) excediendo 10 veces el límite superior normal, el valor comúnmente usado para definir la rabdomiólisis inducida por estatinas; entre los pacientes tratados con placebo la incidencia fue de 0.13%. Sólo 13 de los 55 pacientes que recibieron estatinas y cuatro de los 43 que recibieron placebo que tuvieron elevaciones de la CK de más de 10 veces el límite superior normal reportaron algún síntoma muscular. La incidencia de miopatía es muy baja (aproximadamente 0.01%), pero el riesgo de miopatía y rabdomiólisis se incrementa en proporción directa con las concentracio-

nes plasmáticas de la estatina. Consecuentemente los factores que inhiben el metabolismo de las estatinas están asociados con riesgo incrementado de miopatía. El síndrome de miopatía está caracterizado por mialgias intensas similares a las mialgias relacionadas con el resfriado, primero en los brazos y muslos y luego en el cuerpo entero acompañado de debilidad y fatiga. Los síntomas progresan mientras el paciente continúa tomando las estatinas. Mioglobulinuria, falla renal y muerte también han sido reportados.²³

Pancreatitis

Varios reportes anecdóticos han sugerido la posibilidad de que la terapia con estatinas pueda causar pancreatitis aguda. Estos reportes mostraron que la pancreatitis puede ocurrir tanto a dosis altas como a dosis bajas, con 12 casos reportados que desarrollaron pancreatitis con menos de la dosis equivalente de 20 mg diarios de simvastatina. La pancreatitis inducida por estatinas puede ocurrir en cualquier momento pero parece ser muy poco común en el inicio del tratamiento y es más común que ocurra después de varios meses de terapia. No parece haber un efecto acumulativo con la dosis y la edad incrementada no parece ser un factor principal de susceptibilidad.²⁴ En otro estudio realizado con la finalidad de examinar si las estatinas estaban asociadas con riesgo de presentar pancreatitis aguda se encontró evidencia en contra de que las estatinas tengan un efecto causal en el riesgo de presentar pancreatitis aguda, he incluso podrían tener un ligero factor protector.²⁵

¿Qué es una revisión sistemática?

Las revisiones sistemáticas son el reemplazo de las revisiones narrativas utilizadas como una manera de resumir la evidencia de una investigación. Intentan brindar el mismo nivel evidencia que al revisar evidencia misma de una investigación y por ello deberán utilizarse para producir la evidencia en una investigación.

Las revisiones sistemáticas de alta calidad tienen el cuidado suficiente para encontrar todos los estudios, publicados y no publicados que tengan relevancia, evalúan cada uno, sintetizan los hallazgos en forma individual de cada estudio en forma objetiva y presentan un resumen imparcial y balanceado sobre los hallazgos, tomando en consideración cualquier defecto en la evidencia. Muchas revisiones sistemáticas de alta calidad se encuentran disponibles tanto en revistas como en formato electrónico, por ejemplo, la librería Cochrane. No todas las revisiones sistemáticas publicadas se han producido bajo cuidado meticuloso, por tanto, los hallazgos algunas veces son equivocados. El cuestionar los reportes publicados con una serie de preguntas puede descubrir las deficiencias.

La necesidad de revisiones

La explosión en las publicaciones biomédicas en la última parte del siglo XX (tal vez 20,000 revistas y hasta 2 millones de artículos por año) hace que mantenerse actualizado con la

mejor información sea un reto imposible. Por otra parte, tanto los clínicos como los administradores en salud y los terapeutas requieren de un amplio rango de información, esto es, que necesitan información de buena calidad sobre la efectividad de un gran número de intervenciones terapéuticas y no solamente de una o dos.

Aún en una misma área, no es inusual para el número de ensayos publicados, realizarse en docenas y hasta centenares; además, muchos de estos estudios darán resultados poco claros, confusos o contradictorios. Vistos en forma individual, cada ensayo puede ofrecer poca evidencia sobre efectividad, la esperanza es que, al ser tomados en forma conjunta, pueda surgir una imagen más clara (y consistente).

Fallas en las revisiones tradicionales

Las revisiones siempre han formado parte de la literatura médica. Los Editores expertos, líderes en la materia, han buscado clasificar el conocimiento existente y publicar estos resúmenes. Frecuentemente estas revisiones han sido sobre evaluaciones de la efectividad (o de algún otro aspecto) de las intervenciones terapéuticas. Desafortunadamente, algunas veces estos intentos en sintetizar no han sido tan estrictos como debería esperarse. Un problema evidente es que, tradicionalmente, es poco frecuente que los revisores inicien con una mentalidad abierta a las recomendaciones surgidas, de hecho, aquellos que están involucrados en desarrollar una revisión, la iniciaron (o fueron comisionados para) precisamente por el acúmulo de su experiencia y sus opiniones profesionales. Sin embargo, si se tienen fuertes creencias previas, será difícil realizar una revisión objetiva, y lo que es peor, el revisor puede simplemente buscar información que respalde sus creencias personales, citando estudios en forma selectiva; aún si el revisor comienza con una mente abierta, las revisiones narrativas tradicionales raramente son explícitas acerca de cómo se seleccionaron, revisaron e integraron los estudios. Por ello, el lector es en general incapaz de evaluar la posibilidad de contener creencias personales del autor u otras desviaciones que nublen el proceso de revisión. Por todo esto, las revisiones narrativas fueron y son dispersas e influyentes.

La falta de rigor en la creación de revisiones paso desapercibida por un largo periodo, hasta finales de los ochentas, cuando muchos comentaristas expusieron las inconsistencias en el proceso y las consecuentes vías de recomendaciones. Otro de los problemas era el hecho de que faltaran efectos importantes, cada revisor llegaba a conclusiones diferentes, aun partiendo de la misma base de investigación, y frecuentemente los hallazgos reportados tenían más que ver con la especialidad del revisor que con la evidencia subyacente.

