



resumen ■ **Objetivo:** analizar en profundidad la pertinencia, diseño, resultados y conclusiones de un estudio por el que las agencias reguladoras han dado a la rosuvastatina la indicación de "prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo". **Material y métodos:** lectura crítica del ensayo publicado. **Resultados y conclusiones:** no está claro el papel de la PCR_{as} en la patogénesis de la arteriosclerosis. No se justifica su uso como marcador de riesgo cardiovascular dado su escaso valor predictivo. La interrupción prematura del estudio sobredimensiona sus resultados. No hubo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular y no están claras las causas de la mortalidad total. Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la proyección a largo plazo de la mortalidad total, lo que quita validez al dato aportado en el estudio. Hubo un aumento pequeño pero significativo de los pacientes que desarrollaron diabetes. Además de ser un ensayo con alto riesgo de sesgo, el autor principal tiene graves conflictos de interés. Los resultados de este estudio no deberían modificar nuestra práctica en prevención primaria.

Rosuvastatina y el estudio JUPITER. Evaluación crítica

Un planeta sin vida en la galaxia de la prevención primaria

ANTONIO LÓPEZ
Servicio de Prestaciones Farmacéuticas. SNS-O

JAMES M WRIGHT
Director de Therapeutics Initiative. Universidad de British Columbia.
Vancouver, Canadá

En noviembre de 2008 se publicaba el estudio JUPITER¹. Unos meses antes, en marzo del mismo año, en el congreso del *American College of Cardiology*, se anunciaba la interrupción del mismo debido a los estupendos resultados previos registrados, una reducción del 50% en los niveles de c-LDL, una reducción del 37% en los niveles de proteína C-reactiva y un 50% en la reducción de las complicaciones cardiovasculares.

El objeto de este artículo es analizar en profundidad la pertinencia, diseño, resultados y conclusiones de un estudio por el que las agencias reguladoras han dado a la rosuvastatina la indicación de “prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tratamiento adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo”. El ensayo JUPITER también se ha usado como argumento para intentar modificar las guías de práctica clínica actuales.

Justificación y pregunta de investigación del estudio JUPITER

Casi la mitad de los episodios cardiovasculares ocurren en pacientes con niveles normales o incluso bajos de c-LDL. Existe además controversia acerca de si los beneficios de las estatinas van más allá que los esperados por la reducción de los niveles de colesterol² ya que, por ejemplo, las estatinas reducen (aunque muy poco) el riesgo de ictus y, sin embargo, los niveles de colesterol no son un factor de riesgo para el mismo.

Por otra parte, la proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR_{as}), según algunos estudios, sería un biomarcador o predictor independiente de futuros episodios vasculares³. Según estos estudios, la PCR_{as}, al ser un marcador de la inflamación, nos podría identificar aquellos pacientes con enfermedad aterotrombótica, que en el fondo es una enfermedad inflamatoria⁴. La PCR_{as} podría participar en las primeras lesiones arterioscleróticas y en la conversión de la placa estable en inestable⁵ y, por tanto, su presencia elevada detectaría un marcado incremento del riesgo de infarto de miocardio, ictus, enfermedad arterial periférica y muerte súbita.

En el estudio AFCAPS/TexCAPS⁶, que valoraba la utilidad de lovastatina en pacientes con distintos niveles de c-LDL y bajos niveles de c-HDL, se vio que, al estratificar los resultados en función de la concentración basal de PCR_{as}, la lovastatina fue más eficaz en aquellos pacientes con altos niveles de c-LDL, pero también en aquellos con niveles bajos de c-LDL y altos niveles de PCR_{as}⁷ (tabla 1).

Como resultado de este análisis, un panel de expertos del *Centers for Disease Control and Prevention* y la Asociación Americana del Corazón realizaron la primera guía de biomarcadores de la inflamación en la práctica clínica en enero de 2003. En este documento se adjudica un cierto papel a la medición y estratificación del riesgo en función de los niveles de PCR_{as}⁸.

Tabla 1. Adaptado de Ridker et al. Medición de la PCR_{as} para el establecimiento de los objetivos de tratamiento con estatinas en la prevención primaria de episodios coronarios agudos. N Engl J Med 2001;344: 1959-1965.

SUBGRUPO	LOVASTATINA	PLACEBO	RR	NNT
	TASA DE EPISODIOS	TASA DE EPISODIOS		
LDL < mediana y PCR < mediana	0,025	0,022	1,08 (0,56-2,08)	
LDL < mediana, PCR > mediana	0,029	0,051	0,58 (0,34-0,98)	48
LDL > mediana, PCR < mediana	0,020	0,050	0,38 (0,21-0,70)	33
LDL > mediana, PCR > mediana	0,038	0,055	0,68 (0,42-1,10)	58

Mediana PCR_{as} : 0,16 mg/dl. Mediana c-LDL : 149,1 mg/dl.

Tabla 2. Características basales de la población del ensayo JUPITER.

CARACTERÍSTICAS	ROSUVASTATINA	PLACEBO
Edad	66 (60,0-71,0)	66 (60,0-71,0)
Mujeres	3.426 (38,5%)	3.375 (37,9%)
IMC	28,3 (25,3-32,0)	28,4 (25,3-32,0)
HTA	134 (124-145)	134 (124-145)
Tabaco	15,7%	16,0%
Uso de aspirina	16,6%	16,6%
Síndrome Metabólico	3.652 (41,0%)	3.723 (41,8%)
c-LDL	108 (94-119)	108 (94-119)
PCR _{as}	4,2 (2,8-7,1)	4,3 (2,8-7,2)

