



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.  
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), enero-febrero 2025,  
Volumen 9, Número 1.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v9i1](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1)

## **EFICACIA DE LA TERAPIA CON ESTATINAS PARA LA PREVENCION PRIMARIA Y SECUNDARIA DE ACCIDENTE CEREBROVASCULAR ISQUEMICO, REVISION Y EVIDENCIA CIENTIFICA DISPONIBLE**

EFFICACY OF STATIN THERAPY FOR THE PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF  
ISCHEMIC STROKE, REVIEW AND AVAILABLE SCIENTIFIC EVIDENCE

**María Alejandra Velásquez Quiroga**

Médico general Universidad Industrial de Santander

**Vanya Esther Vargas Vargas**

Médico general Universidad de Santander UDES

**Ingrith Salas Hine**

Médico general Universidad de Santander UDES

**Cristian Camilo Ballesteros López**

Médico general Universidad Industrial de Santander

**Maira Alejandra Puerta Medina**

Médico general Universidad de Santander UDES

**Jonatan Ferley Vasquez Castro**

Médico general Universidad Industrial de Santander

**Wendis Esther García Ortiz**

Médico general Universidad metropolitana

**Bleydis Loraine Pelaez Lobo**

Médico general Universidad Simón Bolívar

**Aura Michell Pacheco Quintero**

Médico general Universidad metropolitana

**Ricardo Jose Silvera Rada**

Médico general Universidad Simón Bolívar

## **Eficacia de la terapia con estatinas para la prevención primaria y secundaria de accidente cerebrovascular isquémico, revisión y evidencia científica disponible**

**María Alejandra Velásquez Quiroga<sup>1</sup>**  
[maleja.velasquez444@gmail.com](mailto:maleja.velasquez444@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0002-6649-9150>  
Médico general Universidad Industrial de Santander

**Vanya Esther Vargas Vargas**  
[vannyavargas2806@gmail.com](mailto:vannyavargas2806@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0006-3398-1978>  
Médico general Universidad de Santander UDES

**Ingrith Salas Hine**  
[ingrithsalas24@hotmail.com](mailto:ingrithsalas24@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0008-9572-7507>  
Médico general Universidad de Santander UDES

**Cristian Camilo Ballesteros López**  
[cristian.ballesteros1@correo.uis.edu.co](mailto:cristian.ballesteros1@correo.uis.edu.co)  
<https://orcid.org/0009-0008-2046-8627>  
Médico general Universidad Industrial de Santander

**Maira Alejandra Puerta Medina**  
[maira.puerta@correo.uis.edu.co](mailto:maira.puerta@correo.uis.edu.co)  
<https://orcid.org/0009-0000-8789-1931>  
Médico general Universidad industrial de Santander

**Jonatan Ferley Vasquez Castro**  
[vasquezj02@hotmail.com](mailto:vasquezj02@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0000-0243-1742>  
Medico general Universidad Industrial de Santander

**Wendis Esther García Ortiz**  
[wendisgo@gmail.com](mailto:wendisgo@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0009-2391-7413>  
Médico general Universidad metropolitana

**Bleydis Loraine Pelaez Lobo**  
[Bleydis.pelaez@gmail.com](mailto:Bleydis.pelaez@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0003-9617-9008>  
Médico general Universidad Simón Bolívar

**Aura Michell Pacheco Quintero**  
[amipaqui@hotmail.com](mailto:amipaqui@hotmail.com)  
<https://orcid.org/0000-0003-3449-7273>  
Médico general Universidad metropolitana

**Ricardo Jose Silvera Rada**  
[ricardojsilverar@gmail.com](mailto:ricardojsilverar@gmail.com)  
<https://orcid.org/0009-0006-0264-4573>  
Médico general Universidad Simón Bolívar

### **RESUMEN**

Antecedentes y objetivos: Evaluar el efecto de la terapia hipolipemiente basada en estatinas en el accidente cerebrovascular isquémico en ensayos de prevención primaria y secundaria con respecto a los niveles alcanzados de colesterol de lipoproteínas de baja densidad en vista de la disponibilidad de nuevos agentes hipolipidémicos potentes.

Métodos: se buscó en la literatura inglesa (hasta 2018) las publicaciones mas actualizadas y disponibles hasta el momento.