Lo inadecuado de las revisiones tradicionales y la necesidad de un enfoque sistemático y estricto fueron enfatizados en 1992 con la publicación de dos artículos importantes. En ellos, Elliot Animan, Joseph Lau y cols. reportaron dos hallazgos devastadores:

- Que si los estudios originales del efecto de los anti-coagulantes después de un ataque cardiaco hubieran sido revisados en forma sistemática, los beneficios de la terapia anticoagulante hubieran sido aparentes desde mediados de los años setentas.
- Antam y Lau mostraron que los libros de texto y las revisiones narrativas eran lamentablemente inadecuados para resumir los conocimientos actualizados. Estas revisiones tanto omitían menciones sobre terapias efectivas como sugerían tratamientos que debían ser parte solamente de proyectos de investigación, cuando de hecho, la evidencia de ello (si es que había sido clasificada) era incontrovertible.

Estos artículos mostraron que podía obtenerse mayor conocimiento si se clasificaban todas las investigaciones existentes, pero que los métodos tradicionales, no eran adecuados para obtener estos conocimientos; lo que se requería era mantener el mismo rigor en las investigaciones secundarias (aquellas donde el objeto de estudio son otros estudios de investigación) que era esperado mantener en la investigación primaria (estudios clínicos originales).

Cuándo se requieren las revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas son necesarias siempre que exista una pregunta terapéutica, múltiples estudios primarios (tal vez con hallazgos disparatados) e incertidumbre sustancial, por ejemplo, ha surgido nueva literatura comparando la acción antitrombótica de las heparinas de bajo peso molecular en comparación con las heparinas no fraccionadas que sugiere que probablemente exista algún beneficio en utilizar los nuevos medicamentos; sin embargo, una revisión narrativa reciente enumera algunas preguntas terapéuticas aun sin respuesta que suena como una advertencia importante: no todas las heparinas de bajo peso molecular son iguales, aquí hay entonces un área en donde la revisión sistemática puede ayudar a clarificar estos temas; sin embargo, preparar una revisión no es un ejercicio trivial.

El proceso de una Revisión Sistemática

La necesidad de producir una revisión sistemática en forma estricta ha llevado a desarrollar un proceso formal para la conducción de una revisión, el entendimiento del abordaje y los intentos por minimizar las desviaciones pueden ayudar durante la valoración de revisiones publicadas.

En resumen, el desarrollo de una revisión sistemática requiere de los siguientes pasos:

1. **Definir una pregunta terapéutica adecuada.** Esto requiere de enunciar en forma clara la intervención de interés, los grupos relevantes de pacientes (y algunas veces las indicaciones de cuándo se debe administrar la intervención) y los resultados apropiados; estos detalles son utilizados para seleccionar los estudios a incluir en la revisión.
2. **Buscando en la literatura.** Deberá realizarse una búsqueda cuidadosa, tanto de la literatura publicada como de la

no publicada, para obtener todos los reportes de estudios clínicos relacionados con esta intervención (en los pacientes adecuados, que reporten los resultados completos, etc.). Para una evaluación objetiva, esta búsqueda deberá cubrir toda la literatura (no sólo MEDLINE, en donde habitualmente encontramos menos de la mitad de los estudios clínicos), incluyendo fuentes en idiomas diferentes al inglés y estudios reportados solamente en conferencias, reportes de compañías o aquellos que no fueron reportados y fueron enterrados en un archivo en donde también podemos buscarlos, el objetivo es disminuir el sesgo de la sobrepubicación, pues un estudio que reporta efectos positivos tiene mayores probabilidades de ser publicado en una buena revista de habla inglesa que los estudios que reporten no encontrar ningún efecto; por ello, una revisión que incluya solamente las revistas más prestigiadas tiende a dar un punto de vista sobre estimado de la efectividad de una terapia.

3. **Evaluando los estudios.** Una vez que se han identificado todos los reportes de estudios posibles, cada estudio necesita ser evaluado para saber si puede ser elegido para su inclusión, la calidad del estudio y el reporte de los resultados. Idealmente, debe involucrarse a dos revisores independientes para esta evaluación.
4. **Combinando los resultados.** Los hallazgos de los estudios individuales deben ahora ser agregados para producir una “línea de base” sobre la efectividad de la intervención. Algunas veces esta agregación es cualitativa, pero más frecuentemente, es una evaluación cuantitativa mediante el uso de una técnica llamada meta-análisis (vea qué es un meta-análisis en esta serie de artículos).
5. **Poniendo los hallazgos en contexto.** Los hallazgos de esta agregación por medio de la selección objetiva de los estudios deberán ahora ser discutidos para ponerlos en el mismo contexto. Esto permitirá tratar temas como la calidad y la heterogeneidad de los estudios incluidos, el probable impacto de los sesgos y la probabilidad y aplicabilidad de los hallazgos. De esta manera evitamos que el juicio y los hallazgos sean obviados por el rigor de las revisiones sistemáticas, solamente se reducen a impacto y se hacen más explícitas.

Un comentario precautorio es pertinente, pues realizar una revisión sistemática rigurosa está lejos de ser fácil, requiere de

búsquedas laboriosas y meticulosas y de considerable atención a los detalles metodológicos antes de realmente merecer el título de “sistemática”. Existen tanto guías claras sobre el proceso para desarrollar una revisión sistemática, como cursos como el de Oxford y otros centros de excelencia.

Desventajas de las revisiones sistemáticas

Las revisiones sistemáticas aparecen en la parte más alta de la “jerarquía de evidencias” (*Cuadro 2*), esto refleja el hecho de que cuando se conducen en forma correcta, deben darnos el mejor estimador posible de un efecto verdadero. Como se comentó anteriormente, esta confiabilidad puede no estar garantizada algunas veces y por ello deberán tomarse medidas precautorias antes de aceptar la veracidad de cualquier revisión sistemática.