Diseño⁹

El estudio JUPITER es un estudio aleatorizado, multicéntrico en el que se comparan 20 mg de rosuvastatina c/24h frente a placebo. El tamaño muestral se calculó estimando una potencia del 90% para detectar una reducción del 25% en el riesgo de un episodio cardiovascular mayor. Según esto el estudio necesitaba 514 episodios. Calculando un seguimiento medio de 3,5 años, se necesitaba un tamaño muestral de 12.000 pacientes. Los promotores estimaron, no obstante, el tamaño en 15.000 previendo pérdidas en el estudio.

nario equivalente (tabla 2). Otros criterios de exclusión fueron:

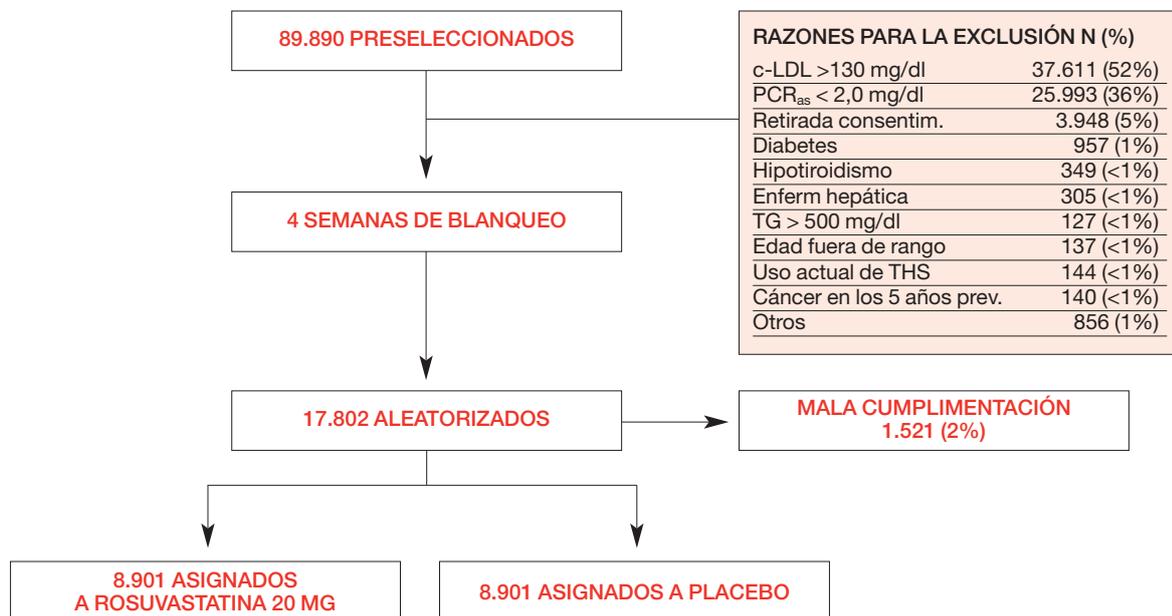
- Uso concomitante de estatinas u otros medicamentos hipolipemiantes
- Utilización de THS, diabetes, elevación de transaminasas, hipertensión no controlada, historia de cáncer en los últimos 5 años, enfermedades en las que existe inflamación crónica y “condiciones graves médicas o psicológicas que pueden comprometer el éxito de la participación del paciente en el estudio”. Se realizó un periodo de 4 semanas en la pre-aleatorización para garantizar un cumplimiento de al menos el 80%.

Población en estudio

Se reclutaron 17.802 sujetos, hombres ≥ 50 años y mujeres ≥ 60 años, con PCR_{as} > 2 mg/l y con c-LDL < 130 mg/dl y triglicéridos < 500 mg/dl, sin historial de IM, ictus, revascularización o riesgo coro-

De un total de 89.890 pacientes preseleccionados, 72.088 fueron rechazados (80%). El 52,2% de los rechazados lo fueron por tener niveles de c-LDL > 130 mg/dl y un 36,1% por tener niveles de PCR_{as} < 2,0 mg/l. El resto fueron rechazados por otras causas (figura 1).

Figura 1. Razones para la exclusión.



Emplazamiento

Los países que más pacientes aportaron fueron EE.UU. 4.021, Reino Unido 2.873, Sudáfrica 2.497 y Canadá 2.020. El resto de pacientes provenía de países del este de Europa y de América Central y Sudamérica. No hubo ningún paciente asiático.

Objetivos del estudio⁷

Determinar hasta qué punto la utilización de rosuvastatina 20 mg al día, reduce la aparición de un primer episodio cardiovascular (variable combinada de muerte cardiovascular, ictus, IM, hospitalización por angina inestable o revascularización). Como variables secundarias se estudió la seguridad a largo plazo de la rosuvastatina en términos de *mortalidad total*, *mortalidad no cardiovascular* y *episodios adversos*. También se midió el papel de la rosuvastatina en la reducción de la incidencia de diabetes tipo 2. Según los autores, este objetivo nos reflejaría el hecho de que la PCR_{as} también predice el comienzo de la diabetes y que la inflamación parece establecer una estrecha relación entre la diabetes y la aterotrombosis. Finalmente este ensayo también prevé evaluar la relación entre la rosuvastatina y la prevención de fracturas y episodios trombóticos venosos.

Resultados

El estudio se suspendió anticipadamente a los 1,9 años de media, cuando estaba prevista una media de seguimiento de 3,5 años. Esta suspensión se debió a la disminución de la incidencia de la va-

riable principal en el grupo tratado con rosuvastatina (tabla 3).

Conclusión de los autores

En este ensayo se demuestra que, en sujetos aparentemente sanos tanto hombres como mujeres, que no tienen hiperlipidemias y que presentan niveles elevados de PCR_{as}, la rosuvastatina reduce significativamente las tasas de un primer episodio cardiovascular y la mortalidad total frente a placebo.

