

Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular con estatinas. ¿Hasta dónde?

ANTONIO LÓPEZ ANDRÉS

SERVICIO DE PRESTACIONES FARMACÉUTICAS. SNS-O

MIGUEL ÁNGEL IMÍZCOZ ZUBICARAY

SERVICIO DE CARDIOLOGÍA. HOSPITAL DE NAVARRA. SNS-O

OBJETIVO

Revisar la eficacia de las estatinas en la prevención secundaria cardiovascular. Se analiza si está justificado el empleo de una terapia intensiva con estatinas, tan postulada en los últimos años, con el objetivo de alcanzar niveles muy bajos de c-LDL (<70 mg/dl). También se aborda la cuestión de si hay un nivel de c-LDL por debajo del cual no se obtiene un beneficio cardiovascular. Por otro lado, se revisa el papel del colesterol en la enfermedad cerebrovascular y la eficacia de las estatinas en la prevención secundaria del ACV.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados realizados en pacientes con enfermedad cardiovascular publicados en la base de datos Medline (1966 – febrero 2008) y en la base UpToDate.

CONCLUSIONES

Las estatinas han demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria y enfermedad aterosclerótica con muy diferentes

rangos de colesterol. La terapia intensiva con altas dosis de estatinas para alcanzar bajos niveles de c-LDL (70-80 mg/dl) en pacientes con enfermedad coronaria estable solo ha demostrado escasos beneficios en pacientes seleccionados y en variables combinadas de dudosa justificación. Estos beneficios son pequeños y no se mejora la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria. La terapia intensiva aumenta notablemente los efectos adversos y plantea unos objetivos de c-LDL para los que hay que recurrir a dosis en ocasiones no toleradas por los pacientes.

Las recientes recomendaciones de objetivos de c-LDL <100 mg/dl o <70 mg/dl son extrapolaciones de estudios y de datos epidemiológicos pero no se derivan de los resultados de ensayos clínicos debidamente diseñados. Se debería tener en cuenta otras fracciones lipídicas como el c-HDL, además del c-LDL, antes de realizar un tratamiento intensivo.

El colesterol no es un factor de riesgo del ACV. A pesar de ello, hay un grupo de pacientes que se benefician del tratamiento con estatinas. No obstante, no se debería recomendar sistemáticamente el tratamiento con estatinas a todo aquel paciente que ha tenido un ACV.

Introducción

Tal y como vimos en el BIT¹ sobre prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con estatinas, solo un pequeño número de varones hipercolesterolémicos no ancianos podrían beneficiarse del tratamiento con estatinas en prevención primaria. La forma de seleccionar este tipo de pacientes sería con las tablas de riesgo cardiovascular y aconsejábamos utilizar las tablas de Regicor (ya validadas para población española)² mejor que las de Score. En cualquier caso, es preferible usar cualquiera de las dos tablas antes que no realizar ningún cálculo del riesgo cardiovascular.

Se entiende por prevención secundaria cardiovascular, aquellas actuaciones encaminadas a evitar un episodio cardiovascular en aquellas personas que ya lo han padecido. Podemos considerar también prevención secundaria el tratamiento en pacientes que, sin haber tenido un episodio cardiovascular, presentan enfermedad aterosclerótica conocida y alto riesgo cardiovascular. Como veremos, en prevención secundaria, las estatinas han demostrado disminuir el número de episodios cardiovasculares y la mortalidad total. Este artículo tratará de dar respuestas, entre otras, a las siguientes preguntas:

- ¿Cuan eficaz es el tratamiento de los diferentes pacientes (con enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares o insuficiencia cardiaca; mujeres, ancianos, etc.) en prevención secundaria?
- ¿Hasta qué niveles es útil y recomendable, desde un punto de vista racional, bajar el colesterol en pacientes con enfermedad vascular previa (principalmente coronaria) y con qué dosis de estatinas? ¿se justifica la terapia intensiva con estatinas hasta alcanzar un c-LDL \leq 70 mg/dl?
- ¿Las estatinas son útiles para prevenir la enfermedad cerebrovascular?

· ¿Cuál debe ser la actitud terapéutica con estatinas en el síndrome coronario agudo?

· ¿Cuáles son los últimos datos sobre seguridad de las estatinas?

Beneficios de las estatinas en la enfermedad coronaria

Son tres los estudios principales que han analizado el efecto de las estatinas en pacientes ambulatorios con enfermedad coronaria [infarto agudo de miocardio (IAM) previo o angina inestable] frente a placebo en prevención secundaria. Estos tres estudios conforman un cuerpo de evidencia muy claro, en el sentido de que las estatinas a dosis estándar reducen la mortalidad total, la mortalidad coronaria y la morbilidad cardiovascular en pacientes con enfermedad coronaria en un amplio rango de colesterol, siendo más importante la disminución de morbimortalidad cuanto mayor es el nivel de colesterol (tabla 1 y figura 1).

