



Cuba Salud

IV Convención
Internacional de Salud
17-21 de octubre, 2022

Policosanol frente a Atorvastatina en la recuperación funcional de pacientes con Infarto cerebral Isquémico



Autores:

Dr. Javier V. Sánchez López ¹

Mariela Duran Maturell²

Daymet González Rojas ³

Gabriela Leyva Coll ³

¹ Máster en Ciencias. Especialista de II grado en Neurología. Investigador Auxiliar. Profesor Auxiliar. Instituto de Neurología y Neurocirugía. La Habana, Cuba. Correo: javispain1969@gmail.com

² Estudiante de 4to año de la carrera de Medicina. Facultad "Manuel Fajardo". La Habana, Cuba. Correo: marieladuranmaturell@gmail.com

³ Estudiantes de 6to año de la carrera de Medicina. Facultad "Manuel Fajardo". La Habana, Cuba. Correo: vidaday98@gmail.com gabriela.leyvacoll@gmail.com

La Habana, 2022

RESUMEN

Introducción: El derrame cerebral es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad. La estatina puede mejorar el resultado funcional del accidente cerebrovascular. El Policosanol añadido a la terapia de aspirina (ASA) mejora el resultado del accidente cerebrovascular.

Objetivo: Identificar posibles diferencias en la eficacia del policosanol y la atorvastatina en la recuperación funcional de pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular isquémico.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, en el Instituto de Neurología y Neurocirugía durante el período 2017 - 2019. Los pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular reciente (≤ 30 días de evolución) y tenían puntuaciones modificadas en la Escala de Rankin entre 2 y 4 fueron asignados al azar a doble ciego a Policosanol o Atorvastatina durante 12 semanas.

Resultados: No se observaron diferencias significativas entre los grupos. La BI aumentó significativamente ($p < 0.00001$) en ambos grupos en la semana 4 y tal efecto se mejoró a partir de entonces. El aumento con el Policosanol fue mayor ($p < 0,01$) que con la Atorvastatina. El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y el colesterol total (TC) disminuyeron significativamente con ambos tratamientos, pero más con la Atorvastatina. El HDL-C aumentó significativamente ($p < 0,01$) con el Policosanol. Los triglicéridos permanecieron sin cambios.

Conclusiones: El Policosanol frente a la Atorvastatina, administrados junto con Aspirina resulta más eficaz en la recuperación funcional en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente. Se consultaron un total de 46 bibliografías de las cuales 25 fueron seleccionadas para su realización.

Palabras clave: aspirina, atorvastatina, accidente cerebrovascular isquémico, policosanol, escala modificada de Rankin, Índice de Barthel.

I. INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular, que resulta de la interrupción repentina del flujo sanguíneo a una región del cerebro que afecta al suministro de energía al sistema nervioso central, puede ser isquémico (75-80% de los casos) o hemorrágico (alrededor del 20%).⁽¹⁾ El accidente cerebrovascular isquémico es una de las principales causas de mortalidad y discapacidad en todo el mundo.^(2,3) El control de los factores de riesgo modificables del accidente cerebrovascular, como la hipertensión, la diabetes, la dislipidemia, el tabaquismo y la obesidad, son medidas clave para prevenir accidentes cerebrovasculares recurrentes.⁽⁴⁾ Actualmente se acepta que el control del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) es pertinente para la prevención de los accidentes cerebrovasculares.⁽⁵⁾