Papel de los financiadores

El patrocinador del estudio fue Astra-Zeneca, propietario de la rosuvastatina. El patrocinador se encargó de recoger los datos del estudio y de monitorizar y supervisar los lugares de realización del ensayo, aunque declara que no participó en el análisis de los datos y en la redacción del trabajo publicado. Así mismo, manifiesta que no accedió a los datos “no ciegos” del ensayo hasta después del envío del trabajo para su publicación.

Declaración de conflicto de interés

Varios de los autores del estudio declaran conflictos de interés con distintos laboratorios farmacéuticos y, en especial, con el patrocinador del estudio. Pero el mayor conflicto de interés es el que presenta el autor principal del artículo que es coinventor, entre otros biomarcadores, de la patente de la prueba que mide la PCR_{as}, que además ha sido licenciada a Astra-Zeneca.

Tabla 3. Resultados del estudio JUPITER.

VARIABLE	ROSUVASTATINA (8.901)		PLACEBO (8.901)		HR (IC 95%)	p
	Nº	T. ANUAL /100 PAC.	Nº	T. ANUAL /100 PAC.		
Variable principal	142	0,77	251	1,36	0,56 (0,46-0,69)	<0,00001
IM no fatal	22	0,12	62	0,33	0,35 (0,22-0,58)	<0,00001
IM total	31	0,17	68	0,37	0,46 (0,30-0,70)	0,0002
Ictus no fatal	30	0,16	58	0,31	0,52 (0,33-0,80)	0,003
Ictus total	33	0,18	64	0,34	0,52 (0,34-0,79)	0,002
Revascularización arterial	71	0,38	131	0,71	0,54 (0,41-0,72)	<0,0001
Hospitalización por angina inestable	16	0,09	27	0,14	0,59 (0,32-1,10)	0,09
Revascularización arterial u hospitalización por angina inestable	76	0,41	143	0,77	0,53 (0,40-0,70)	<0,00001
IM, ictus o muerte de causas cardiovasculares	83	0,45	157	0,85	0,53 (0,40-0,69)	<0,00001
Muerte de causa conocida	190	0,96	235	1,19	0,81 (0,67-0,98)	0,03
Cualquier muerte	198	1,00	247	1,25	0,80 (0,67-0,97)	0,02

Evaluación crítica del ensayo

Validez externa

El estudio en principio está bien diseñado, con un número importante de pacientes, con una metodología correcta y con análisis por intención de tratar. Los pacientes preseleccionados tomaron placebo durante 4 semanas y solo aquellos que fueron buenos cumplidores fueron aleatorizados. Un gran número de individuos que fueron previamente preseleccionados fueron excluidos (81%). Este hecho resta validez externa al estudio. No hubo pacientes asiáticos en el estudio, muy probablemente porque en la ficha técnica de la rosuvastatina se avisa de que en estos pacientes se produce una modificación cinética que podría aumentar las concentraciones plasmáticas hasta dos veces en estos pacientes¹⁰.

Hay que destacar que había un subgrupo de pacientes de alto riesgo que, por tanto, podrían explicar parte de los resultados: un 25% de los participantes en el estudio tenían un IMC > 32, había un 16% de fumadores y otro 25% con c-HDL < 40 mg/dl.

Variable principal

La primera consideración que se debe hacer de este estudio es la variable principal. Esta es una variable compuesta en la que se incluyen, entre otras, variables de entidad tan diferentes como hospitalización por angina inestable y muerte de origen cardiovascular. En más de una ocasión hemos comentado que las variables compuestas con componentes de entidad clínica tan diferente como éstas se prestan a interpretaciones erróneas de los resultados y dificultan el extraer conclusiones adecuadas¹¹. No tiene la misma trascendencia para el paciente ser hospitalizado que morir.

Interrupción prematura

La interrupción prematura del estudio confiere un sesgo importante teniendo en cuenta que los estudios terminados prematuramente por observarse un beneficio en un momento dado, tienden a magnificar este beneficio independientemente de que se den las condiciones estadísticas para su terminación¹². Por ejemplo, para tratamientos que muestran un beneficio del 20% en ensayos completados (RR=0,80), un ensayo terminado prematuramente podría sobreestimar el beneficio más de 2 veces por regla general (RR=0,57)¹². Generar estimaciones exageradas del efecto positivo de un tratamiento viola el requerimiento ético de cualquier investigación que es la validez científica¹³.

Los comités que supervisan los ensayos deberían esperar un número sustancial de acontecimientos acumulados antes de sugerir un final temprano al ensayo, más aún considerando que los peligros de interrumpir un ensayo antes de tiempo no son triviales (los riesgos incluyen falsos positivos, una sobreestimación del resultado, un resultado menos convincente o una ocasión perdida de obtener datos esenciales sobre los efectos adversos de un medicamento)¹⁴.

Sigue siendo un hecho sin explicar el por qué se hizo el estudio con 17.000 pacientes cuando estaban previstos 15.000, siendo éste ya un número alto para suplir posibles pérdidas.

La práctica de parar prematuramente un estudio y presentar su efecto en términos relativos y no absolutos, es una estrategia que ha asumido en los últimos años la industria farmacéutica con el objetivo de diseminar rápidamente y de la forma más favorable los resultados de los ensayos clínicos, maximizando los potenciales beneficios y minimizando los costes de investigación¹⁵.

¿Es pertinente la pregunta de investigación?

En principio parece pertinente el descubrir hasta qué punto la rosuvastatina es más eficaz que placebo en la disminución de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con c-LDL no elevado y PCR_{as} elevada. Otra cosa es que podamos diseñar nuevas estrategias de prevención de la enfermedad cardiovascular con los resultados obtenidos. El ensayo no cuenta con un grupo comparador con PCR_{as} no elevada y también debe considerarse que la rosuvastatina modifica los niveles de c-LDL. Todo ello condiciona la interpretación de sus resultados.