Estudio 4S

El primero de ellos fue el estudio 4S³ en el que 4.444 pacientes de edad media de 58 años para los hombres y 60 para las mujeres (18,5% del total de pacientes), con angina o infarto previo y colesterol total medio de 261 mg/dl (entre 213 mg/dl y 310 mg/dl) y un c-LDL medio de 188 mg/dl fueron aleatorizados a recibir simvastatina 20-40 mg o placebo durante 5,4 años. Los resultados fueron muy claros a favor de simvastatina con una reducción absoluta de la mortalidad total del 3,3% [RR = 0,70 (0,58-0,85)], de la mortalidad coronaria del 3,5% [RR = 0,58 (0,46-0,73)] y de los episodios coronarios del 6,7% [RR = 0,66 (0,59-0,75)] entre otros datos positivos.

Estudio CARE

El segundo gran ensayo fue el estudio CARE⁴ en el que se comparaba el efecto de 40 mg de pravastatina frente a placebo en 4.159 pacientes que habían tenido un infarto de miocardio en los dos años anteriores y con un colesterol total por debajo de 240 mg/dl (209 mg/dl de media) y c-LDL de 115 a 174 mg/dl (media 139 mg/dl). La variable principal (muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal) se redujo un 3% en riesgo absoluto [RR:

La mayoría de los pacientes coronarios deben estar tratados con dosis estándar de estatinas

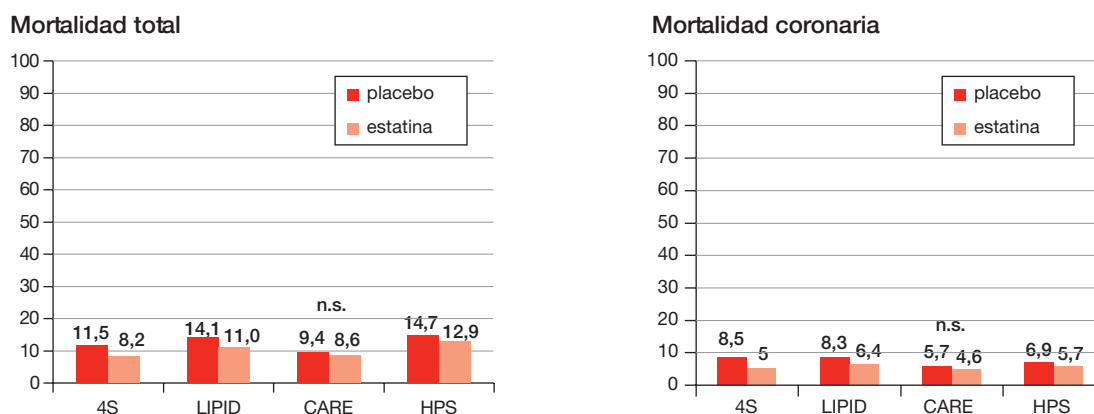
Tabla 1. Resultados de los 3 principales estudios con estatinas frente a placebo en pacientes con enfermedad coronaria.

ESTUDIO	POBLACIÓN	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS	NNT	VARIABLES SECUNDARIAS	RESULTADOS
4S	4.444 pacientes con IAM o angina CT= 261 mg/dl±26 (213-310 mg/dl) c-LDL = 188 ± 25mg/dl 19% mujeres Edad media: 58 años Duración: 5,4 años Escandinavia	Mortalidad total	RRR: 30% (15-42) RRA: 3,3% p = 0,0003	30 (21-58)	Mortalidad coronaria Mortalidad cardiovascular	RRR = 42% (27-54) RRA = 3,5% RRR = 45% (20-48) RRA = 3,2%
CARE	4.159 pacientes con IAM CT<240 mg/dl (209 mg/dl de media) c-LDL = 139 mg/dl 14% mujeres Edad media = 59 años Duración: 5 años EEUU y Canadá	Muerte coronaria o infarto de miocardio no fatal	RRR: 24% (9-36) RRA: 3% p = 0,003	32 (21-85)	Mortalidad coronaria Mortalidad total	RRR = 20% (-5 a 39) n.s. RRA = 1,1% n.s. RRR = 9% (-12 a 26) n.s. RRA = 0,8% n.s.
LIPID	9.014 pacientes con IAM o angina inestable CT = 218 mg/dl c-LDL = 150 mg/dl 17% mujeres Edad media: 62 años Duración: 6 años Australia y N. Zelanda	Muerte coronaria	RRR: 24% (12-35) RRA: 1,9% p < 0,001	51 (35-101)	Mortalidad cardiovascular Mortalidad total	RRR = 25% (13-35) RRA = 2,3% RRR = 22% (13-31) RRA = 3,1%

RRR = reducción del riesgo relativo

RRA = reducción del riesgo absoluto

NNT = número de pacientes que hay que tratar durante un tiempo determinado para evitar un episodio

Figura 1. Mortalidad total y coronaria en los estudios 4S, LIPID, CARE y HPS.