Resultados: El tratamiento hipolipemiente se asoció con un menor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en la prevención primaria (cociente de riesgos, RR 0,70, intervalo de confianza del 95 %, IC, 0,60–0,82;  $p < 0,001$ ) y en la prevención secundaria (RR 0,80, IC del 95 % 0,70-0,90;  $p < 0,001$ ). El procedimiento de estimación de la curva reveló una relación lineal entre la reducción del riesgo absoluto de accidente cerebrovascular isquémico y el tratamiento activo, se logró niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad ajustados según las guías en prevención secundaria (R-cuadrado ajustado

---

<sup>1</sup>Autor principal  
Correspondencia: [maleja.velasquez444@gmail.com](mailto:maleja.velasquez444@gmail.com)

0,90) en apoyo de la hipótesis de "cuanto más bajo, mejor" para sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares. Por otro lado, el modelo cúbico siguió bien los datos observados en prevención primaria (R-cuadrado ajustado 0,98), lo que indica una mayor reducción del riesgo absoluto en individuos libres de enfermedad cardiovascular.

**Conclusiones:** Los hipolipemiantes basados en estatinas son efectivos tanto para la prevención primaria como secundaria del ictus isquémico. La mayor parte del beneficio se deriva de dirigirse a individuos libres de enfermedad con alto riesgo cardiovascular y al lograr objetivos de tratamiento adecuados para los niveles de lipoproteínas de baja densidad en prevención primaria y sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares.

**Palabras clave:** trombosis, prevención, medicamento, lipoproteínas, colesterol



# **Efficacy of statin therapy for the primary and secondary prevention of ischemic stroke, review and available scientific evidence**

## **ABSTRACT**

**Background and objectives:** To assess the effect of statin-based lipid-lowering therapy in ischemic stroke in primary and secondary prevention trials with respect to low-density lipoprotein cholesterol levels achieved in view of the availability of new potent lipid-lowering agents.

**Methods:** the most up-to-date and available publications were searched in the English literature (until 2018).

**Results:** Lipid-lowering therapy was associated with a lower risk of ischemic stroke in primary prevention (hazard ratio, RR, 0.70; 95% confidence interval, CI, 0.60–0.82;  $P < 0.001$ ). and in secondary prevention (RR 0.80, 95% CI 0.70-0.90,  $p < 0.001$ ). The curve estimation procedure revealed a linear relationship between absolute risk reduction of ischemic stroke and active treatment, achieving guideline-adjusted low-density lipoprotein cholesterol levels in secondary prevention (adjusted R-squared 0, 90) in support of the "lower is better" hypothesis for stroke survivors. On the other hand, the cubic model followed well the data observed in primary prevention (adjusted R-squared 0.98), indicating a greater absolute risk reduction in individuals free of cardiovascular disease.

**Conclusions:** Statin-based lipid-lowering drugs are effective for both primary and secondary prevention of ischemic stroke. Most of the benefit derives from targeting disease-free individuals at high cardiovascular risk and achieving adequate treatment goals for low-density lipoprotein levels in primary prevention and stroke survivors.

**Keywords:** thrombosis, prevention, medication, lipoproteins, cholesterol

*Artículo recibido 19 diciembre 2024*

*Aceptado para publicación: 24 enero 2025*



## INTRODUCCION

El colesterol de baja densidad (LDL) ha sido validado como un factor de riesgo modificable para la enfermedad cardiovascular (ECV) desde hace al menos tres décadas y la asociación entre el colesterol LDL y el accidente cerebrovascular ha sido probada y discutida durante mucho tiempo.<sup>1,2</sup> A pesar de la evidencia de los ensayos con estatinas que son agentes inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha apreciado que la reducción del colesterol LDL reduce el riesgo de accidente cerebrovascular en varios grupos de pacientes dislipidémicos o con ECV, la implementación de la reducción intensiva de lípidos como tratamiento después de un accidente cerebrovascular ha sido lento en comparación con la enfermedad de las arterias coronarias (EAC).<sup>3</sup> La heterogeneidad de los mecanismos patogénicos subyacentes del "accidente cerebrovascular" se ha dilucidado en múltiples revisiones <sup>3,4</sup>.

Los objetivos de tratamiento del colesterol LDL para la prevención de las ECV han disminuido continuamente dicho objetivo en valores numéricos, pero en la práctica pueden ser difíciles de alcanzar.<sup>5,6</sup> Para facilitar el logro de objetivos ambiciosos, se han introducido nuevas modalidades de reducción de lípidos, como los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina kexina 9 (PCSK9).