Las estatinas reducen el riesgo de derrame cerebral en diferentes subconjuntos de la población,⁽⁶⁻⁸⁾ incluidos los sujetos sin antecedentes de enfermedades cardiovasculares establecidas.⁽⁹⁾ Las mayores reducciones de los derrames cerebrales están asociadas a mayores disminuciones del LDL-C.⁽¹⁰⁾ En todas las poblaciones, las estatinas fueron más eficaces que el placebo en la reducción del riesgo de derrames cerebrales no mortales, sin diferencias entre las diferentes estatinas, como la atorvastatina, la pravastatina y la simvastatina.⁽¹¹⁾ El pretratamiento con estatinas ha demostrado reducir el tamaño del infarto y mejorar los resultados funcionales en los accidentes cerebrovasculares experimentales.⁽¹²⁾ Sin embargo, los estudios clínicos han puesto de manifiesto los efectos contradictorios de las estatinas en los resultados funcionales de los accidentes cerebrovasculares.⁽¹³⁻¹⁸⁾

El policosanol, una mezcla de 8 alcoholes de cera de caña de azúcar de alto peso molecular, ha demostrado tener efectos protectores en la isquemia cerebral experimental,⁽¹⁹⁻²¹⁾ y los estudios clínicos han encontrado resultados coherentes.⁽²²⁻²⁵⁾ Estudios abiertos a largo plazo (5 años) encontraron que el policosanol añadido a la terapia de aspirina (ASA) se asociaba a una muy buena recuperación neurológica.^(22,23) Asimismo, dos estudios a doble ciegas controlados por placebo demostraron que el policosanol 20 mg/día + aspirina (ASA) administrado durante 6 meses mejoró la recuperación neurológica en comparación con el placebo + ASA en pacientes con isquemia reciente (≤ 30 días).^(24,25)

Considerando que las Enfermedades Cerebrovasculares actualmente conforman un verdadero problema en nuestro país, ya que constituye la primera causa de discapacidad, la segunda de demencia, y la tercera de muerte, surge el siguiente problema científico: ¿Cuál es la efectividad del Policosanol frente a la Atorvastatina en la recuperación funcional de los pacientes que han sufrido una Enfermedad Cerebrovascular Isquémica?

Justificación de la investigación: Tanta buena voluntad de los médicos cubanos llega a ser enigmática cuando a pesar de los obstáculos, nuestro país resulta ser un emprendedor imperecedero en el amplio campo de la Farmacología, en este caso, con la implementación del PPG (policosanol), logrando tener un impacto positivo en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares isquémicas; por otra parte la Atorvastatina es uno de los medicamentos más comercializados internacionalmente con muy buenos resultados.

Como objetivo general para la realización del trabajo se plantea identificar posibles diferencias en la eficacia del Policosanol respecto a la Atorvastatina en la recuperación funcional de pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular isquémico.

II. MÉTODO

Tipo de estudio: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo, que se realizó en el Instituto de Neurología y Neurocirugía (La Habana, Cuba), durante el período 2017 - 2019.

Universo y Muestra: El universo contó con un total de 70 pacientes examinados, de los cuales fueron seleccionados como muestra 60 pacientes que reunían las condiciones. Para el estudio se incluyeron hombres y mujeres mayores de 40 años con accidente cerebrovascular isquémico en los 30 días anteriores a la inscripción. El accidente cerebrovascular isquémico se confirmó mediante una evaluación clínica y una tomografía realizada dentro de las 48 horas posteriores a su aparición. Los pacientes elegibles cumplían los criterios de inclusión y tenían mRS de 2, 3 ó 4 (2-4).⁽²⁵⁾ Se excluyeron los pacientes que habían sufrido un accidente cerebrovascular hemorrágico, fibrilación auricular, otras fuentes cardíacas de embolia, hemorragia subaracnoidea, hipertensión diastólica de 110 mm Hg, enfermedades de las válvulas cardíacas, antecedentes de infarto de miocardio, angina inestable o cirugía de revascularización dentro de los 6 meses anteriores al ensayo y consumo previo de policosanól.