* En el estudio CARE no fue estadísticamente significativa ni la reducción de mortalidad total ni la reducción de mortalidad coronaria.

0,76 (0,64-0,91)]. Los infartos de miocardio no fatales se redujeron un 1,8% en términos absolutos [RR: 0,77 (0,61-0,96)] y el ACV un 1,2% [RR: 0,69 (0,48-0,97)]. Las mortalidades coronaria (5,7% frente a 4,6%), cardiovascular (5,77% frente a 5,38%) y total (9,4% frente a 8,64%) no se redujeron de una forma estadísticamente significativa.

Estudio LIPID

El tercer estudio frente a placebo en orden cronológico fue el estudio LIPID⁵ en el que se incluyeron 9.014 pacientes de 62 años de media. Todos ellos tenían un infarto previo o angina inestable. La media de colesterol total era 218 mg/dl y de c-LDL

150 mg/dl. Fueron aleatorizados a recibir 40 mg de pravastatina o placebo. La variable principal (muerte de origen coronario) se redujo en un 1,9% en términos absolutos [RR = 0,76 (0,65-0,88)]. La mortalidad cardiovascular se redujo un 2,3% [RR = 0,75 (0,65-0,87)] y la mortalidad total un 3,1% [RR = 0,78 (0,69-0,87)]. No hubo diferencias significativas en la mortalidad de origen coronario o en el número de infartos de miocardio no fatales en el subgrupo de mujeres o en el de mayores de 70 años.

Un estudio especial... el HPS

El estudio HPS⁶ (Heart Protection Study) se diseñó para averiguar si en población con alto riesgo cardiovascular, con antecedentes o no de enfermedad cardiovascular, la toma de simvastatina de 40 mg disminuía la mortalidad y el número de episodios cardiovasculares. Para ello, se eligieron 20.536 adultos británicos de 40-80 años con enfermedad coronaria, otra enfermedad oclusiva arterial o diabetes que fueron aleatorizados a recibir 40 mg de simvastatina o placebo. La media de colesterol de los pacientes era de 228 mg/dl y de c-LDL de 132 mg/dl.

Se vio una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad total (variable principal) del 1,8% en términos absolutos, [RR=0,87 (0,81-0,94)]. También se vio una reducción absoluta de la mortalidad cardiovascular del 1,5% [RR=0,83 (0,75-0,91)]. La reducción en el número de episodios coronarios fue del 3,1% [RR=0,73 (0,67-0,79)] y los episodios vasculares en general pasaron del 25,2% al 19,8% [RR=0,76 (0,72-0,81)] (la mayor parte de los episodios fueron revascularizaciones coronarias o no coronarias). Los episodios cardiovasculares fueron menores de una forma significa-

tiva tanto en hombres como en mujeres, tanto en mayores de 70 años como en los menores de esta edad (tabla 2).

Los autores concluyen que los pacientes de alto riesgo (coronarios, vasculares, diabéticos de alto riesgo), sean mujeres u hombres, independientemente de su edad e incluso con niveles bajos de colesterol, se benefician en términos de reducción de episodios vasculares del tratamiento con simvastatina. Incluso los pacientes con c-LDL de menos de 116 mg/dl tenían menos episodios coronarios.

Pero el HPS tiene algunos puntos que merecen la pena ser aclarados o, cuando menos, tenidos en cuenta a la hora de sacar conclusiones:

- De los pacientes elegidos en el primer cribado, el 36% (11.609) fueron rechazados en la fase de prealeatorización por varias razones incluyendo la posibilidad de incumplimiento, elevación de enzimas hepáticas, creatinina y CPK (creatina-cinasa), restando validez externa al estudio y, por supuesto, minimizando los efectos adversos comunicados en el ensayo.

- La propia medida del c-LDL. En los estudios anteriores el c-LDL se calculaba mediante la ecuación de Friedewald, mientras que en este estudio se ha calculado de manera directa. De esta forma deberíamos calcularle un 15% más (como reconoce el propio NCEP) a todos los valores de c-LDL que aparecen en el HPS para poder compararlo con otros estudios que en general miden el colesterol c-LDL de una manera indirecta y no de forma directa^{7,8}. En la práctica habitual, el c-LDL se mide con la ecuación de Friedewald.