Estos fármacos son anticuerpos monoclonales humanos que se dirigen a PCSK9 y su interacción con el receptor de LDL, bloqueando así la degradación del receptor de LDL y reduciendo eficazmente el colesterol LDL.<sup>7,8</sup> La potencia de los inhibidores de PCSK9 en la reducción del colesterol LDL y su impacto en la ECV es prometedora <sup>9,10</sup>.

Esta revisión tiene como objetivo resumir los datos accesibles de los principales ensayos aleatorios sobre el efecto de la terapia hipolipemiente basada en estatinas en la prevención primaria y secundaria del accidente cerebrovascular isquémico, y analizar los datos sobre los posibles objetivos de tratamiento para el colesterol LDL en vista de la disponibilidad de nuevos fármacos hipolipemiantes.

### **Estrategias de búsqueda**

A los fines de nuestra revisión, realizamos búsquedas en PubMed con los términos de búsqueda 'accidente cerebrovascular', 'accidente cerebrovascular isquémico', 'estatina', 'inhibidor de la HMG-CoA reductasa', 'lovastatina', 'fluvastatina', 'pravastatina', 'simvastatina', 'cerivastatina', 'atorvastatina', 'rosuvastatina', 'pitavastatina', 'ezetimiba', 'inhibidor de PCSK9'. La búsqueda se restringió a ensayos en humanos que se publicaron o se tradujeron al inglés.



Las referencias también se identificaron mediante la selección de las listas de referencias de los artículos recuperados y las revisiones y metanálisis previos sobre el tratamiento para reducir los lípidos. En línea con una publicación anterior de Amarencio y Labreuche,<sup>11</sup> excluimos tres ensayos limitados a subgrupos específicos de pacientes, es decir, uno restringido a receptores de trasplante renal,<sup>12</sup> uno a pacientes en hemodiálisis<sup>13</sup> y a pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica<sup>14,15,16</sup>.

### **Evidencia científica disponible**

Se revisaron los siguientes estudios en prevención primaria: Heart Protection Study, HPS;<sup>17</sup> Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese MEGA;<sup>18</sup> Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS;<sup>19</sup> Evaluating Rosuvastatin JUPITER<sup>20</sup>).

Los ensayos en prevención secundaria encontrados y analizados fueron: HPS;<sup>21</sup> Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke, J-STARS;<sup>22</sup> Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL;<sup>23</sup> Enhanced Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial, IMPROVE -IT<sup>24,25</sup>.

El análisis agrupado de los ensayos de prevención primaria ha demostrado una reducción significativa del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico en sujetos sin ECV mediante el tratamiento con estatinas (riesgo relativo, RR: 0,70, intervalo de confianza del 95%, IC: 0,60–0,82;  $p < 0,001$ ). No se observaron diferencias en los datos agrupados de los modelos de efectos aleatorios.

Así mismo, en el análisis agrupado de los ensayos de prevención secundaria, el tratamiento activo con estatinas en los pacientes con accidente cerebrovascular redujo el riesgo de un futuro ictus isquémico (RR: 0,80, IC 95%: 0,70-0,90;  $p < 0,001$ ).

Los análisis de metarregresión confirman esta relación lineal entre los niveles medios de colesterol LDL alcanzados en tratamiento y la diferencia de riesgo de más accidentes cerebrovasculares entre estudios individuales (pendiente 0,0008, IC del 95 % 0,0001-0,0016,  $p=0,03$ ).

### **DISCUSION**

Los metanálisis anteriores del efecto de las estatinas en el accidente cerebrovascular se han centrado en el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico combinado. En esta revisión y análisis, se restringió el análisis a la prevención primaria y secundaria de accidente cerebrovascular isquémico.