Operacionalización de las variables:

| Variable | Clasificación | Categoría | Descripción | Estadístico |
|--|--------------------------------|---|-----------------------------------|---------------------------------|
| Edad | Cuantitativa discreta | Adulto (20 - 59) Adulto mayor (hasta 60 o más) | Según años cumplidos | Frecuencias absoluta y relativa |
| Mujeres n | Cualitativa nominal dicotómica | Sí No | Según sexo biológico | Frecuencias absoluta y relativa |
| Hombres n | Cualitativa nominal dicotómica | Sí No | Según sexo biológico | Frecuencias absoluta y relativa |
| Índice de masa corporal (kg/m²) (X SD) | Cuantitativa continua | Ninguna | Según fórmula de Quetelet | Frecuencias absoluta y relativa |
| Sobrepeso y obesidad | Cualitativa nominal dicotómica | Sí No | Según datos de Historias clínicas | Frecuencias absoluta y relativa |
| Dieta rica en sal (n) | Cualitativa nominal dicotómica | Sí No | Según datos de Historias clínicas | Frecuencias absoluta y relativa |
| Vida sedentaria (n) | Cualitativa nominal dicotómica | Sí No | Según datos de Historias clínicas | Frecuencias absoluta y relativa |
| Tabaquismo (fumar) | Cualitativa nominal Dicotómica | Sí No | Según datos de Historias clínicas | Frecuencias absoluta y relativa |
| Hipertensión arterial | Cualitativa nominal Dicotómica | Sí No | Según datos de Historias clínicas | Frecuencias absoluta y relativa |

| | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|---|---|---------------------------------|
| Diabetes | Cualitativa nominal Dicotómica | Sí No | Según datos de Historias clínicas | Frecuencias absoluta y relativa |
| Hipercolesterolemia | Cualitativa nominal Dicotómica | Sí No | Según datos de Historias clínicas | Frecuencias absoluta y relativa |
| mRSs (X SD) | Cuantitativa nominal politómica | 0: sin síntomas. 1: sin discapacidad relevante a pesar de los síntomas, capaz de realizar todas las actividades habituales. 2: discapacidad leve, incapaz de realizar toda la actividad previa pero capaz de realizar autoayuda. 3: discapacidad moderada que requiere alguna ayuda, pero capaz de caminar sin asistencia. 4: discapacidad moderada grave, incapaz de caminar sin asistencia, e incapaz de atender las necesidades corporales sin ayuda. 5: discapacidad grave; postrado en cama, incontinente, y que requiere cuidado y atención constante. 6: muerte. | Evalúa el resultado funcional del accidente cerebrovascular con puntuaciones que van de 0 a 6. | Frecuencias absoluta y relativa |
| Terapia concomitante | Cualitativa nominal politómica | Consumidores de al menos 1 terapia concomitante. IECA. Diuréticos. Medicamentos hipoglucémicos orales. | Según datos de Historias clínicas | Frecuencias absoluta y relativa |
| Índice de Barthel (BI) (X SD) | Cualitativa ordinal | Independiente (100 puntos) Baja dependencia (91-99 puntos) Dependencia moderada (61-90 puntos) Dependencia severa (41-60 puntos) Dependencia moderada (21-40) Dependencia total (0-20) | Evalúa la independencia del paciente en las actividades cotidianas con una puntuación que va desde la dependencia grave hasta la no discapacidad. | Frecuencias absoluta y relativa |

El estudio reclutó a pacientes que habían tenido un accidente cerebrovascular isquémico reciente dentro de los 30 días anteriores al reclutamiento y que habían dado su consentimiento informado por escrito (Visita 1). Los participantes se sometieron a una historia clínica y a un examen clínico completo, y se les aconsejó que comenzaran o continuaran con una dieta baja en sodio y en grasas. Se recomendó encarecidamente a los fumadores que dejaran de fumar. De los 70 pacientes examinados, 60 reunían las condiciones para la asignación al azar. Los pacientes elegibles fueron asignados aleatoriamente a doble

ciego al Policosanol o la Atorvastatina (visita 2) durante 12 semanas y asistieron a visitas de control a las 4, 8 y 12 semanas de tratamiento (visitas 3-5). Los pacientes se sometieron a un examen general y a una evaluación neurológica en cada visita. El cumplimiento del tratamiento y experiencias adversas (EA) fueron controlados desde las visitas 3 a 5, y los análisis de laboratorio en la línea de base y después de 12 semanas de tratamiento.