- Hay otra diferencia con el resto de estudios de prevención secundaria: la introducción de la varia-

Tabla 2. Resultados principales del estudio HPS.

ESTUDIO	POBLACIÓN	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS	NNT	VARIABLES SECUNDARIAS	RESULTADOS
HPS	20.356 pacientes con o sin enfermedad coronaria, pero todos de alto riesgo CT= 230 mg/dl de media Mujeres: 25% Edad: 40-80 años (> 65 años = 52%) Duración: 5 años Reino Unido	Mortalidad total	RRR = 13% (6-19) RRA = 1,8%, p = 0,0003	53 (36-114)	Mortalidad coronaria Mortalidad cardiovascular	RRR = 17% (8-25) RRA = 1,2% RRR = 17% (9-25) RRA = 1,5%, p < 0,0001

RRR = reducción del riesgo relativo

RRA = reducción del riesgo absoluto

NNT = número de pacientes que hay que tratar durante un tiempo determinado para evitar un episodio

ble revascularización no coronaria en la variable episodios cardiovasculares supone incrementar el número de episodios cardiovasculares con respecto a otros estudios un 20% en el grupo placebo y un 22% en el grupo simvastatina.

- La elevada mortalidad en el grupo placebo (14,7%) hace que debamos considerar a los pacientes del estudio HPS como de muy elevado riesgo cardiovascular y, por tanto, las conclusiones que se extraigan de este estudio en aquellos pacientes sin episodios cardiovasculares previos, no se pueden extrapolar a la prevención primaria.

- Los pacientes fueron reclutados en medio hospitalario, con lo que el estudio está expuesto al sesgo de Berkson (pacientes más graves que la población a la que luego se aplican los resultados), afectando potencialmente la validez externa del estudio.

Integrando las evidencias de los 4 estudios analizados podríamos concluir lo siguiente:

- La gran mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria en tratamiento ambulatorio deberían tomar dosis estándar de estatinas (tabla 3), ya que han demostrado disminuir la morbimortalidad

cardiovascular en pacientes con rangos muy diferentes de colesterol.

- En pacientes con enfermedad aterosclerótica establecida y/o alto riesgo cardiovascular, las estatinas a dosis estándar han disminuido la mortalidad total.

Tabla 3. Dosis estándar de estatinas que producen descensos del 30-40% del c-LDL.

Lovastatina	40 mg
Simvastatina	20 mg
Fluvastatina	80 mg (prolib)
Atorvastatina	5-10 mg
Pravastatina	40-80 mg

Eficacia en mujeres

La evidencia actual sobre el papel de las estatinas en prevención secundaria en mujeres está limitada por el bajo número de pacientes de sexo femenino incluidas en los ensayos⁹. Estos fármacos han demostrado disminuir el número de episodios cardiovasculares, pero no han disminuido ni la mortalidad cardiovascular ni la mortalidad total (tabla 4). Probablemente, esta falta de efecto tiene

Tabla 4. Eficacia de las estatinas en prevención secundaria en mujeres.

	PLACEBO		INTERVENCION		RR (95% IC)
	Episodios	Mujeres	Episodios	Mujeres	
Mortalidad total					
4S	25	420	27	407	1,11 (0,66-1,87)
LIPID	78	760	74	756	0,95 (0,71-1,29)
Mortalidad coronaria					
4S	17	420	13	407	0,79 (0,39-1,60)
CARE	14	290	11	286	0,80 (0,38-1,71)
LIPID	50	760	39	756	0,79 (0,52-1,18)
IM no fatal					
4S	83	420	53	407	0,66 (0,48-0,90)
CARE	28	290	14	286	0,51 (0,27-0,94)
LIPID	61	760	54	756	0,89 (0,63-1,26)
Revascularización					
4S	42	420	21	407	0,52 (0,31-0,86)
CARE	65	290	56	286	0,82 (0,64-1,20)
LIPID	103	760	77	756	0,66 (0,5-0,87)
Episodios coronarios					
4S	91	420	60	407	0,68 (0,51-0,91)
CARE	80	290	46	286	0,60 (0,37-0,97)
LIPID	104	760	90	756	0,87 (0,67-1,13)
HPS	282	1638	237	1628	0,85 (0,72-0,99)

Adaptado de Walsh JM, Pinone M. Drug Treatment of Hypelipidemia in Women. JAMA 2004;291:2243-2252.

