

## Statins for Acute Ischemic Stroke

Alessandro Squizzato, MD, PhD; Erica Romualdi, MD; Francesco Dentali, MD; Walter Ageno, MD

Statins have been claimed to be effective in the acute phase of ischemic stroke. The potential positive actions of statins during an acute cerebrovascular ischemic event are 2-fold: a neuroprotective effect, limiting damage and improving recovery and a preventative effect on early recurrence. The aim of this systematic review was to assess the efficacy and safety of statins in the treatment of acute cerebrovascular ischemic events, both transient ischemic attack and ischemic stroke.

### Search Strategy

We searched the Cochrane Stroke Group's Trials Register (November 2010); the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2010, Issue 4); MEDLINE (1950–November 2010); and EMBASE (1980–November 2010). In an effort to identify further published, unpublished, and ongoing trials, we searched ongoing trials and research registers (November 2010), checked reference lists from relevant articles, and contacted authors.

### Selection Criteria

We included all randomized controlled trials comparing statins (any type and dosage) versus placebo or no treatment administered within 2 weeks of the onset of acute ischemic stroke or transient ischemic attack.

### Data Collection and Analysis

Two review authors independently selected studies for inclusion and extracted data. We assessed methodological quality and, when necessary, contacted study authors for additional data. We based quantitative analysis of outcome on the intention-to-treat principle. The primary outcomes were mortality from ischemic stroke and mortality from adverse drug effects, bleeding, and infections. We estimated the overall treatment effect by the pooled OR with 95% CI using a fixed-effect model (Mantel-Haenszel).

### Main Results

We included 8 randomized controlled trials involving 625 participants. Only 1 study was judged as "low risk" of bias. There were insufficient published data from the 8 studies

for all planned primary and secondary outcomes. No patients died from ischemic stroke or from adverse drug effects, bleeding, or infections among the 444 participants in the 6 studies in which these outcomes were reported. Statin treatment did not reduce all-cause mortality compared with placebo or no treatment (OR, 1.51; 95% CI, 0.60–3.81) in the 431 patients enrolled in 7 studies (Figure). No cases of rhabdomyolysis (the breakdown of muscle fibers resulting in the release of muscle fiber contents (myoglobin) into the bloodstream) occurred in 274 patients enrolled in 3 studies.

### Implications for Practice

Insufficient data were available from randomized trials to establish whether statins are safe and effective in cases of acute ischemic stroke and transient ischemic attack.

### Implications for Research

From a public health perspective, because stroke is the leading cause of disability and a major cause of mortality, even a small benefit from the use of statins may be desirable. Given the limitations highlighted in our systematic review, no clear-cut conclusions can be drawn at this point. There is a need for an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study including hundreds of patients with acute ischemic stroke and a basal National Institutes of Health Stroke Scale score >3 to assess the efficacy and safety of a statin administered at a medium/high dose within 48 hours from the onset of symptoms. If this provides positive results, then, and only then, should researchers (re)investigate the safety and efficacy of statins in patients with transient ischemic attack or minor stroke.

### Acknowledgments

This article is based on a Cochrane Review published in The Cochrane Library 2011, Issue 8 (see [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com) for information). Cochrane Reviews are regularly updated as new evidence emerges and in response to feedback, and The Cochrane Library should be consulted for the most recent version of the review.<sup>1</sup>

### Sources of Funding

Italian Medicines Agency (AIFA), Italy. Independent drug research program 2008, contract no. FARM8EHHBW, National

Received September 14, 2011; accepted October 14, 2011.

From the Research Center on Thromboembolic Disorders and Antithrombotic Therapies, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Insubria, Varese, Italy.

Correspondence to Alessandro Squizzato, Medicina 1, Ospedale di Circolo, viale Borri, 57, Varese, 21100, Italy. E-mail [alessquizzo@libero.it](mailto:alessquizzo@libero.it) or [alessandro.squizzato@uninsubria.it](mailto:alessandro.squizzato@uninsubria.it)

(*Stroke*. 2012;43:e18–e19.)

© 2011 American Heart Association, Inc.