Los pacientes consumieron Policosanol o Atorvastatina (tabletas de 20 mg para ambos) una vez al día con el desayuno durante 12 semanas. Las tabletas de Policosanol y Atorvastatina se produjeron en MedSol y NOVATEC (La Habana, Cuba), respectivamente. Para asegurar la asignación a doble ciego a los tratamientos sin afectar a sus respectivas formulaciones, se utilizó un método de doble ciego. Los pacientes con policosanol recibieron un policosanol de 20 mg + un comprimido de placebo de atorvastatina, y los pacientes con atorvastatina recibieron un comprimido de atorvastatina de 20 mg + un comprimido de placebo de policosanol.

Debido a que el riesgo de recurrencia de los accidentes cerebrovasculares alcanza su punto máximo en las primeras horas/días después de la aparición de la apoplejía, la EA se inició pronto después del ingreso en la unidad de emergencia de accidentes cerebrovasculares. La dosis de ASA (125 mg/día) se seleccionó teniendo en cuenta que se recomiendan dosis diarias de entre 75 y 150 mg para la prevención de eventos vasculares en pacientes de alto riesgo.⁽²⁷⁻²⁹⁾

El buen cumplimiento del tratamiento, evaluado mediante el recuento de los comprimidos restantes y las entrevistas con los pacientes, consistía en consumir al menos el 85% de los comprimidos programados por período. Durante el estudio se prohibió el consumo de medicamentos reductores del colesterol o antiplaquetarios. Asimismo, los pacientes que estaban tomando estos medicamentos tuvieron que dejarlos 30 días antes de inscribirse.

Análisis estadístico: El estudio fue diseñado para tener un poder estadístico del 80% y un nivel de significación de dos caras de $p < 0,05$ para detectar una reducción significativa de la media de mRSS en comparación con la línea de base, sin diferencia entre los grupos. Dado el poder estadístico especificado, se requerían 60 pacientes elegibles. Asumiendo una tasa de abandono total del 10%, deberíamos inscribir al menos 66 pacientes. Los datos se analizaron sobre la base de la intención de tratamiento, incluyendo los de todos los pacientes que se sometieron a la aleatorización. El análisis de la varianza se utilizó para comparaciones repetidas de variables continuas (valores medios de mRSS, peso corporal, frecuencia del pulso, presión arterial). Las variables de laboratorio se compararon utilizando la prueba de Wilcoxon para muestras emparejadas (dentro de comparaciones de grupos) y la prueba U de Mann Whitney (entre comparaciones de grupos). Los datos categóricos se compararon con la prueba de probabilidad exacta de Fisher. Todos los valores de p fueron de dos caras.

Parametros éticos: La investigación fue aprobada por el Comité de Ética y de expertos de la institución donde se llevó a cabo. Se cumplieron con los principios éticos establecidos en las normas relacionadas al manejo de historias clínicas.

III. RESULTADOS

De los 70 pacientes examinados, 60 (edad media: 68 años) (24 hombres, 36 mujeres) reunían las condiciones para la asignación al azar. Todos los pacientes aleatorios (100%) completaron el ensayo. Las características de base estaban bien emparejadas en ambos grupos (Tabla 1). Los factores de riesgo más frecuentes ($\geq 20\%$) en la línea de base fueron el sedentarismo (100%), la dieta rica en sal (100%) y la

hipertensión (98,3). La terapia concomitante también estuvo bien equilibrada en los dos grupos, siendo el más frecuente el de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (93,3%).

Durante el estudio, el cumplimiento de la droga fue del 90% y similar en ambos grupos. Ningún paciente tuvo un evento cerebrovascular recurrente o cualquier otro evento vascular importante durante el ensayo.