Las mujeres y los ancianos también se benefician de la prevención secundaria con estatinas

que ver más con el reducido tamaño muestral y con el menor riesgo absoluto por parte de las mujeres, que con una falta de eficacia de estos medicamentos en mujeres en prevención secundaria.

Eficacia en ancianos

A diferencia de lo que ocurría en prevención primaria, donde el tratamiento con estatinas no había demostrado ningún beneficio¹, los ancianos con enfermedad coronaria se benefician del tratamiento con estatinas. Un reciente metanálisis¹⁰ muestra que en pacientes de más de 65 años con enfermedad coronaria, tanto la mortalidad total como la de origen coronario, el número de infartos no mortales, la necesidad de revascularización y el número de ACV disminuyen de forma estadísticamente significativa. En el estudio PROSPER (único realizado sólo en ancianos) sólo se veían beneficios significativos en prevención secundaria (fundamentalmente debido al menor número de infartos de miocardio no fatales) y ninguno en prevención primaria (figura 2).

Eficacia en el Síndrome Coronario Agudo (SCA)

El término SCA engloba las manifestaciones clínicas de un proceso fisiopatológico progresivo que determinarán angor inestable, IAM no Q (subendocárdico) o IAM transmural.

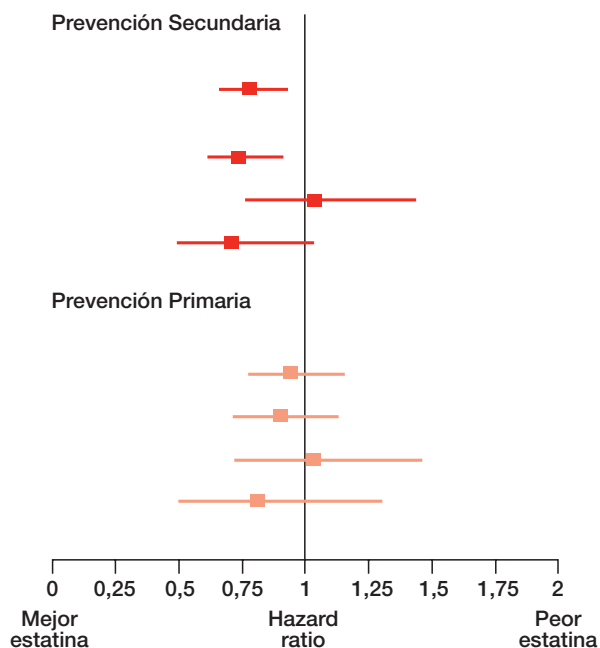
Los estudios anteriores (4S, LIPID, CARE) se hacían meses después de que el paciente hubiese tenido el episodio coronario, ya que se pensaba que los hipocolesterolemiantes no tenían efecto en la mortalidad coronaria o infartos ocasionados por las arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca o la alta inestabilidad de la placa que se produce en los primeros días después de un episodio coronario. Para averiguar si las estatinas tenían capacidad para revertir esta situación se diseñaron los siguientes estudios frente a placebo:

Estudio MIRACL¹¹

Se aleatorizaron 3.086 pacientes hospitalizados con angina inestable o IAM no Q a recibir atorvastatina de 80 mg o placebo 24-96 horas después de la hospitalización durante 16 semanas. La variable principal fue el combinado de muerte, infarto no fatal, parada cardíaca con resucitación, o síntomas isquémicos recurrentes que precisan hospitalización urgente. La variable principal fue del 14,8% en el grupo atorvastatina y del 17,4% en el grupo placebo [RRR=16% (0-30)] en el límite de la significación estadística. El nivel de c-LDL

Figura 2. Diferencias de resultados en el estudio PROSPER entre prevención primaria y secundaria.

Prevencción Secundaria	Pravastatina (n=1306)	Placebo (n=1259)
Muerte coronaria, IM fatal o no y ACV no fatal	227	273
Muerte coronaria e IM no fatal	166	211
ACV fatal o no	74	69
AIT	47	64
Prevencción Primaria	(n=1585)	(n=1654)
Muerte coronaria, IM fatal o no y ACV no fatal	181	200
Muerte coronaria e IM no fatal	126	145
ACV fatal o no	61	62
AIT	30	38



Adaptado de Shepherd J et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623-30

pasó en el estudio de 124 mg/dl a 135 mg/dl en el grupo placebo y de 124 mg/dl a 72 mg/dl en el grupo atorvastatina. A pesar de una reducción del 42% en el c-LDL, el tratamiento con atorvastatina no redujo la mortalidad, las paradas cardíacas con resucitación, el IAM o la necesidad de revascularización (bypass o angioplastia). Solo se redujeron de una forma estadísticamente significativa los síntomas isquémicos recurrentes que precisaron hospitalización urgente. Es más, la atorvastatina se mostró incapaz de modificar la rápida acumulación de episodios coronarios que se produjeron en las primeras 5 semanas (70% del total)¹².