*Stroke* is available at <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.638940

## 2.1 All-cause mortality

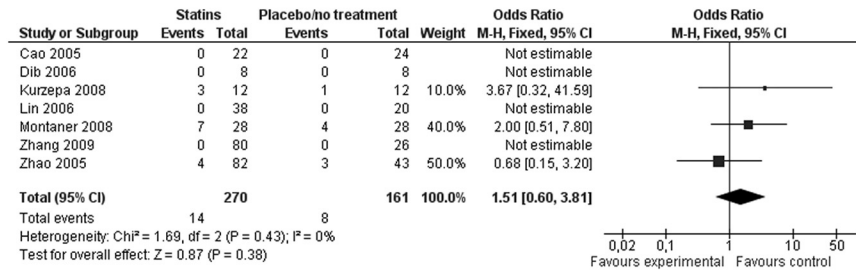


Figure. All-cause mortality.

Institute for Health Research, UK, Cochrane Review Incentive Scheme 2010.

## Disclosures

None.

## Reference

1. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Agno W. Statins for acute ischemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No.: CD007551.

KEY WORDS: ischemic stroke ■ statins ■ transient ischemic attack

## Statins for Acute Ischemic Stroke

Alessandro Squizzato, Erica Romualdi, Francesco Dentali and Walter Ageno

*Stroke*. 2012;43:e18-e19; originally published online December 1, 2011;

doi: 10.1161/STROKEAHA.111.638940

*Stroke* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2011 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the  
World Wide Web at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/43/2/e18>

Data Supplement (unedited) at:

<http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2012/08/15/STROKEAHA.111.638940.DC1>

**Permissions:** Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the [Permissions and Rights Question and Answer](#) document.

**Reprints:** Information about reprints can be found online at:

<http://www.lww.com/reprints>

**Subscriptions:** Information about subscribing to *Stroke* is online at:

<http://stroke.ahajournals.org/subscriptions/>

## Estatinas en el ictus isquémico agudo

Alessandro Squizzato, MD, PhD; Erica Romualdi, MD; Francesco Dentali, MD; Walter Ageno, MD

Se ha afirmado que las estatinas son eficaces en la fase aguda del ictus isquémico. Las posibles acciones positivas de las estatinas durante una isquemia cerebral aguda son de dos tipos: un efecto neuroprotector, que limita la lesión y mejora la recuperación, y un efecto preventivo frente a la recurrencia temprana. El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia y la seguridad de las estatinas en el tratamiento de las isquemias cerebrales agudas, incluido tanto el ataque isquémico transitorio como el ictus isquémico.

### Estrategia de búsqueda

Realizamos una búsqueda en el *Cochrane Stroke Group's Trials Register* (noviembre de 2010); el *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) (The Cochrane Library 2010, número 4); MEDLINE (1950–noviembre de 2010); y EMBASE (1980–noviembre de 2010). Con objeto de intentar identificar otros ensayos publicados, no publicados o en curso de realización, realizamos una búsqueda en registros de ensayos en marcha y de investigación (noviembre de 2010), verificamos las listas de referencias bibliográficas de los artículos relevantes y contactamos con autores.

### Criterios de selección

Incluimos todos los ensayos controlados y aleatorizados en los que se compararon estatinas (cualquier tipo y posología) con un placebo o con la ausencia de tratamiento, al administrarlas en un plazo de 2 semanas tras el inicio del ictus isquémico agudo o el ataque isquémico transitorio.

### Obtención y análisis de los datos

Dos autores de la revisión seleccionaron de forma independiente los estudios para su inclusión y extrajeron los datos. Evaluamos la calidad metodológica y, en caso necesario, contactamos con los autores del estudio para obtener datos adicionales. Basamos el análisis cuantitativo de los resultados en el principio de intención de tratar. Las variables de valoración primarias fueron la mortalidad por ictus isquémico y la mortalidad por efectos adversos de medicamentos, hemorragia e infecciones. Estimamos el efecto global del tratamiento mediante la OR conjunto, junto con

el IC del 95%, utilizando un modelo de efecto fijo (Mantel-Haenszel).

### Resultados principales

Incluimos en la revisión 8 ensayos controlados y aleatorizados con un total de 625 participantes. Solamente 1 estudio se consideró de “bajo riesgo” de sesgo. Los datos publicados de los 8 estudios eran insuficientes para evaluar todas las variables de valoración primarias y secundarias planificadas. No falleció ningún paciente por ictus isquémico ni por efectos adversos de la medicación, hemorragia o infecciones en los 444 participantes de los 6 estudios para los que se presentaron estos datos. El tratamiento con estatinas no redujo la mortalidad por todas las causas en comparación con placebo o con la ausencia de tratamiento (OR, 1,51; IC del 95%, 0,60–3,81) en los 431 pacientes incluidos en 7 estudios (Figura). No se produjo ningún caso de rabdomiólisis (degradación de las fibras musculares que conduce a la liberación del contenido de dichas fibras [mioglobina] al torrente circulatorio) en los 274 pacientes incluidos en 3 estudios.