La proteína C-reactiva de alta sensibilidad (PCR_{as})

Hemos visto en la justificación del estudio que, según algunos autores, la PCR_{as} podría ser un factor causal en la patogénesis de la aterosclerosis. Pero también hay autores que piensan que la PCR_{as} no estaría implicada en dicho proceso y que sería simplemente un marcador que nos podría llevar a confusión, especialmente en un entorno en el que se encuentran múltiples factores de riesgo como tabaco, hipertensión, obesidad, sedentarismo, etc.

Precisamente para tratar de dilucidar si la PCR_{as} es un marcador que nos puede indicar un proceso arteriosclerótico o un factor causal del propio proceso, se diseñó un estudio en el que se veía que una población con polimorfismo genético y que,

por tanto, tenía elevados niveles de PCR_{as}, no se asociaba con un incremento de la enfermedad vascular isquémica¹⁶. Este hallazgo implicaba que la PCR_{as} no es un factor causal implicado en la patogénesis de la arteriosclerosis y que, por tanto, focalizar la PCR_{as} como objetivo de reducción plasmática mediante un fármaco no implicaría beneficio a la hora de reducir los episodios cardiovasculares¹⁷. No obstante, para confirmar esta hipótesis sería necesario realizar un ensayo clínico con medicamentos que actuaran exclusivamente sobre la PCR_{as}.

En una publicación posterior¹⁸, los autores dan algunos de los resultados en función de los niveles de PCR_{as} basales. Sin embargo, estos datos no prueban la relación directa entre riesgo cardiovascular y PCR_{as}, es más, sirven para poner en duda la plausibilidad biológica de la relación entre disminución de la PCR y beneficio cardiovascular esperado, ya que los pacientes con el tercil más bajo de PCR son los que tienen mayor beneficio cardiovascular (tabla 4).

Por otra parte, el valor predictivo positivo de la PCR_{as} fue solo del 1,35% (251 episodios en 8.901 pacientes del grupo placebo) en el estudio JUPITER. Pero, además, incluso si la asociación entre PCR_{as} y episodios cardiovasculares fuera grande, haría falta un grupo en el estudio JUPITER con bajos niveles de c-LDL y de PCR_{as} para poder probar la relación o, como hemos comentado, testar agentes con capacidad para disminuir la PCR_{as} y sin acción sobre el c-LDL. Paradójicamente, este estudio no nos va a responder acerca de la importancia o no de disminuir la PCR_{as} y si ésta es útil para prevenir los episodios cardiovasculares. Y de esta forma lo reconocen los autores en el diseño del propio estudio⁷.

Recientemente se ha presentado un estudio¹⁹ *post-hoc* (recordemos que estos estudio solo sirven para generar hipótesis que luego deben ser confirmadas) del ensayo ASCOT en el que una significativa reducción de la PCR_{as} no predijo una disminución de los episodios cardiovasculares. Ningún dato de este estudio, reveló información alguna acerca de la eficacia sobre la incidencia de episodios cardiovasculares de la disminución de la PCR_{as}, tanto respecto a los niveles basales de PCR_{as} como a la reducción de PCR_{as} en términos absolutos.

Este estudio sugiere que utilizar la PCR_{as} como marcador de riesgo para decidir tratar a un paciente no añade ningún valor a la medida de los factores de riesgo habituales como son el tabaco, la hipertensión y los niveles de c-HDL y c-LDL. De hecho los autores del estudio cuestionan la indicación dada por la FDA a la rosuvastatina de tratamiento de pacientes con niveles elevados de PCR_{as} (>2 mg/l).

Los resultados ¿son relevantes?

Desde muchos ámbitos los resultados del estudio JUPITER se nos han presentado como extraordinarios pero intentemos analizarlos detalladamente. Como podemos deducir de la tabla aportada en el estudio, la reducción de riesgo absoluto de la variable principal es del 1,22% (2,81 frente a 1,59). ¿Es esto mucho? Cuando se muestran los datos crudos en una tabla de este tipo y uno se fija, por ejemplo, en los resultados de infarto de miocardio, ictus, o muerte de origen cardiovascular, las diferencias parecen ser importantes (157 frente a 83). De hecho, en muchos lugares se ha publicitado este estudio como uno en el que se ha

Tabla 4. Incidencia de episodios vasculares futuros en el estudio JUPITER en base al tercil basal de PCR_{as} en hombres.

TERCIL	CRP _{as} (mg/L)	PACIENTES (N)	TASA INCIDENCIA 100 PERSONAS/AÑO			RR	IC 95%	p	RRA
			Cohorte completa	Rosuvastatina	Placebo				
VARIABLE PRINCIPAL									
Superior	>5,4	3.741	1,42	1,09	1,73	0,63	0,43-0,93	0,02	0,64
Medio	3,1-5,4	3.601	1,24	0,98	1,49	0,66	0,44-1,00	0,048	0,51
Inferior	2,0-3,1	3.659	0,99	0,59	1,39	0,43	0,26-0,69	0,0003	0,80
p tenden.	0,023	0,042	0,20						
VARIABLE PRINCIPAL + MORTALIDAD TOTAL									
Superior	>5,4	3.741	3,05	2,65	3,44	0,77	0,60-1,00	0,045	
Medio	3,1-5,4	3.601	2,03	1,59	2,46	0,65	0,47-0,89	0,0007	
Inferior	2,0-3,1	3.659	1,61	1,24	1,99	0,62	0,44-0,89	0,008	
p tenden.	<0,0001	0,0001	0,0001						
VARIABLE PRINCIPAL + TROMBOSIS VENOSA + MORTALIDAD TOTAL									
Superior	>5,4	3.741	3,29	2,84	3,72	0,76	0,59-0,98	0,03	
Medio	3,1-5,4	3.601	2,18	1,65	2,70	0,61	0,45-0,84	0,002	
Inferior	2,0-3,1	3.659	1,84	1,44	2,25	0,64	0,46-0,89	0,007	
p tenden.	0,0001	0,0001	0,0001						