Pueden surgir numerosos problemas

Primero, como cualquier artículo de investigación, una revisión sistemática puede estar realizada en forma incorrecta.

La inclusión inapropiada de estudios que difieran en términos de la intervención utilizada o los pacientes incluidos, puede llevar a ahogar algunos de los efectos importantes, por ejemplo, los efectos observados en algunos subgrupos pueden ser enmascarados por una falta de efecto (o de los efectos contrarios) en otros subgrupos.

Los hallazgos de las revisiones sistemáticas no siempre están en armonía con los hallazgos de estudios clínicos a gran escala individuales; por ello los hallazgos de las revisiones sistemáticas necesitan ser sopesados contra evidencia que se contraponga proveniente de otras fuentes. Idealmente, una actualización de la revisión será suficiente para lidiar con esas anomalías.²⁶

Justificación

1. No hay estudios recientes que evalúen la efectividad clínica de las estatinas de manera individual en la prevención secundaria del infarto cerebral isquémico desde el punto de vista costo-beneficio.
2. Los tratamientos con estatinas en la prevención secundaria del infarto cerebral son prolongados y costosos, lo que causa un gran impacto en la economía tanto de las instituciones, como de los pacientes mismos.
3. En México, gran parte del gasto en salud proviene del denominado “gasto de bolsillo”.

Cuadro 2. Niveles de evidencia de los estudios clínicos.

Niveles de evidencia	
I-1	Revisión sistemática de varios ensayos clínicos aleatorizados doble ciego.
I-2	Uno o más ensayos clínicos grandes, aleatorizados, doble ciegos.
II-1	Uno o más estudios de cohorte bien conducidos.
II-2	Uno o más estudios de casos y controles bien conducidos.
II-3	Un experimento dramático no controlado.
III	Revisión realizada por un comité de expertos en peer review y opiniones expertas.
IV	Experiencias personales.

4. El evento vascular cerebral (EVC) representa un importante costo en materia de salud.

Se ha documentado que la mayoría de los infartos cerebrales son de origen isquémico o cardioembólico y que pudieran haber sido prevenidos con la prescripción de medicamentos que disminuyen el colesterol circulante. Ha sido reportado que las estatinas previenen y evitan significativamente el infarto cerebral, ya que su mecanismo de acción consiste en una reducción de precursores del colesterol, estabilizan las placas de ateroma y previenen los efectos trombóticos e inflamatorios y por ende el infarto cerebral.^{27,28}

Estos medicamentos son efectivos cuando el tratamiento se utiliza por un tiempo prolongado en forma consecutiva. Algunos pacientes que han suspendido el tratamiento por diversos factores han presentado eventos isquémicos o aterotrombóticos recurrentes.²⁹⁻³¹

Con esta revisión sistemática se pretende conocer si, ¿Existe una estatina que tenga efectividad clínica en la prevención secundaria del infarto cerebral y que implique un menor costo para los pacientes en el tratamiento a largo plazo?

Objetivos

Comparar la efectividad clínica y el costo-beneficio entre atorvastatina, pravastatina y simvastatina en la prevención secundaria del Infarto Cerebral.

Dar a los clínicos una herramienta para la toma de decisiones en la prescripción de estatinas en la prevención secundaria del infarto cerebral.

Encontrar evidencia científica que permita observar la efectividad clínica de cada estatina en forma individual.

Hipótesis

El análisis del costo-beneficio de las tres principales estatinas empleadas en la práctica médica en México determinará cuál estatina es superior con respecto a las demás, en relación con la prevención secundaria del infarto cerebral y con menor costo para el paciente.

Metodología

Las revisiones sistemáticas se basan en el método científico y tratan de responder a una pregunta clínica específica. La revisión que llevamos a cabo se basó en la metodología de la Colaboración Cochrane.³²

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados, con o sin ciego, donde se administraron estatinas como prevención secundaria en el infarto cerebral.

Los participantes fueron pacientes adultos con antecedente de presentar infarto cerebral o ataque isquémico transitorio, donde se administró atorvastatina o simvastatina o pravastatina como prevención secundaria, y se compararon entre sí o contra placebo o sin tratamiento farmacológico, publicados entre el 1 de enero del 2004 al 31 de diciembre del

2008, en idioma inglés o español, ya que son los idiomas dominados por los investigadores, y que estuvieran disponibles en texto completo.

Se excluyó toda aquella literatura que fuera revisiones, cartas, reportes de casos, meta-análisis u otra, asimismo que haya sido publicada antes del 1 de enero del 2004, estudios que no reportaran los resultados de manera completa, los que no estuvieran disponibles en texto completo y en otros idiomas distintos al inglés o español.

Para entender la metodología que se sigue al llevar a cabo una revisión sistemática, fue consultado el Manual para Revisores Cochrane de la Colaboración Cochrane Iberoamericana.

La estrategia de búsqueda se realizó diariamente en forma independiente por cada uno de los integrantes (revisores) del equipo desde el 1 de enero al 31 de marzo del 2009, para identificar ensayos que hayan sido recientemente agregados a las bases de datos e identificar artículos no detectados en búsquedas anteriores.

De igual manera, la aplicación de los criterios de inclusión (tipo de estudio, tipo de intervención, tipo de participantes), la recolección de datos, el análisis de resultados de la búsqueda y la evaluación de la calidad metodológica, para cada ensayo, se realizaron de forma independiente.

Este proceso se llevó a cabo en las siguientes etapas:

- **Selección del tema de estudio.** La evidencia sugiere que las estatinas son eficaces para prevenir la recurrencia de un infarto cerebral subsecuente en pacientes que han presentado un ataque isquémico transitorio o infarto cerebral.
- **Desarrollo de la Estrategia de Búsqueda y Realización de la búsqueda.** Para las tres bases de datos consultadas en esta revisión (MEDLINE, The Cochrane Central Register of Controlled Trials, LILACS) se contó con acceso gratuito a través del sistema de internet de la Escuela Médico Militar. Los motores de búsqueda empleados en esta revisión fueron PubMed y OVID. La búsqueda se llevó a cabo por los dos integrantes del equipo, en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero al 31 de marzo del 2009 y los resultados que se obtuvieron se muestran en el *cuadro 2 (Anexo 2)*.
- **Análisis de resultados de la búsqueda.** Se analizaron de manera independiente los 64 estudios obtenidos en la búsqueda con base al título y al *abstract*.