La distribución inicial de los pacientes en los diferentes valores de mRS fue similar en ambos grupos. Después de 12 semanas de terapia, la frecuencia de los pacientes de policosanol (30/30, 100%) que alcanzó las mRSs ≤ 1 fue comparable a la del grupo de la atorvastatina (27/30, 90%).

En la tabla 2 se resumen los efectos en ambas escalas de accidentes cerebrovasculares funcionales. Después de 4 semanas de terapia, el policosanol y la atorvastatina disminuyeron significativamente ($p < 0,001$) los valores de mRSs frente a la línea de base, y este efecto del tratamiento no desapareció, sino que mejoró a partir de entonces, de modo que se encontraron disminuciones significativas de 56,5% y 52,2%, respectivamente, al finalizar el estudio. No se observaron diferencias significativas entre los grupos.

Los valores de referencia de la BI también estuvieron bien equilibrados en los dos grupos (Tabla 2). Después de 4 semanas de terapia, ambos tratamientos aumentaron significativamente ($p < 0,00001$) la BI frente a la línea de base, y este efecto se incrementó a partir de entonces, de modo que se obtuvieron aumentos del 16,5% (policosanol) y del 13,4% (atorvastatina) al finalizar el estudio. En las semanas 4 y 8 el policosanol aumentó el BI ($p < 0,05$ y $p < 0,01$, respectivamente) más que la atorvastatina (Tabla 3). En la semana 12, la frecuencia del policosanol (30/30, 100 %) y la atorvastatina (28/30, 93,3 %). Los pacientes que obtuvieron puntuaciones de BI ≥ 90 fueron comparables.

Las reducciones de lípidos logradas con atorva + ASA fueron significativamente más altas que las de policosanol ($p < 0,01$). El HDL-C aumentó significativamente (12,6%) con poli + AS ($p < 0,05$ vs línea de base), pero no cambian significativamente con la atorvastatina. Ambos tratamientos no lograron modificar los niveles de triglicéridos. Todas las variables relacionadas con los niveles de lípidos fueron estadísticamente similares en aleatoriedad. El LDL-C y el Colesterol total (TC) disminuyeron significativamente con policosanol (17,8% y 9,7%, respectivamente) y con atorvastatina (31,1% y 21,7%), respectivamente ($p < 0,01$ vs. línea de base con policosanol, $p < 0,001$ vs línea de base).

Tabla 1: Características básicas de la población estudiada en el Instituto de Neurología y Neurocirugía (2017 – 2019)

| Características | Poli + ASA (n=30) | Atorva + ASA (n=30) | Total (n=60) |
|--|-------------------|---------------------|-----------------|
| Edad (años) (X SD) | 69 \pm 9 | 67 \pm 11 | 68 \pm 10 |
| Índice de masa corporal (kg/m2) (X SD) | 26.2 \pm 1.5 | 26.0 \pm 1.4 | 26.0 \pm 1.5 |
| Mujeres n (%) | 19 (63.3%) | 17 (56.7%) | 36 (60.0%) |
| Hombres n (%) | 11 (36.7%) | 13 (43.3%) | 24 (40.0%) |
| mRSs (X SD) | 2.30 \pm 0.47 | 2.30 \pm 0.47 | 2.30 \pm 0.47 |
| Dieta rica en sal (n) | 30 (100%) | 30 (100%) | 60 (100%) |
| Vida sedentaria (n) | 30 (100%) | 30 (100%) | 60 (100%) |
| Hipertensión (n) | 29 (96.7%) | 30 (100%) | 59 (98.3) |
| Sobrepeso y obesidad (n) | 25 (83.3%) | 21 (70%) | 46 (76.7%) |
| Fumar (n) | 19 (63.3%) | 15 (50.0%) | 34 (56.7) |
| Diabetes (n) | 8 (26.7%) | 5 (16.7%) | 13 (21.7%) |
| Hipercolesterolemia (n) | 6 (20.0%) | 5 (16.7%) | 11 (18.3%) |

| Terapia concomitante (≥5%) | | | |
|---|------------|-------------|------------|
| Consumidores de al menos 1 terapia concomitante | 29 (96.7%) | 30 (100.0%) | 59 (98.3%) |
| IECA | 29(96.7%) | 27 (90.0%) | 56 (93.3%) |
| Diuréticos | 3 (10.0%) | 5 (16.7%) | 8 (26.7%) |
| Medicamentos hipoglucémicos orales | 4 (13.3%) | 3 (10.0%) | 7 (23.3%) |