### Consecuencias para la práctica clínica

Los datos disponibles de los ensayos aleatorizados fueron insuficientes para establecer si las estatinas son seguras y eficaces en los casos de ictus isquémico agudo y ataque isquémico transitorio.

### Consecuencias para la investigación

Desde una perspectiva de salud pública, dado que el ictus es la principal causa de discapacidad y una causa importante de mortalidad, un beneficio, por pequeño que sea, derivado del uso de estatinas puede ser deseable. Dadas las limitaciones puestas de manifiesto en nuestra revisión sistemática, no es posible extraer conclusiones claras en este momento. Es necesario un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, con la inclusión de centenares de pacientes con ictus isquémico agudo y con una puntuación basal de la escala *National Institutes of Health Stroke Scale* > 3 para evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de una estatina en dosis medias/altas en las 48 horas siguientes al inicio de los síntomas. Si un ensayo de este tipo

Recibido el 14 de septiembre de 2011; aceptado el 14 de octubre de 2011.

Research Center on Thromboembolic Disorders and Antithrombotic Therapies, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Insubria, Varese, Italia.

Remitir la correspondencia a Alessandro Squizzato, Medicina 1, Ospedale di Circolo, viale Borri, 57, Varese, 21100, Italia. Correo electrónico alexsquizzato@libero.it o alessandro.squizzato@uninsubria.it

(Traducido del inglés: *Statins for Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2012;43:e18-e19.*)

© 2011 American Heart Association, Inc.

Puede accederse a *Stroke* en <http://stroke.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.638940

## 2.1 Mortalidad por todas las causas

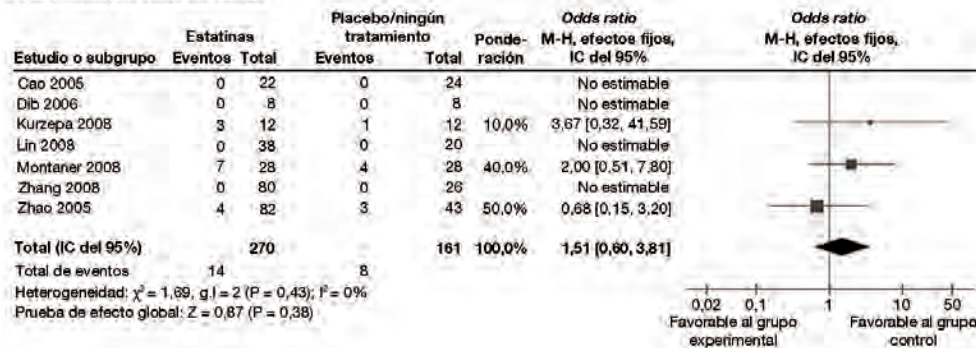


Figura. Mortalidad por todas las causas

da resultados positivos, entonces y sólo entonces, deberán (re) investigarse la seguridad y la eficacia de las estatinas en pacientes con ataque isquémico transitorio o ictus menores.

### Agradecimientos

Este artículo se basa en una Revisión Cochrane publicada en The Cochrane Library 2011, número 8 (puede consultarse más información al respecto en [www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)). Las Revisiones Cochrane son actualizadas regularmente a medida que aparecen nuevas evidencias, y en respuesta a la información de retroacción recibida, y debe consultarse la versión más reciente de la revisión en la Cochrane Library<sup>1</sup>.

### Fuentes de financiación

Agencia Italiana del Medicamento (AIFA), Italia. Programa de investigación farmacológica independiente 2008, contrato número

FARM8EHHBW, National Institute for Health Research, Reino Unido, Cochrane Review Incentive Scheme 2010.

### Declaraciones de intereses

Ninguna

### Bibliografía

1. Squizzato A, Romualdi E, Dentali F, Ageno W. Statins for acute ischemic stroke. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 8. Art. No.: CD007551.

PALABRAS CLAVE: ischemic stroke ■ statins ■ transient ischemic attack