Los criterios de selección en esta etapa fueron:

- a) Tipo de estudio; (verificar que efectivamente fueran descritos como ensayos clínicos controlados aleatorizados con o sin ciego).
- b) Tipo de intervención (la administración de atorvastatina, simvastatina o pravastatina, y la existencia de un grupo control).
- c) Medida de resultado evaluada (recurrencia de Infarto Cerebral).

- **Obtención de artículos en texto completo e inclusión definitiva.** De los 22 artículos seleccionados en la etapa anterior, se lograron obtener en texto completo un total de 15 artículos y ocho de ellos no fue posible conseguirlos, por lo que fueron descartados para continuar en la revisión.
- **Evaluación de la Calidad Metodológica de los ensayos incluidos.** Para evaluar la calidad de los cinco artículos que fueron incluidos en la revisión, se utilizó la Declaración CONSORT (por sus siglas en inglés *Consolidated Standards of Reporting Trials*, [Normas Consolidadas para las publicaciones de ensayos clínicos]) revisada, la cual comprende una lista de comprobación de 22 puntos que conciernen al contenido del Título, Resumen, Introducción, Métodos, Resultados y Comentarios, así como un diagrama de flujo para comunicar un Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado (ECCA) (*Cuadro 3*). La evidencia empírica indica que el no incluir dicha información está asociado con estimaciones sesgadas del efecto del tratamiento, o porque la información es esencial para juzgar la validez o la importancia de los hallazgos.³² En el *anexo 3* se puede observar la lista de comprobación de esta revisión CONSORT.
- **Obtención de los datos para Análisis Estadístico.** De los ECCA que cumplieron los criterios de CONSORT para evaluar su calidad metodológica, se seleccionaron aquellos que tuvieran datos comparables y buena calidad para poder extraer de ellos los datos sociodemográficos o características de base de la población. Las intervenciones encontradas en cada estudio se presentan en el *cuadro 4*.
- **Análisis estadístico.** Para calcular la efectividad del tratamiento se obtuvo la efectividad proporcional del tratamiento, estimada a partir de la reducción del riesgo relativo (RRR), en aquellos estudios que contaban con los datos para hacerlo, calculado al sustraer el riesgo en el grupo de tratamiento (la proporción de individuos que experimentaron un evento durante el seguimiento) del riesgo en el grupo control, dividiendo la diferencia entre el riesgo en los controles, y multiplicándolo por 100. La RRR fue expresada como un porcentaje con un intervalo de confianza de 95%. La efectividad absoluta fue estimada de la reducción del riesgo absoluto (RRA), calculado al sustraer el riesgo en el grupo de tratamiento del riesgo en el grupo control. Para la estimación del costo-beneficio, se consultaron los precios de venta al público de las tres estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina), en las principales farmacias de la Ciudad de México, que fueron expresados en pesos mexicanos y se calculó el costo promedio de cada medicamento y con este costo se calculó el importe del tratamiento completo por el tiempo mínimo recomendado de tratamiento. Esto no incluye los costos de las visitas al

médico, pruebas de laboratorio o gabinete, ni los efectos adversos.

Resultados

De acuerdo con el análisis de la calidad metodológica CONSORT, se obtuvieron cinco estudios, de los cuales se obtuvieron los datos sociodemográficos de la población (*Cuadro 5*).

Las poblaciones de cada uno de los estudios fueron heterogéneas, por lo que hace de nuestra población de estudio una gran población general. La media de edad se encuentra en todos por arriba de los 60 años, lo que nos hace pensar la aplicabilidad a la población adulta y también la mayor frecuencia de presentación del infarto cerebral en la población adulta. El sexo masculino se mantiene como el predominante, lo que de acuerdo con la literatura nos confirma la mayor prevalencia del evento en los hombres. El tabaquismo fue un factor de riesgo presente en todos los estudios, incluso algunos con una frecuencia de presentación de 100%, lo que posiciona a éste como uno de los factores de riesgo predominantes en nuestra población. La presión arterial elevada confirma a este dato como uno de los factores de riesgo siempre involucrados en la presentación de infarto cerebral y más específicamente es de hacer notar la característica elevación de la presión arterial sistólica, más que de la diastólica. Ello, junto con la diabetes mellitus, características ambas del síndrome metabólico, hacen de este síndrome un importante objetivo de la terapia en la prevención secundaria, como bien se hizo notar en la sección de antecedentes. Por último, la presencia de dislipidemia/ hipercolesterolemia en todas las poblaciones, nos habla de la importancia del tratamiento con estatinas en la prevención secundaria del infarto cerebral, objetivo clave en la reducción del riesgo de presentar un nuevo evento.

Se calculó la RRR para cada una de las estatinas en los diferentes estudios siendo los siguientes:

Para el estudio “Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial”, en el cual, la estatina que se administró fue la simvastatina en dosis de 40 mg/día la primera semana, seguidos de una dosis de 20 mg hasta completar 90 días de tratamiento, se obtuvo una RRR de 3.5%.

En el caso del estudio “Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FAS-TER): a randomized controlled pilot trial”, en el que se administró a un grupo de tratamiento 40 mg de simvastatina/día por 90 días y a otro grupo de tratamiento, simvastatina en dosis de 40 mg/día junto con 300 mg/día de clopidogrel seguidos de 75 mg/día hasta completar 90 días de tratamiento, se obtuvo una RRR de 4.28%.