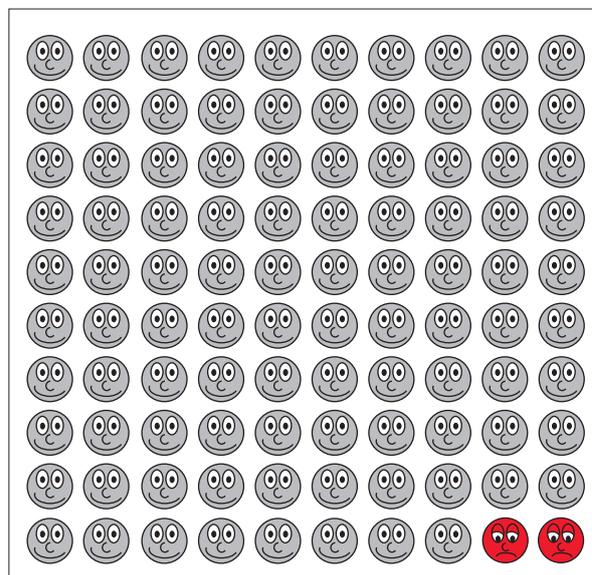
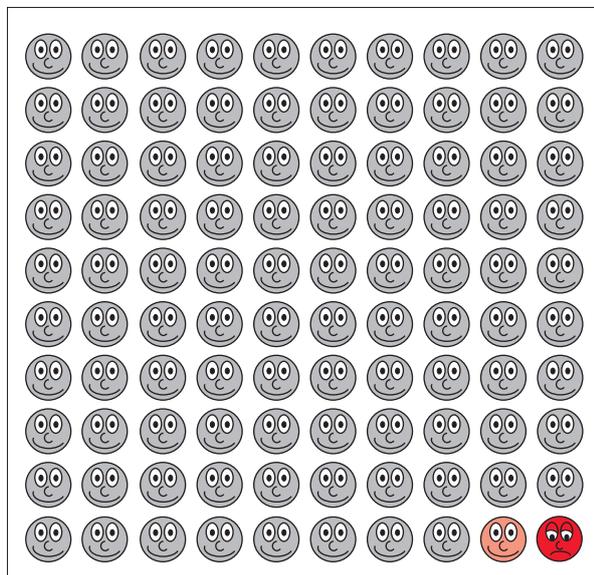
RRA: reducción del riesgo absoluto.

visto una indiscutible reducción de la mortalidad cardiovascular (tabla 5). Hagamos una representación visual de estos datos:

La mortalidad cardiovascular no viene descrita en el estudio. Los autores solo la describen numéricamente en una de las respuestas de una carta al

Rosuvastatina 20 mg

Placebo



Variable: IM, ictus o mortalidad cardiovascular. Durante 1,9 años. La probabilidad de no beneficiarse del tratamiento en esta variable es aproximadamente del 99%.

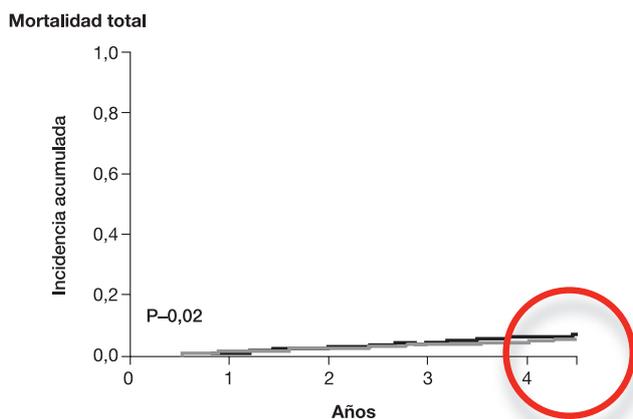
Tabla 5. Resultados del estudio JUPITER.

	HR	RRA	NNT
Variable principal	0,56 (0,46-0,69)	1,22% (0,85%-1,5%)	83 (67-118)
IM no fatal	0,35 (0,22-0,58)	0,45% (0,29%-0,55%)	221 (184-342)
IM total	0,46 (0,30-0,70)	0,41% (0,23%-0,53%)	245 (189-441)
Ictus no fatal	0,52 (0,33-0,80)	0,31% (0,13%-0,43%)	322 (231-774)
Ictus total	0,52 (0,34-0,79)	0,34% (0,15%-0,47%)	291 (211-666)
Revascularización arterial	0,54 (0,41-0,72)	0,67% (0,41%-0,86%)	150 (117-246)
Hospitalización por angina inestable	0,59 (0,32-1,10)	0,12% (-0,03%-0,2%)	815 (491-3345)
Revascularización arterial u hospitalización por angina inestable	0,53 (0,40-0,70)	0,75% (0,47%-0,95%)	135 (105-211)
IM, ictus o muerte de causas cardiovasculares	0,53 (0,40-0,69)	0,82% (0,54%-1,05%)	123 (96-186)
Muerte de causas conocidas	0,81 (0,67-0,98)	0,49% (0,05%-0,86%)	204 (117-1945)
Mortalidad total	0,80 (0,67-0,97)	0,49% (0,08%-0,86%)	204 (117-1296)

director. En los datos que tiene recogidos la FDA²⁰ de este estudio, curiosamente sí que aparecen los datos de mortalidad cardiovascular (0,4% frente a 0,5%) HR=0,80 (0,51-1,24). Por tanto, **no hay diferencias significativas** en la mortalidad cardiovascular entre los pacientes tratados con rosuvastatina y el placebo. El hecho de que no haya diferencias significativas en la mortalidad por causas cardiovasculares, todavía pone más en tela de juicio la interrupción prematura del ensayo. Algunos autores han calculado la mortalidad cardiovascular de forma indirecta, de la variable infarto de miocardio, ictus y muerte cardiovascular