Fuente: Historias clínicas individuales.

(X ± SD) significa desviación estándar. Poli: policosanol, Atorva: atorvastatina, mRSs: Puntuación de la Escala de Clasificación Modificada, IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; Todas las comparaciones no fueron significativas

Tabla 2: Efectos en la recuperación neurológica evaluados a través de las escalas funcionales de accidentes cerebrovasculares

| Tratamiento | Línea de base | 4 semanas | 8 semanas | 12 semanas | % de cambio vs línea de base |
|--|---------------|---------------|-----------------|------------------|------------------------------|
| Puntuación de la Escala de Rankin modificada (mRSs) (X SD) | | | | | |
| Poli + ASA | 2.30 ± 0.47 | 1.57 ± 0.50** | 1.10 ± 0.30*** | 1.00 ± 0.00*** | -56.5 |
| Atorva + ASA | 2.30 ± 0.47 | 1.73 ± 0.45* | 1.20 ± 0.41*** | 1.10 ± 0.30*** | -52.2 |
| Índice de Barthel (BI) (X SD) | | | | | |
| Poli + ASA | 79.83 ± 2.78 | 87.33±3.41*** | 91.83± 3.34***+ | 93.00± 2.49***++ | +16.5 |
| Atorva + ASA | 79.83± 3.07 | 86.00±3.81*** | 89.83± 3.34*** | 90.50± 3.04*** | +13.4 |

Fuente: Historias clínicas individuales.

(X SD) desviación estándar media. Poli: policosanol, Atorva: atorvastatina, ASA: aspirina; *p <0,001, **p <0,0001, ***p <0,00001 (Prueba de Wilcoxon para muestras emparejadas, ajuste de Bonferroni); p <0,05, p <0,01 Comparación con Atorva + AS (prueba U de Mann Whitney)

Los tratamientos eran seguros y bien tolerados. Ningún paciente se retiró del estudio. Los tratamientos no perjudicaron los indicadores físicos o sanguíneos de seguridad y los valores individuales no estuvieron fuera de los límites normales (los datos no se muestran para simplificar). Ocho pacientes, todos tratados con atorvastatina, experimentaron EA durante el estudio: 4 refirieron dolor muscular, 4 experimentaron acidez estomacal y 1 reportó tener dolor de estómago, sin diferencias significativas entre los grupos.