En el estudio “Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease and other high-risk conditions”, en el que se administró 40 mg de simvastatina al día durante 2 años de seguimiento, se obtuvo una RRR de 25% de presentar un nuevo evento.

Cuadro 3. Lista de comprobación de puntos a incluir cuando se evalúa un Ensayo Aleatorizado.

Sección y tema	Punto	Descriptor
Título y resumen	1	Cómo se asignan los participantes a las intervenciones (por ejemplo: asignación al azar; aleatorizada; o aleatoriamente asignada).
Introducción	2	Antecedentes científicos, explicación y razonamiento.
Antecedentes		
Métodos	3	Criterios de elección de los participantes así como los dispositivos, servicios donde los datos fueron recolectados.
Participantes		
Intervenciones	4	Precisar detalles de las intervenciones para cada grupo, y también precisar cuándo y cómo fueron realmente administradas.
Objetivos	5	Especificar los objetivos y la hipótesis.
Resultados	6	Definir claramente las medidas primarias y secundarias de los resultados y, cuando sea aplicable, cualquier método utilizado para incrementar la calidad de las mediciones (por ejemplo: múltiples observaciones, entrenamiento previo de los observadores o asesorías).
Tamaño de la muestra	7	Cómo fue determinado el tamaño de la muestra y cuándo sea aplicable, la explicación de cualquier análisis intermedio y las reglas de finalización.
Aleatorización		
Generación de la secuencia	8	Método usado para generar la secuencia aleatoria de asignación, incluyendo detalles de cualquier restricción (por ejemplo: bloques o estratificación).
Distribución a ciegas	9	Método usado para implementar la secuencia aleatoria de asignación (por ejemplo: contenedores numerados o guía telefónica central), clarificando si la secuencia fue ocupada hasta que las intervenciones fueron asignadas.
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación, quién enroló a los participantes y quién asignó a los participantes a sus grupos.
Ciego (enmascaramiento)	11	Si los participantes, los que administraron la intervención, y los que evaluaron los resultados fueron ciegos a la asignación de grupos. De haber sido así, cómo se evaluó el éxito del proceso de cegado (enmascaramiento).
Métodos estadísticos	12	Métodos estadísticos utilizados para comparar los grupos en sus resultados primarios; métodos de análisis adicional, tales como análisis de subgrupos o análisis ajustados.
Resultados	13	Flujo de participantes a través de cada estadio (el uso de diagrama es fuertemente recomendado). Específicamente para cada grupo informar el número de participantes asignados aleatoriamente, recibiendo el tratamiento pretendido, completando el protocolo de estudio y analizado para los resultados primarios. Describir las desviaciones del protocolo de estudio diseñado junto con las razones.
Flujo de participantes		
Reclutamiento	14	Fechas definiendo los periodos de reclutamiento y seguimiento.
Datos basales	15	Datos demográficos de base y características clínicas de cada grupo.
Números analizados	16	Número de participantes (denominador) en cada grupo incluido en cada análisis y si el análisis fue por "intención de tratar". Establecer los resultados en números absolutos cuando sea factible (por ejemplo 10/20; no 50%).
Resultados y estimación	17	Para cada resultado primario y secundario, un resumen de resultados de cada grupo, y el efecto estimado de la muestra y su precisión (por ejemplo: intervalo de confianza de 95%).
Análisis auxiliar	18	Agregar multiplicidad informando cualquier otro análisis realizado, incluyendo análisis de subgrupos y análisis ajustados, incluyendo aquellos preespecificados y aquellos exploratorios.
Eventos adversos	19	Todos los efectos adversos importantes o efectos colaterales en cada grupo de intervención.
Comentarios		
Interpretación	20	Interpretación de los resultados tomando en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes de sesgo potencial o de imprecisión, y peligros asociados con la multiplicidad de análisis y resultados.
Generalizabilidad	21	Generalizabilidad (validez externa) de los hallazgos del estudio.
Evidencia global	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual.

Tomado de Moher D, et al. La Declaración CONSORT: recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. Traducción al idioma español por: Almanza-Muñoz J, De Roux-Reyes S. Rev Sanid Milit Mex 2002; 56(1) Ene.-Feb: 23-28.

En el siguiente ensayo analizado, "High Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack, Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial", se administró una dosis de 80 mg de atorvastatina al día durante un periodo de seguimiento de cinco años, se obtuvo una RRA de presentar un nuevo evento del 2.2%.

Por último, el ensayo "Lack of Effect of Pravastatin on Cerebral Blood Flow or Parenchymal Volume Loss in Elderly at Risk for Vascular Disease, no se reportan los campos necesarios para la obtención del RRR.

Se consultó en cuatro diferentes farmacias de la Ciudad de México, el precio unitario de las tres estatinas de nuestro estudio, en distintas presentaciones y marcas. Se calculó el costo del tratamiento a seis meses, para cada una de las presentaciones y marcas de las estatinas, de acuerdo con las dosis estándar administradas en los distintos ensayos clínicos para la prevención secundaria del infarto cerebral (*Cuadro 6*).

Posteriormente, se obtuvo el costo promedio del tratamiento con cada una de las estatinas, a seis meses, de acuer-

Cuadro 4. Tipos de intervención y sus complicaciones en los diferentes ensayos.