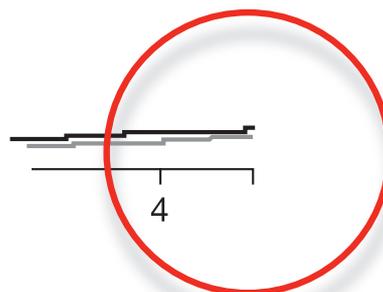
de otras causas, restando los ictus e infartos no fatales. Calculado de este modo, se obtienen 31 fallecimientos para la rosuvastatina y 37 para el placebo (diferencias no significativas). Otra forma indirecta de contemplar la mortalidad cardiovascular es deducir los infartos e ictus mortales de la tabla, por lo que tendríamos 9 infartos mortales con rosuvastatina y 6 infartos mortales en el grupo placebo. Según la tabla habría 3 ictus mortales en el grupo rosuvastatina y 6 en el grupo placebo. Por tanto, la mortalidad debida exclusivamente a infartos de miocardio y ictus sería idéntica en los dos grupos 12 frente a 12. Pero, si ha habido 12

Gráfico 1



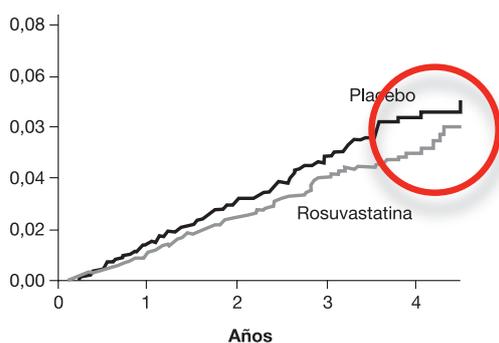
Nº de pacientes en riesgo

Rosuvastatina	8901	8847	8787	6999	4312	2268	1602	1192	676	227
Placebo	8901	8852	8775	6987	4319	2295	1614	1196	681	246



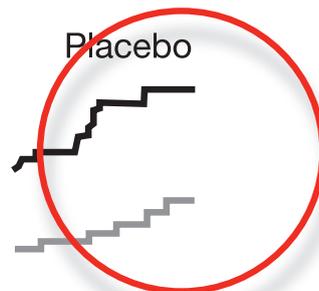
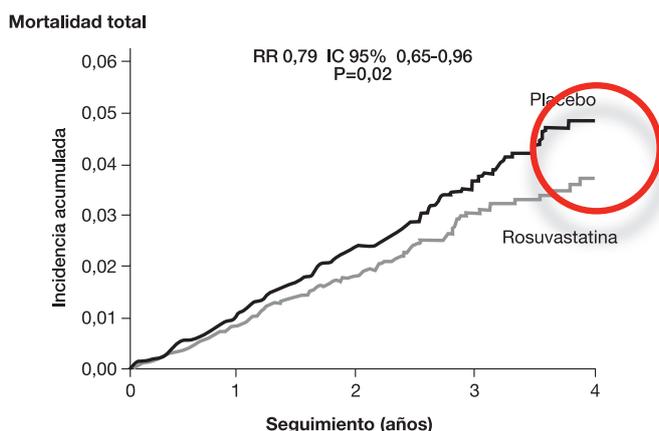
El Gráfico 1, es la presentación de la tabla original, tal y cómo debe ser presentada y en la que cuesta visualmente ver cualquier beneficio. *N Engl J Med 2008;359:2195-207.*

Gráfico 2



El Gráfico 2 es la presentación anterior, pero aumentada la escala 10 veces, para que se pueda visualizar alguna diferencia. *N Engl J Med 2008;359:2195-207.*

Gráfico 3



El Gráfico 3 es igual al anterior pero con dos diferencias, el eje "Y" se ha recortado para dar más sensación de amplitud entre las curvas y la duración se ha limitado en el eje "X" a 4 años, buscando el momento de máxima amplitud entre las curvas. *Cir Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:279-285.*

muerres por ictus o IM en los dos grupos... ¿de qué han muerto los otros 19 y 25 respectivamente? Esta información no se suministra en la publicación y ha sido objeto de controversia y cartas cruzadas^{21,22}. La mortalidad total presentaba diferencias significativas. Sin embargo, cuando las curvas de supervivencia se estudian detalladamente, las cosas no están tan claras como pueden parecer (gráficos 1, 2 y 3).

**¿Son plausibles estos resultados?
¿Están claros?**

¿Tiene sentido que un medicamento, que en teoría puede disminuir los episodios cardiovasculares, no disminuya la mortalidad cardiovascular pero sí disminuya la mortalidad total? Como muy bien comenta De Lorgeril¹⁹ en su artículo, la tasa de mortalidad por infarto es increíblemente baja

(9/22 y 6/62), especialmente en el grupo placebo. Según el estudio MONICA²³, un 50% de los pacientes infartados mueren en las 3-4 semanas posteriores al infarto. Incluso en poblaciones de bajo riesgo como la mediterránea o japonesa, la mortalidad después del primer infarto es aproximadamente del 40%. En el estudio JUPITER la mortalidad de los infartados es del 8,8% en el grupo placebo y del 29% en el grupo rosuvastatina. Evidentemente estos datos son poco plausibles¹⁵.

Con respecto a la mortalidad total, los datos presentados son de un HR = 0,80 (0,67-0,97), con una diferencia absoluta del riesgo del 0,6% (0,1%-0,9%). Sin embargo, y si nos fijamos en la gráfica 2, vemos que las curvas tienden a converger al final, tal como se comenta en el informe de la FDA. Cuando se hace el análisis a los 4,4 años (que es la duración de la gráfica presentada en el estudio original y la presentada a la FDA) y no a los 4 años, la mortalidad tampoco presenta significación estadística. En este caso, la diferencia absoluta del riesgo es de 0,7% (-0,4% a 1,8%). Por tanto, no está claro que la rosuvastatina 20 mg ofrezca ventaja frente al placebo en la mortalidad total²⁴.