Los objetivos agresivos de c-LDL proporcionan escasos beneficios clínicos y aumentan los efectos adversos

Estudio FLORIDA¹³

Se aleatorizaron 540 pacientes con IAM previo y colesterol total < 251 mg/dl a recibir 80 mg de fluvastatina o placebo. El tratamiento se inició en los primeros 14 días después del IAM. La variable principal fue la combinación de muerte cardiovascular, muerte no cardiovascular, IAM recurrente e isquemia recurrente que precisara hospitalización o revascularización. Después de un año de tratamiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ni en la variable principal, ni en otras variables como episodios vasculares mayores. El c-LDL que inicialmente era 135 mg/dl en el grupo fluvastatina se redujo un 21% y el c-LDL que inicialmente era 139 mg/dl creció un 9% en el grupo placebo.

Por tanto, en pacientes con SCA y colesterol no elevado, el tratamiento temprano con estatinas ha producido beneficios marginales a corto plazo.

¿Terapia intensiva en prevención secundaria...? *Primum non nocere*

Como ya hemos comentado, la capacidad que tienen las estatinas, especialmente a altas dosis, de bajar de una forma muy importante la concentración de c-LDL, ha convertido a éste en el principal indicador en el manejo del paciente en prevención secundaria.

En los últimos cuatro años han aparecido varios ensayos comparando los resultados obtenidos, en términos de disminución de episodios cardiovasculares, con bajas o altas dosis de estatinas (terapia intensiva) (tabla 5 y figura 3). La “evidencia extraída” de estos ensayos ha hecho que muchos especialistas recomienden alcanzar concentraciones de c-LDL por debajo de 70 mg/dl y que muchas guías y consensos hayan hecho suyas estas recomendaciones.

Pacientes con enfermedad coronaria estable

Estudio TNT¹⁴

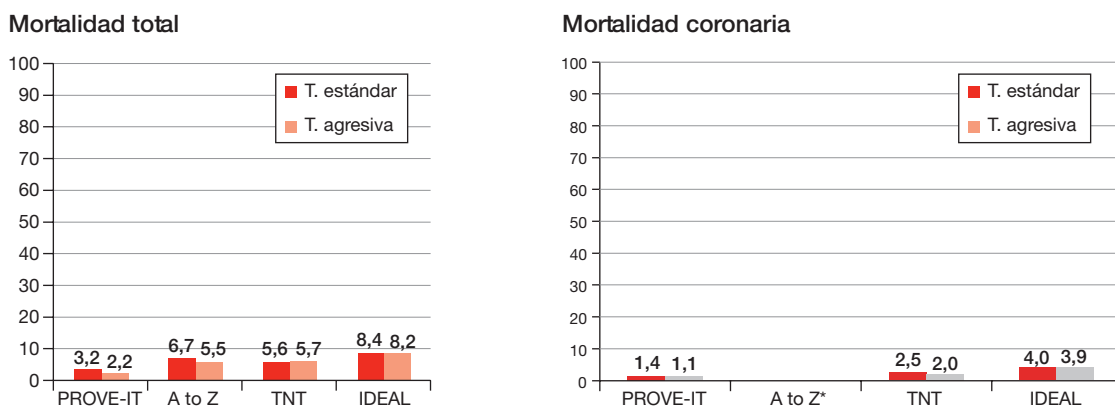
Un total de 10.001 pacientes con enfermedad coronaria estable, fueron aleatorizados a recibir 10 mg u 80 mg de atorvastatina. Todos los pacientes (después de una fase de tratamiento) tenían niveles de menos de 130 mg/dl de c-LDL, siendo la media en los dos grupos 98±18 mg/dl. La duración del estudio fue de 4,9 años. Las mujeres representaron el 19% de la población en estudio. La media de edad fue de 61±8,8 años. La variable principal era el combinado de muerte coronaria, infarto de miocardio no fatal que no necesitara intervención, resucitación después de parada cardíaca y ACV fatal o no (ya vimos en el BIT de prevención primaria los inconvenientes de ciertas variables compuestas). Esta variable se produjo en el 10,9% de los pacientes del grupo atorvastatina de 10 mg y en el 8,7% del grupo atorvastatina de 80 mg [HR = 0,78 (0,69-0,89)], [NNT=46 (33-93)], lo que se traduce en una disminución del riesgo absoluto del 2,2% en la variable principal. Los niveles de c-LDL medios alcanzados durante el estudio en el grupo de atorvastatina de 80 mg fueron de 77 mg/dl y de 101 mg/dl en grupo de atorvastatina de 10 mg.