Intervenciones	Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial.	Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized Controlled pilot trial	Effects or cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions.	High Dose Atorvastatin after stroke of Transient Ischemic attack; the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial	Lack of effect of pravastatin on cerebral blood flow or parenchymal volume loss in elderly at risk for vascular disease.	Totales
Dosis	40 mg/7d+20 mg/90 días	40 mg/d/90 días	placebo/4semanas+ 40 mg/d/4-6 semanas+ 40 mg/d/5 años	80 mg/día/5 años	40 mg/d/90 días	
Simvastatina	n = 30	n = 199	n = 3,280			n = 3,509
Atorvastatina				n = 2,365		n = 2,365
Pravastatina					n = 193	n = 193
Placebo	n = 30	n = 95	n = 3,280	n = 2,366	n = 198	n = 5,969
						n = 12,036
Complicaciones	Sangrado en seis casos tres en el grupo de simvastatina y tres en el placebo, el grupo de simvastatina tuvo mayor proporción de infecciones, se reportaron dos pacientes con elevación de transaminasas uno con simvastatina	Dolor muscular, miositis, rabdiomiólisis disfunción hepática y falla renal	Nueve pacientes con polineuropatía idiopática, 18 pacientes con problemas de nervios craneales	Hubo cinco casos de rabdiomiólisis dos en el grupo de atorvastatina y tres en grupo placebo. La elevación persistente de la alanina o aspartato aminotransferasa fue más frecuente en el grupo de atorvastatina, no hubo casos de falla hepática	No reporta complicaciones	

do con las dosis de cada uno de los ensayos clínicos, y se obtuvo que: el costo promedio del tratamiento con pravastatina fue de \$9,349.66, en el caso de simvastatina, el costo promedio fue de \$11,922.33 y al referirnos a la atorvastatina, el costo promedio del tratamiento fue de \$17,308.16.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos al calcular la RRR, para cada uno de los estudios podemos afirmar que la estatina que se mostró como la que aportaba una mayor RRR y, por lo tanto, como la de mayor efectividad clínica fue la atorvastatina en dosis de 80 mg; sin embargo, fue con esa terapéutica con la que se presentó una mayor incidencia de efectos adversos, así como también fue la estatina que tuvo el mayor costo promedio de tratamiento a seis meses.

El tratamiento con pravastatina resultó ser el de menor costo promedio a seis meses; sin embargo, no podemos afirmar que sea la más efectiva, ya que no se pudo calcular la RRR o RRA.

Al referirnos al tratamiento con simvastatina, y comparar su efectividad clínica con la de atorvastatina, y tomando en consideración el costo a seis meses, resultó ser más económica que la atorvastatina, pero no fue tan efectiva como esta última.

Conclusiones

Los resultados obtenidos del cálculo promedio del tratamiento, nos permiten ver que las estatinas en la prevención secundaria del infarto cerebral, son una terapéutica de considerable costo económico, y más aún si tomamos en cuenta que es necesario el tratamiento a largo plazo (mínimo de tres a seis meses) y una adecuada adherencia a éste, lo que puede resultar difícil en nuestro país si se considera el hecho de que 50% del gasto en salud de los mexicanos, proviene del denominado “gasto de bolsillo”, que es lo que gasta una persona en salud porque el sistema de salud no le resuelve su problema, y se va modificando poco a poco.

Es importante tomar en consideración la RRA de la atorvastatina, comparada con la RRR de la simvastatina, lo que la posiciona como la estatina de mayor efectividad clínica en nuestro estudio.

De igual modo, cabe destacar la efectividad de la simvastatina, en relación con su precio, si bien ésta no llega a ser tan efectiva como la atorvastatina.

La presente revisión sistemática ofrece a los prestadores de los servicios de salud, y a las instituciones, una herramienta para la toma de decisiones en la prescripción de estos medicamentos, quedando como siempre, a juicio del clínico, la elección de determinada estatina, con base en las características y condiciones individuales de cada paciente.

Cuadro 5. Características sociodemográficas o de base de los estudios.

Características	Simvastatin in the acute phase of inshemic stroke: a safety and efficacy pilot trial.	Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial	Effects of colessterol-lowering with simvastatin of stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high Risk conditions.	High Dosse atorvastatin after Stroke or Transient ischemic Attack; the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Trial	Lack of effect of pravastatin on cerebral blood flow or parenchymal volume loss in elderly at risk for vascular disease.
n =	60	294	3280	4731	391
Población de estudio	Espanoles	Canadienses	Estadounidenses	Europeos	Escoceses
Edad, Años media	72.7	68.1	65.5	62.8	75.05
Sexo Masculino (%)	29 (51.8%)	185 (52.8%)	2445 (75%)	2830 (59.8%)	226 (57.8%)
Tabaquismo	16 (28.6%)	102 (26.02%)	3280 (100%)	2796 (59.1%)	89 (22.76%)
Hipertensión	34 (60.7%)	198 (50.51%)	1655 (50%)	2858 (60.4%)	244 (62.40%)
Presión Sistólica en mmHg	153.4 (27.1)	148 (19.95%)	147 (24)	138.6 (0.4)	157.15 (21.2)
Presión Diastólica en mmHg	83.8 (15.2)	81 (12.32%)	83 (12)	81.7 (0.2)	85.8 (10.9)
Antecedente de Stroke o AIT	10 (16.6%)	92 (23.46%)	SR	132 (33.6%)	66 (16.87%)
Dislipidemia/ hipercolesterolemia	9 (16.1%)	28 (7.14%)	SR	SR	SR
Lípidos plasmáticos					
Colesterol total Mmol/L	SR	SR	5.9 (1.06)	5.5	5.7 (0.9)
Colesterol LDL mmol/L	SR	SR	3.4 (0.84)	3.5	3.9 (0.8)
Colesterol HDL mmol/L	SR	SR	1.08 (0.34)	1.2 (0.3)	1.3 (0.3)
Diabetes mellitus	15 (26.8%)	42 (10.71%)	SR	759 (95.0%)	64 (16.36)

Cuadro 6. Costo del tratamiento con estatinas calculado a seis meses.