Hay otros datos que nos hacen dudar de la consistencia de los resultados del estudio JUPITER. Previamente a este estudio, la rosuvastatina no había conseguido demostrar la disminución de enfermedad vascular en tres grandes estudios como el CORONA²⁵ (pacientes con insuficiencia cardiaca y en el que un 60% había sufrido un infarto), el GISSI-HF²⁶ (pacientes con insuficiencia cardiaca) y el AURORA²⁷ (pacientes en hemodiálisis y 40% de enfermedad cardiovascular), a pesar de que muchos de los pacientes incluidos en estos estudios eran supervivientes de un infarto de miocardio.

La dosis de 20 mg

Es cuando menos curioso, que una dosis 4 veces mayor que la dosis estándar de estatinas no presente más efectos adversos que el placebo. Recientemente el estudio SEARCH²⁸, que compara terapia intensiva con simvastatina 80 mg frente a terapia estándar con simvastatina 20 mg en pacientes con infarto previo, mostraba un riesgo incrementado con dosis altas de simvastatina de sufrir miopatía. Hay que recordar que uno de los temas más polémicos con rosuvastatina desde que salió al mercado ha sido su seguridad. En junio de 2004 el laboratorio Astra Zeneca Canada Inc. y Health Canada advirtieron sobre la asociación entre el uso de rosuvastatina y rabdomiólisis. En noviembre de 2004 emitieron una segunda advertencia por haberse documentado un aumento de la tasa de rabdomiólisis asociada al uso de rosuvastatina con la dosis de 40 mg/día²⁹.

Así mismo, la FDA publicó una alerta sobre rosuvastatina y el aumento de riesgo de rabdomiólisis³⁰. Posteriormente, en marzo de 2005, la FDA equiparaba el riesgo de rosuvastatina al de otras estatinas y precisaba sus recomendaciones de seguridad, especialmente en la presentación de 40 mg y en pacientes asiáticos³¹.

Otras variables

En una publicación posterior, se analiza los resultados en la variable de *episodios tromboembólicos*. Se produjeron 34 (0,38%) en el grupo rosuvastatina y 60 (0,67%) en el grupo placebo [HR=0,57 (0,37-0,86)]. La diferencia de riesgo fue del 0,29% y el NNT de 349 (238-1073). Respecto a la aparición de nuevos casos de diabetes, los autores habían planeado en el diseño del estudio determinar cómo la rosuvastatina era capaz de disminuir los nuevos casos de diabetes. Sin embargo, los datos van en sentido contrario y aparecieron 270 nuevos casos de diabetes en el grupo rosuvastatina frente a 216 en el grupo placebo (p=0,01).

Recientemente, en febrero de este año, se publicó en la revista The Lancet³² un metanálisis de diferentes ensayos con estatinas en el que se veía un ligero pero significativo incremento de nuevos casos de diabetes en pacientes en tratamiento con estatinas [OR = 1,09 (1,02-1,17)]. De este mismo trabajo se deducía que había más probabilidad de desarrollar diabetes en pacientes ya mayores que en aquellos que tenían menos edad. Podemos sacar la conclusión de que, si tratamos a 1000 pacientes de las características del estudio JUPITER durante 2 años, 8 pacientes evitarán un IM o un ictus, pero 6 desarrollarán diabetes.

¿Debemos tener en cuenta estos resultados? ¿Hay que cambiar las recomendaciones?

Algún autor (con importantes conflictos de interés), ha propuesto un cambio en las guías en prevención primaria, de tal forma que los pacientes con c-LDL < 130 mg/dl y PCR_{as} > 2 mg/l, se beneficiarían del tratamiento con estatinas³³. Esto implicaría además testar a millones de personas sus niveles de PCR_{as}.

Teniendo en cuenta los argumentos que hemos utilizado hasta ahora, las dudas acerca del valor causal o predictivo de la enfermedad cardiovascular de la PCR_{as}, los sesgos en la terminación prematura del ensayo, los resultados poco relevantes en términos absolutos, la ausencia de significación estadística en la mortalidad cardiovascular, las dudas en la plausibilidad de los datos, la

ausencia de datos claros en las diferentes variables utilizadas y los importantes conflictos de interés del investigador principal, hacen que debamos quizás ignorar estos datos a la hora de hacer prevención primaria con estatinas y más concretamente rosuvastatina.

Curiosamente, hace pocos meses, las agencias reguladoras europeas han dado a la rosuvastatina la indicación de prevención primaria de episodios cardiovasculares a pacientes de elevado riesgo como consecuencia de los resultados de un análisis *post-hoc* en el que, en pacientes con un riesgo cardiovascular en la escala de Framingham superior al 20%, había una reducción significativa (8,8 por cada 1000 pacientes/año) en la variable IM, ictus o muerte cardiovascular y una reducción en los pacientes con SCORE >5% en la misma variable (5,1 por cada 1000 pacientes/año)³⁴. La mortalidad total no se modificó de una forma significativa en este grupo de riesgo ($p = 0,076$). Sorprende, cuando menos, que se le haya dado la indicación en base a un estudio *post-hoc* de una variable secundaria. Sin embargo, la indicación no hace mención alguna al estado basal de la PCR_{as}, lo cual enojó bastante al investigador principal del estudio JUPITER y propietario de la patente para la detección de la PCR_{as}³⁵.

La prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con estatinas, tal y como hemos comentado en otros artículos del BIT, beneficia a muy pocas personas y entre los hipotéticos beneficiarios no se encuentran ni mujeres ni ancianos. Recientemente ha aparecido un nuevo metanálisis³⁶ que incluye los resultados del estudio JUPITER y que engloba a más de 65.000 pacientes. Las conclusiones de este metanálisis es los pacientes en prevención primaria con alto riesgo cardiovascular tratados con estatinas no obtienen beneficio alguno en términos de reducción de la mortalidad.