Se encontró que los hipolipemiantes con estatinas reducen el riesgo de ictus isquémico tanto en prevención primaria como secundaria. Además, nuestros hallazgos enfatizan que los sobrevivientes de un accidente

cerebrovascular pueden obtener el mayor beneficio en términos de evitar un nuevo evento cerebrovascular isquémico al lograr concentraciones bajas de colesterol LDL (por ejemplo, niveles medios de 53 mg/dL, 1,37 mmol/L en el estudio IMPROVE-IT<sup>24</sup>). La relación de los niveles de colesterol LDL alcanzados y la disminución del riesgo relativo es lineal en este entorno. Por el contrario, esta relación no fue lineal con respecto a los ensayos de prevención primaria. En particular, los sujetos con alto riesgo cardiovascular en el estudio HPS17 y los pacientes diabéticos en el CARDS19, experimentaron el mayor beneficio (número necesario a tratar, NNT para evitar un evento de accidente cerebrovascular isquémico: 61 y 93, respectivamente). Por otro lado el NNT para individuos con bajo riesgo de ECV en el estudio MEGA (japoneses hipercolesterolémicos con niveles elevados de lipoproteína de alta densidad, colesterol HDL)<sup>18</sup> y en el estudio JUPITER (sujetos con niveles bajos de colesterol LDL con niveles elevados de proteína C reactiva)<sup>20</sup> llegaron a ser de 357 y 371, respectivamente.

La prevención de la cardiopatía coronaria se aplica también a la prevención secundaria del accidente cerebrovascular isquémico. Sin embargo, se plantean ciertas cuestiones sobre si (a) estos niveles muy bajos de colesterol LDL son factibles en la práctica clínica, (b) si existe un valor de corte para obtener el máximo beneficio para la prevención del accidente cerebrovascular isquémico, y (c) si estos valores son seguros.

Las estatinas potentes como la rosuvastatina y la atorvastatina en dosis altas pueden lograr reducciones de colesterol LDL superiores al 50% desde el inicio. Aunque se han implicado las "acciones pleiotrópicas" de las estatinas,<sup>26</sup> la evidencia de los ensayos de reducción de lípidos, incluido IMPROVE-IT con el ezetimiba, un fármaco que no es una estatina, apunta a la reducción de LDL como una explicación suficiente de las reducciones significativas en los eventos de ECV, que incluyen accidente cerebrovascular<sup>24</sup>.

En cuanto a la cuestión de si es seguro apuntar a niveles de colesterol LDL muy bajos, en los estudios realizados no pareció haber una relación entre los niveles de colesterol LDL alcanzados y la probabilidad de eventos adversos de seguridad.<sup>20,23–26</sup>

No hubo tendencias hacia aumentos en las tasas de efectos secundarios esperados, como miopatía o elevaciones en los niveles de enzimas hepáticas en función de los niveles de colesterol LDL alcanzados <50 mg/dL (1,3 mmol/L), pero estas tasas no fueron significativamente diferentes de las tasas entre pacientes que no alcanzaron estos niveles.<sup>27</sup> Las tasas de otros eventos adversos, incluyendo accidente



cerebrovascular hemorrágico, no fueron más altos entre pacientes asignados a rosuvastatina que entre los participantes asignados a placebo, independientemente de los niveles de colesterol LDL<sup>27</sup>.

Nuevamente, en el IMPROVE IT<sup>28</sup>, se observó que no hay diferencias en la frecuencia de eventos adversos, incluyendo accidente cerebrovascular hemorrágico o trastornos neurocognitivos en pacientes con diferentes niveles de colesterol LDL.

En la práctica clínica, incluso las dosis máximas de estatinas potentes más ezetimiba pueden no ser suficientes cuando el objetivo del tratamiento se establece en 70 mg/dl (1,8 mmol/l) o menos. Los fármacos hipolipemiantes de "próxima generación", como los inhibidores de PCSK9, tienen una capacidad de reducción del colesterol LDL sin precedentes (hasta un 60 % desde el valor inicial) y afectan favorablemente a todo el perfil lipídico. Los datos clínicos preliminares de evolocumab y alirocumab en alto riesgo cardiovascular y para ECV muestran que la inhibición de PCSK9 no tuvo un efecto significativo sobre la tasa de accidentes cerebrovasculares (RR 1,43; IC 95 %, 0,45–4,57,  $p = 0,55$ ).<sup>28</sup> Los datos recientes de grandes datos aleatorios ahora han demostrado que la adición de los inhibidores de PCSK9 a la terapia con estatinas disminuyen el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes vasculares. Ejemplo de hecho es el FOURIER<sup>29</sup> (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk), que agregó evolocumab a la terapia con estatinas en pacientes vasculares (incluido el 19,3 % con accidente cerebrovascular isquémico) mostró una ARR del 1,5 % de eventos CVD importantes isquémico, 0,4 y reducción del riesgo relativo, RRR, 25 %;  $p < 0,01$ ). El efecto para pacientes con antecedentes de ictus ( $n = 5337$ ) fue similar al de pacientes con otras ECV, y un cociente de riesgos instantáneos para accidente cerebrovascular 0,90 (IC 95 %, 0,68–1,19).