Hubo diferencias significativas en los efectos adversos relacionados con el tratamiento, 8,1% en el grupo de 80 mg y 5,8% en el grupo de atorvastatina de 10 mg (p<0,001). También las hubo en el abandono del tratamiento por efectos adversos 7,2% frente a 5,3% (p<0,001). El 1,2% de los pacientes de 80 mg tuvieron elevación de transaminasas comparado con el 0,2% en el grupo de 10 mg (p<0,001). Lo cierto es que en este estudio el NNT para evitar un episodio cardiovascular fue de 46 (33-93) y el NNH para tener un efecto adverso relacionado con atorvastatina de 80 mg fue de 42 (30-74).

Tabla 5. Resultados de los 3 principales estudios en terapia intensiva con estatinas.

ESTUDIO	POBLACIÓN	ESTATINAS	VARIABLE PRINCIPAL	RESULTADOS	NNT	VARIABLES SECUNDARIAS	RESULTADOS
TNT	10.001 pacientes con enfermedad coronaria estable c-LDL = 98±18 mg/dl 19% mujeres Edad: 61±8,8 años Duración: 4,9 años Pacientes de los 5 continentes	Ator. 10 mg Ator. 80 mg	Combinado de muerte coronaria, IAM no fatal que no necesite intervención, parada con resucitación, y ACV fatal o no	RRR = 22% (11-31) RRA = 2,2% p<0,001	46 (33-93)	Mortalidad total Mortalidad coronaria Cualquier episodio coronario Cualquier episodio cardiovascular	RRR = -1% (-19 al 15) RRA = -0,1% n.s. RRR = 20% (-3 al 39) RRA = 0,5% n.s. RRR = 21% (14-27) RRA = 4,9% RRR = 19% (13-25) RRA = 5,4%
IDEAL	8.888 pacientes con infarto previo c-LDL = 121 mg/dl 20% mujeres Edad: 61,7±9,5 años Duración: 4,8 años Norte Europa	Sim. 20 mg Ator. 80 mg	Combinado de muerte coronaria, IAM no fatal y parada con resucitación	RRR = 11% (-1 a 22) RRA = 1,1% n.s.	97 (n.s.)	Mortalidad total Mortalidad coronaria Cualquier episodio coronario Cualquier episodio cardiovascular	RRR = 2% (-13 al 15) RRA = 0,2% n.s. RRR = 1% (-22 al 20) RRA = 0,1% n.s. RRR = 16% (8-24) RRA = 3,6% RRR = 16% (9-22) RRA = 4,2%
PROVE-IT	4.162 pacientes hospitalizados por SCA c-LDL = 106 (87-128) mg/dl 22% mujeres Edad: 58,3±11,3 años Duración: 2 años Canadá, UK, USA y Australia	Prav. 40 mg Ator. 80 mg	Combinado de muerte de cualquier causa, IAM, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización y ACV	RRR = 16% (5-26) RRA = 3,9%	31 (19-102)	Mortalidad total Mortalidad coronaria IAM Revascularización	RRR = 28% n.s. RRA = 1% n.s. RRR = 30% n.s. RRA = 0,3% n.s. RRR = 13% RRA = 0,8% n.s. RRR = 14% RRA = 2,6%
A to Z	4.497 pacientes con SCA c-LDL: 111 mg/dl 25% mujeres Edad: 61 (52-69) Duración: 24 meses Países de los 5 continentes	Sim. 40-80 mg Sim. 20 mg	Combinado de mortalidad cardiovascular, IAM, reingreso por SCA y ACV	RRR = 11% (-4 al 24) RRA = 2,3% n.s.	65 (n.s.)	Mortalidad total Mortalidad cardiovascular IAM	RRR = 21% (-2 al 39) RRA = 1,2% n.s. RRR = 25% (0 al 43) RRA = 1,3% p=0,05 RRR = 4% (-21 al 23) RRA = 0,3% n.s.

Figura 3. Mortalidad coronaria y total en el tratamiento agresivo y estándar con estatinas en los principales ensayos.



(*) No hay datos de mortalidad coronaria.

Estudio IDEAL¹⁵

Poco tiempo después de la publicación del estudio TNT, se publicó el estudio IDEAL. Este ensayo se realizó durante 4,8 años con 8.888 pacientes ambulatorios que habían tenido un infarto de miocardio. El 20% de los pacientes eran mujeres. Su nivel medio de c-LDL al empezar el estudio era de 121 mg/dl y el de c-HDL fue de 46 mg/dl. El colesterol total era de 196 mg/dl. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir simvastatina 20 mg/día o atorvastatina 80 mg/día. La variable principal era la aparición de episodio coronario (muerte coronaria, IM o resucitación tras parada). Una vez terminado el estudio, no hubo diferencias significativas en la variable principal [HR=0,83 (0,71-1,01)].