También ha aparecido recientemente un artículo de revisión³⁷ en el que se analizan los diferentes metanálisis que se han hecho sobre este tema. En este trabajo se ve que, cuando se seleccionan los ensayos con menor riesgo de sesgo, no se evidencia una eficacia clara. El beneficio que algunos metanálisis muestran sobre la mortalidad cuando se trata con estatinas a pacientes en prevención primaria es más un resultado sesgado que un efecto real³³. Hay una reducción de los episodios coronarios pero no una reducción de episodios totales graves. Las estatinas no han demostrado un beneficio neto sobre la salud en la prevención primaria y, cuando se usan de forma generalizada en esta indicación, representan un mal uso de los recursos destinados a salud.

Conclusiones

No está claro el papel de la PCR_{as} en la patogénesis de la arteriosclerosis. No se justifica su uso como marcador de riesgo cardiovascular dado su escaso valor predictivo.

La interrupción prematura del estudio sobredimensiona sus resultados.

No hubo diferencias significativas en la mortalidad cardiovascular y no están claras las causas de la mortalidad total.

Tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas en la proyección a largo plazo de

la mortalidad total, lo que quita validez al dato aportado en el estudio.

Hubo un aumento pequeño pero significativo de los pacientes que desarrollaron diabetes.

Además de ser un ensayo con alto riesgo de sesgo, el autor principal tiene graves conflictos de interés.

Los resultados de este estudio no deberían modificar nuestra práctica en prevención primaria.

Bibliografía

1. Ridker et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. 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.
3. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-242.
4. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105:1135-1143.
5. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000;102: 2165-2168.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
7. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators. *N Engl J Med*. 2001;344:1959-1965.
8. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice: a statement for Healthcare Professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107:499-511.
9. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of lowdensity lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;108:2292-7.
10. Ficha técnica de Crestor. <https://sinaem4.age-med.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=70243&formato=pdf&formulario=FICHAS> visitado 27-09-2010.
11. Montori V, Permyner-Miralda G, Ferreira-González I, Busse JW, Pacheco-Huergo V, Bryant D. Validity of composite end points in clinical trials *BMJ*, Mar 2005; 330: 594-596.
12. Bassler D, Briel M, Montori VM, et al; STOPIT-2 Study Group. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010;303(12):1180-1187.
13. Mueller PS et al. Ethical Issues in Stopping Randomized Trials Early Because of Apparent Benefit. *Ann Intern Med*. 2007;146:878-881.
14. Kaul S et al. By Jove! What is a Clinician to Make of Jupiter. *Arch Intern Med* 2010; 170 (12):1073-1075.
15. Vaccarino V et al. JUPITER. A Few Words of Caution. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:286-88.
16. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908.
17. Schunkert H et al. Elevated C-Reactive Protein in Atherosclerosis - Chicken or Egg?. *N Engl J Med* 2008; 359:1953-1955.
18. Ridker et al. Relation of baseline High-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular Outcomes with Rosuvastatin in the Justification for use of statins in prevention: an interventional Trial Evaluating Rosuvastatin (Jupiter). *Am J Cardiol* 2010;106:204-209.
19. Sever P. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT): testing C-reactive protein at baseline and on-treatment as an independent predictor of cardiovascular outcomes. American Heart Association 2010 Scientific Sessions; November 17, 2010; Chicago, IL. Late-breaking clinical trials IV.
20. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/021366s016StatR.pdf
21. De Iorgeril et al. Cholesterol Lowering cardiovascular Diseases and the Rosuvastatin-JUPITER Controversy. A Critical Reappraisal. *Arch Intern Med* 2010;170(12):1032-1036.
22. Chan et al. Letter to the editor. *N Engl J Med* 2009; 360 (10): 1039.
23. Tunstall-Pedoe H et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHOMONICA project populations: monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999;353(9164):1547-1557.
24. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/021366s016StatR.pdf. Visitado 27-9-2010.
25. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with Systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357:2248-61.
26. Gissi-HF investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISS-HF trial): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2008; 372:1231-39.
27. Fellstrom BC, Jardine AG, et al (April 2009). "Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis". *N. Engl. J. Med.* 360 (14): 1395 - 1407.
28. SEARCH Study Collaborative Group. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. *Am Heart J*. 2007 Nov;154(5):815-23.
29. Association of Crestor (rosuvastatin) with muscle related adverse events - AstraZeneca Canada Inc. 11 de marzo 2005. http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/crestor2_hpc_e.html

30. FDA Public Health Advisory on Crestor (rosuvastatin). Junio 2004 <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm166321.htm>

31. FDA Public Health Advisory for Crestor. Junio 2005 <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PublicHealthAdvisories/ucm051756.htm>

32. Sattar N et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. Lancet 2010;375:735-42.

33. Ridker P. The Jupiter Trial. Results, controversies, and implications for Prevention. Cir Cardiovasc Qual Outcomes 2009;2:279-285.

34. http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11976/SPC/Crestor+5mg%2c+10mg%2c+20mg+and+40mg+film-coated+tablets/#PHARMACODYNAMIC_PROPS. Visitado 18-10-2010.

35. Ridker P. JUPITER, rosuvastatina and European Medicines Agency. Lancet on line May 21, 2010. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60760-X.

36. Ray KK et al. Statins and All-Cause Mortality in High-Risk Primary Prevention. Arch Intern Med. 2010;170(12):1024-1031.

37. Therapeutics Letter March-April 2010. <http://ti.ubc.ca/PDF/77.pdf>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Cristina Ibarrola Guillén

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubizaray

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Coordinador

Juan Erviti López

WEB

www.bit.navarra.es