IV. CONCLUSIONES

El Policosanol (20 mg/día) frente a la Atorvastatina (20 mg/día), administrados junto con ASA, durante 12 semanas dentro de los 30 días siguientes al inicio del accidente cerebrovascular, tiende a ser más eficaz en la recuperación funcional en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico reciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amarencu P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. Classification of Stroke Subtypes, *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27: 493-501.
2. Di Carlo A. Carga humana y económica de la apoplejía, *Envejecimiento.* 2009; 38:4-5.
3. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB. Heart disease and stroke statistics-2012 update, *Circulation.* 2012; 125: e2-220.
4. Couillard P, Poppe AY, Coutts SB. Predicción de apoplejía recurrente después de una apoplejía menor y un ataque isquémico transitorio, *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009; 7:1273-81.
5. Arboix A. Factores de riesgo cardiovascular para el accidente cerebrovascular agudo: Perfiles de riesgo en los diferentes subtipos de accidente cerebrovascular isquémico *Casos Clínicos Mundiales J.* 2015; 3: 418-29.
6. Amarencu P, Labreuche J. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention, *Lancet Neurol.* 2009; 8:453-63.
7. O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients, *Am J Med.* 2008; 121: 24-33.
8. Filalo J, Duque G, Steele R, Jukema W, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Las estatinas para la prevención secundaria en pacientes ancianos: un meta-análisis bayesiano jerárquico, *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 37-45.
9. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis, *Lancet.* 2008; 371: 117-125.
10. Rugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials, *BMJ.* 2009; 338: b2376.
11. Naci H, Brughts JJ, Fleurence R, Ades AE. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials, *QJM.* 2013; 106: 299-306.
12. Guan W, Kozak A, Fagan SC. Drug repurposing for vascular protection after acute ischemic stroke, *Acta Neurochir Suppl.* 2011; 111:295-98.
13. Lakhan SE, Bagchi S, Hofer M. Statins and clinical outcome of acute ischemic stroke: a systematic review, *Int Arch Med.* 2010; 3:22.
14. Hjalmarsson C, Bokemark L, Manhem K, Mehlig K, Andersson B. The effect of statins on acute and long-term outcome after ischemic stroke in the elderly, *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012; 10: 313-22.
15. Song B, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang C, Wang A. Association between statin use and short-term outcome based on severity of ischemic stroke: a cohort study, *PLoS One.* 2014; 9: e84389.
16. Asdaghi N, Coulter JI, Modi J, Camden MC, Qazi A, Goyal M. La terapia con estatinas no afecta el perfil radiográfico y clínico de los pacientes con AIT y derrame cerebral menor, *Am J Neuroradiol.* 2015; 23: 275-83
17. Chróinín N, Asplund K, Asberg S, Callaly E, Cuadrado E, Díez E. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials, *Stroke.* 2013; 44: 448-56.
18. Arruzazabala ML, Carbajal D, Molina V, Valdés S, Mas R. Efecto del policosanol sobre la isquemia cerebral en los jerbos mongoles: papel de la prostaciclina y el tromboxano A2, *Prostag, Leuk y ácidos grasos esenciales, Brasil J Med Biol Res.* 1993; 49: 695-97.
19. Molina V, Arruzazabala ML, Carbajal D, Valdés S, Noa M, Mas R. Efecto del policosanol sobre la isquemia cerebral en los jerbos mongoles, *Brasil J Med Biol Res.* 1999; 32: 1269-76.
20. Molina V, Ravelo Y, Noa M, Mas R, Pérez Y, Oyarzábal A. Therapeutic Effects of Policosanol and Atorvastatin against Global Brain Ischaemia-Reperfusion Injury in Gerbils, *Indian J Pharm Sci.* 2013; 75: 635-41.
21. Ortega L, Sánchez J, Mas R, Fernández L, Mendoza S, Gamez R. Effects of policosanol on patients with ischemic stroke. Un estudio piloto abierto, *J med food.* 2006; 9:378-85.
22. Sánchez J, Mas R, Mendoza S, Fernández J, Ruiz D. Efectos del policosanol en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico con ataque isquémico transitorio previo: un seguimiento a largo plazo, *Rev CENIC CienBiol.* 2010; 41:23-29.
23. Sánchez J, Fernández L, Illnait J, Arruzazabala ML, Molina V, Mas R. Effects of policosanol on the recovery of ischemic stroke: a randomized controlled study, *IOSR Journal of Pharmacy.* 2012; 2:14-24.
24. Sánchez J, Fernández L, Illnait J, Arruzazabala ML, Molina V, Mas R. Effects of policosanol on the recovery of ischemic stroke: a randomized controlled study. *Revista de Farmacia de la IOSR.* 2013; 4: 31-40.
25. Rankin J. Accidentes cerebrovasculares en pacientes mayores de 60 años. II. Pronóstico, *Scott Med J.* 1957; 2: 200-15.