Nombre del medicamento	Precio unitario	Presentación	Costo del tratamiento a seis meses con dosis estándar	Costo promedio del tratamiento a seis meses con dosis estándar
Paravastina			40 mg/día	40 mg/día
PRAVACOL	\$ 438.00	10 tabletas de 20 mg	\$ 15,768.00	
ASTIN	\$ 339.00	30 tabletas de 10mg	\$ 8,136.00	
LORETSIN	\$ 650.00	28 tabletas de 10mg	\$ 16,714.00	\$ 9,349.66
COLPRADIN	\$ 110.00	10 tabletas de 10 mg	\$ 7,920.00	
EMIPASTINA	\$ 110.00	10 tabletas de 20 mg	\$ 3,960.00	
GI	\$ 75.00	15 tabletas de 10 mg	\$ 3,600.00	
Simvastatina			40 mg/día	40 mg/día
ZOCOL	\$ 711.00	20 tabletas de 20 mg	\$ 19,908.00	
GI	\$ 59.00	14 tabletas de 10 mg	\$ 3,034.00	
	\$ 559.00	30 tabletas de 10 mg	\$ 6,708.00	\$ 11,922.33
	\$ 303.00	10 tabletas de 29 mg	\$ 10,908.00	
	\$ 1,072.00	20 tabletas de 20 mg	\$ 19,296.00	
	\$ 365.00	10 tabletas de 10 mg	\$ 11,680.00	
Atorvastatina			80 mg/día	80 mg/día
LIPITOR	\$ 584.00	20 tabletas de 10 mg	\$ 42,048.00	
	\$ 1,121	21 tabletas de 40 mg	\$ 19,217.00	
	\$ 1,694.00	30 tabletas de 80 mg	\$ 10,164.00	\$ 17,308.16
	\$ 560.00	10 tabletas de 20 mg	\$ 10,116.00	
	\$ 880.00	21 tabletas de 40 mg	\$ 14,960.00	
	\$ 1,224.00	30 tabletas de 80 mg	\$ 7,344.00	

Referencias

1. Kasper D, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th. Ed. McGraw-Hill; 2005, p. 1609-10.
2. Kirshner HS, Biller J, Callahan AS 3rd. Long-term therapy to prevent stroke. [Journal Article. Research Support, Non-U.S. Gov't] J Am Board of Family Practice 2005; 18(6): 528-40.
3. Somor R, Aminoff M, Greenberg D. Neurología clínica. 4a. Ed. México: Editorial Manual Moderno; 2001.
4. Cabrera A, Martínez O, et al. Epidemiología de la enfermedad vascular cerebral en hospitales de la Ciudad de México: estudio multicéntrico. Med Int Mex 2008; 24(2): 98-103.
5. Criqui MH, Langer RD, Fronek A, et al. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 1992; 326: 381-6.
6. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coexistence of coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral arterial disease in older persons, mean age 80 years, in an academic hospital-based geriatrics practice. J Am Geriatr Soc 1999; 47: 1255-6.
7. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. JAMA 2000; 284: 2901-6.
8. Di Napoli M, Papa F, and Bocola V. C-Reactive protein in ischemic stroke: an independent prognostic factor. Stroke 2001; 32: 917-24.
9. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. N Engl J Med 1997; 336: 973-9.
10. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Anti-thrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(Suppl. 3): 483S-512S.
11. Ezekowitz JA, Straus SE, Majumdar SR, et al. Stroke: strategies for primary prevention. Am Fam Physician 2003; 68: 2379-86.
12. Kirshner HS. Medical prevention of stroke. South Med J 2003; 96: 354-8.
13. Strauss S, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. JAMA 2002; 288: 1388-95.
14. 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.
15. Schwertz DW, Badellino KO. High-dose statin therapy for secondary prevention of stroke: stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels study review. [Journal Article] J Cardiovasc Nur 23(1): 2008; 8-13.
16. 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: 669-76.
17. Rosenson RS. Biological basis for statin therapy in stroke prevention.[erratum appears in Curr Opin Neurol 2000 Jun;13(3):365]. [Review] [68 refs] [Journal Article. Review] Current Opinion in Neurology 2000; 13(1): 57-62.
18. Edwards JE, Moore RA. Statins in hypercholesterolaemia: a dose-specific meta-analysis of lipid changes in randomised, double blind trials. [Review] [Comparative Study. Journal Article. Meta-Analysis. Research Support, Non-U.S. Gov't. Review] BMC Family Practice 2003; 4: 18.
19. Tonkin AM. Clinical relevance of statins: their role in secondary prevention. [Journal Article. Review] Atherosclerosis 2001; 2(Suppl. 1): 21-5.
20. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2003; 326: 1423.
21. Rodríguez-Yañez M, Dávalos A, Castillo J. Withdrawal from statins: implications for secondary stroke prevention and acute treatment. (Journal Article) International Journal of Stroke 2008; 3: 85-7.
22. Mazighi M, Lavalée PC, Labreuche J, Amarenco P. Statin therapy and stroke prevention: what was known, what is new and what is next?
23. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th. Ed. Vol. 35. 2006, p. 950-2.
24. Singh, Sonal 1 2; Loke, Yoon K 3 Statins and Pancreatitis: A Systematic Review of Observational Studies and Spontaneous Case Reports. Drug Safety 2006; 29(12): 1123-32.
25. Thisted H; Jacobsen J; Munk EM; Norgaard B; Friis S; McLaughlin JK; Sorensen HT; Johnsen SP. Statins and the risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2006; 23(1): 185-190.
26. Davies H, et al. What is a systematic review? Hayward Medical Communications. Vol 1. Num. 5. 2003.
27. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. [Guideline. Journal Article. Practice Guideline] Circulation 2002; 106(25): 3143-421.
28. Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. [Journal Article. Practice Guideline] Circulation 2006; 113(10): 409-49.
29. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. [Review].
30. Vrečer M, Turk S, Drinovec J, Mrhar A. Use of statins in primary and secondary prevention of coronary heart disease and ischemic stroke. Meta-analysis of randomized trials. [Journal Article. Meta-Analysis] International Journal of Clinical Pharmacology & Therapeutics 2003; 41(12): 567-77.
31. Ward S, Lloyd JM, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. [Journal Article. Review] Health Technology Assessment (Winchester, England) 2007; 11(14): 1-160.
32. Clarke M, Oxman AD (eds.). Manual del Revisor Cochrane 4.1.6 [actualización enero 2003]. En: The Cochrane Library. Núm. 1. 2003. Oxford: Update Software. Actualizado trimestralmente.
33. Moher D, et al. La Declaración CONSORT: recomendaciones revisadas para mejorar la calidad de los informes de ensayos aleatorizados de grupos paralelos. Traducción al idioma español por: Almanza-Muñoz J, De Roux-Reyes S. Rev Sanid Milit Mex 2002; 56(1): 23-8.