De manera similar, el ensayo ODYSSEY OUTCOMES<sup>30</sup>, que utilizó alirocumab después de un síndrome coronario agudo (SCA) reciente en pacientes con niveles elevados de lipoproteínas aterogénicas a pesar de la terapia intensiva o máxima tolerada con estatinas, resultó en una reducción del riesgo del 1,6 % para eventos cardiovasculares adversos mayores y un riesgo relativo de 0,4 % de ictus isquémico (RRR 27%,  $p < 0,01$ ) durante 2,8 años. Esto incluyó una reducción significativa de ictus isquémico. En estos dos ensayos, no se observó un aumento del accidente cerebrovascular hemorrágico.



## CONCLUSIONES

En general, la reducción del colesterol LDL basada en estatinas está justificada tanto para la prevención primaria como secundaria del accidente cerebrovascular isquémico.

La evidencia disponible indica que la mayor parte del beneficio se obtiene al enfocarse en individuos sin primer episodio de ECV con alto riesgo cardiovascular y al lograr objetivos de tratamiento más bajos para el colesterol LDL en sobrevivientes de accidentes cerebrovasculares.

En pacientes en los que la reducción del colesterol LDL es insuficiente por motivos clínicos o de laboratorio, la adición de otro agente reductor del colesterol LDL (ezetimiba y/o un inhibidor de PCSK9) podría reducir aún más el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.

En el momento se espera el desarrollo de nuevos agentes para ser integrados en la práctica clínica para así poder responder a dichas incógnitas más adelante.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, 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: 1267–1278.
2. Oliver MF. Cholesterol and strokes. Cholesterol lowering is indicated for strokes due to carotid atheroma. *BMJ* 2000; 320: 459–460.
3. Amarenco P and Steg PG. The paradox of cholesterol and stroke. *Lancet* 2007; 370: 1803–1804.
4. Van de Wiel A and Caillard CA. Statins and the strokecholesterol paradox. *Neth J Med* 2002; 60: 49.
5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/ EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058.
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, 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.



7. Giugliano RP and Sabatine MS. Are PCSK9 inhibitors the next breakthrough in the cardiovascular field?  
*J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2638–2651.
8. Milionis H, Liamis G and Elisaf M. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 inhibitors: next generation in lipid-lowering therapy. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 287–298.
9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech A, et al. Rationale and design of the Further cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in subjects with Elevated Risk trial. *Am Heart J* 2016; 173: 94–101.
10. Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014; 168: 682–689.
11. Amarenco P and Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–463.
12. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2024–2031.
13. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
14. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–2261.
15. Higgins JP, Thompson SG and Spiegelhalter DJ. A reevaluation of random-effects meta-analysis. *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 2009; 172: 137–159.
16. Riley RD, Higgins JP and Deeks JJ. Interpretation of random effects meta-analyses. *BMJ* 2011; 342: d549.
17. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
18. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155–1163.



19. Hitman GA, Colhoun H, Newman C, et al. Stroke prediction and stroke prevention with atorvastatin in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabet Med* 2007; 24: 1313–1321.
20. Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JG, et al. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-reactive protein: justification for the use of statins in prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010; 121: 143–150.
21. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. 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: 757–767.
22. Hosomi N, Nagai Y, Kohriyama T, et al. The Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke (J-STARS): a multicenter, randomized, open-label, parallel-group study. *EBioMedicine* 2015; 2: 1071–1078.
23. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397.
25. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Prevention of stroke with the addition of ezetimibe to statin therapy in patients with acute coronary syndrome in IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial). *Circulation* 2017; 136: 2440–2450.
26. Vaughan CJ and Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30: 1969–1973.
27. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, et al. Cardiovascular event reduction and adverse events among subjects attaining low-density lipoprotein cholesterol <50 mg/dl with rosuvastatin. The JUPITER trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1666–1675.
28. Milionis H, Barkas F, Ntaios G, et al. Proprotein convertase subtilisin kexin 9 (PCSK9) inhibitors to treat hypercholesterolemia: effect on stroke risk. *Eur J Intern Med* 2016; 34: 54–57.
29. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722.



30. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107.