Anexo 1. Lista de términos de búsqueda.

-
- 1 HGM-CoA Reductase inhibitors.
 - 2 Inhibitors, HMG-CoA Reductase.
 - 3 Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-CoA.
 - 4 Inhibitors, Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A.
 - 5 Statins, HMG-CoA.
 - 6 Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors.
 - 7 Anticholesteremic Agents.
 - 8 Anticholesteremic Drugs.
 - 9 Anticholesteremics.
 - 10 Cholesterol Inhibitors.
 - 11 Hypocholesteremic Agents.
 - 12 Inhibitors, Colestero.
 - 13 Antilipemic Agents.
 - 14 Antihyperlipemics.
 - 15 Antihyperlipidemics.
 - 16 Antilipemic Drugs.
 - 17 Antilipemics.
 - 18 Hypolipidemic Agents.
 - 19 Beta-hydroxy simvastatin acid.
 - 20 Simvastatin acid.
 - 21 Simvastatin.
 - 22 2-hydroxyatorvastatin.
 - 23 2-hydroxyatorvastatin.
 - 24 2-hydroxy-atorvastatin.
 - 25 4-hydroxyatorvastatin.
 - 26 4-hydroxy-atorvastatin.
 - 27 Atorvastatin.
 - 28 Atorvastatin calcium.
 - 29 Atorvastatin, calcium salt.
 - 30 Pravastatin.
 - 31 Apo-Pravastatin.
 - 32 Apotex Brand of Pravastatin Sodium.
 - 33 Aventis Brand of Pravastatin Sodium.
 - 34 Bristol-Myers Squibb Brand of Pravastatin Sodium.
 - 35 Esteve Brand of Pravastatin Sodium.
 - 36 Juste Brand of Pravastatin Sodium.
 - 37 Lin-Pravastatin.
 - 38 Linson Pharma Brand of Pravastatin Sodium.
 - 39 Nu-Pharma Brand of Pravastatin Sodium.
 - 40 Nu-Pravastatin.
 - 41 Pravastatin Monosodium Salt, (6 beta)-Isomer.
 - 42 Pravastatin Sodium.
 - 43 Pravastatin Sodium Salt.
 - 44 Pravastatin tert-Octylamine Salt.
 - 45 Pravastatin, (6 beta)-Isomer.
 - 46 Sankyo Brand of Pravastatin Sodium.
 - 47 Squib Brand of Pravastatin Sodium.
 - 48 Pravastatin dihydrodiol.
 - 49 Apoplexy.
 - 50 Cerebral Stroke.
 - 51 Cerebrovascular Accident.
-

Anexo 2. Lista de validación de CONSORT.

ARTÍCULO (poner referencia completa)	Título y Resumen	Antecedentes	Participantes	Intervenciones	Objetivos	Resultados	Tamaño de la muestra	Generación de la secuencia	distribución a ciegas	Implementación	Ciego	Métodos estadísticos	Flujo de participantes	Reclutamiento	Datos basales	Números analizados	Resultados y estimación	Análisis auxiliares	Eventos adversos	Interpretación	Generalizabilidad	Evidencia global
Simvastatin in the acute phase of ischemic stroke: a safety and efficacy pilot trial. Montaner J et al. Eur J Neurol, 2008. 18070096	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ
Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. Lancet Neurol. 2007 Nov; 6 (11): 961-9. Epub 2007 Oct 10	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
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 Mar 6; 363(9411): 757-67	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
High-dose atorvastatin after stroke or transient ischaemic attack. Amarenco P et al. N Engl J Med, 2006. 16899775	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ
Lack of effect of pravastatin on cerebral blood flow or parenchymal volume loss in elderly at risk for vascular disease... Ten Dam VH et al. Stroke, 2005. 16049200	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	NO	NO	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ	NO	SÍ	SÍ	SÍ

Anexo 3. Resultados de la búsqueda.

Fecha de búsqueda	Key words	Bases de datos utilizadas	No. artículos encontrados (TOTAL)	No. artículos seleccionados p/Consort
09/03/09	Inhibitors, HMG-CoA Reductase	Medline	28	
21/04/09	Cerebral and stroke	Medline	8	
23/04/09	Simvastatin and stroke	Medline	10	
25/04/09	Atorvastatin Calcium and stroke	Medline	8	
29/04/09	Pravastatin and stroke	Medline	9	
30/04/09	Apotex brand of pravastatin sodium	Medline	4	
31/04/09	Cerebrovascular stroke and statins	Medline	17	
02/04/09	Inhibitors, HMG-CoA Reductase	Medline	22	
02/04/09	Cerebral and stroke	Medline	5	
02/04/09	Simvastatin and stroke	Medline	12	
03/04/09	Atorvastatin calcium and stroke	Medline	20	
03/04/09	Pravastatin and stroke	Medline	16	
03/04/09	Cerebrovascular stroke and statins	Medline	25	
05/04/09	Inhibitors, HMG-CoA Reductase	Cochrane central register of controlled trials	12	
06/04/09	Cerebral and stroke	Cochrane central register of controlled trials	5	
06/04/09	Simvastatin and stroke	Cochrane central register of controlled trials	9	
06/04/09	Atorvastatin calcium and stroke	Cochrane central register of controlled trials	7	
07/04/09	Pravastatin and stroke	Cochrane central register of controlled trials	3	
09/04/09	Cerebrovascular stroke and statins	Cochrane central register of controlled trials	12	
			232	7