No hubo tampoco diferencias significativas ni en la mortalidad de origen vascular ni en la mortalidad total. La media de los niveles de c-LDL al final del estudio en el grupo simvastatina fue de 99,8 mg/dl y de 80 mg/dl en el grupo atorvastatina. El porcentaje de efectos adversos que supuso la suspensión del tratamiento fue del 4,2% para el grupo simvastatina y del 9,6% para el grupo atorvastatina ($p<0,001$), siendo estadísticamente significativas las diferencias para mialgias, diarreas, dolor abdominal, náuseas y elevación de transaminasas. Este estudio no coincidía con los resultados que proporcionó el estudio TNT y suponía un frenazo en la idea de una terapia agresiva contra el colesterol. Además, dejaba claro que, en este tipo de pacientes, una terapia agresiva contra el colesterol proporcionaba beneficios marginales y más efectos adversos.

Precisamente, para no aumentar excesivamente las dosis de estatinas y evitar los efectos adversos, se ha postulado intensamente en los últimos años la prescripción de ezetimiba con el fin de alcanzar bajos valores de c-LDL. La ezetimiba¹⁶ es un medicamento que disminuye el c-LDL actuando a nivel de las microvellosidades del intestino delgado e inhibiendo la absorción intestinal del colesterol por un mecanismo molecular aún no conocido. No se ha evaluado la prevención de morbi-mortalidad cardiovascular en ningún ensayo y además se han notificado por los sistemas de farmacovigilancia casos de elevaciones de CPK y casos de mialgias y rhabdmiolisis^{17,18} como con las estatinas. Recientemente ha estallado la polémica en Estados Unidos por un ensayo, el estudio ENHANCE¹⁹, en el que en pacientes con hipercolesterolemia familiar, se comparaba el uso de ezetimiba + simvastatina frente a simvastatina. A pesar de reducir el c-LDL un 58% en el grupo ezetimiba frente a un 41% en el grupo simvastatina ($p<0,01$) el grosor de la íntima-media de la carótida no se

La ezetimiba no ha demostrado reducir la morbimortalidad cardiovascular

modificó después de dos años de tratamiento. Los propios datos del estudio, junto con un interés por parte de la compañía por ocultarlos, han creado un gran escándalo en Estados Unidos y una alerta por parte de FDA²⁰.

Terapia intensiva en el SCA**Estudio PROVE-IT²¹**

Este estudio se realizó en 4.162 pacientes hospitalizados por un SCA y se compararon 40 mg de pravastatina con 80 mg de atorvastatina. El nivel de c-LDL basal era de 106 (87-128) mg/dl. La variable principal fue la combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, angina inestable que requiere hospitalización, revascularización y ACV. El 22% eran mujeres y la media de edad $58,3\pm 11,3$ años. La duración del estudio fue de 2 años. La variable principal se redujo un 3,9% en términos absolutos y un 16% (5-26) en términos relativos con el grupo atorvastatina. No hubo diferencias significativas en la mortalidad coronaria o por cualquier causa. El c-LDL medio llegó a los 95 mg/dl en el grupo pravastatina (rango intercuartil 79-113 mg/dl) y a 62 mg/dl (rango intercuartil 50-79 mg/dl) en el grupo atorvastatina. Los porcentajes de abandono del tratamiento fueron del 21,4% en el grupo pravastatina y del 22,8% en el grupo atorvastatina en el primer año y del 33% y del 30,4% respectivamente en 2 años. El 3,3% de los pacientes del grupo atorvastatina y el 2,7% del grupo pravastatina tuvieron que suspender el tratamiento por dolores musculares o elevación de la creatina cinasa. La elevación de transaminasas fue significativamente mayor con la atorvastatina que con la pravastatina (3,1% frente a 1,1% $p<0,001$).

Estudio A to Z²²

Este estudio compara la iniciación temprana en el tratamiento y que éste sea intensivo, frente a un tratamiento más conservador y con menos dosis en pacientes con síndrome coronario agudo. Lo complejo del diseño de este estudio, así como su

metodología, hacen que sea poco relevante a la hora de extraer evidencia. Se aleatorizaron 4.497 pacientes a recibir 40 mg de simvastatina durante un mes seguido de 80 mg/día hasta final del ensayo (3 años) frente a placebo durante 4 meses seguido de 20 mg/día de simvastatina hasta final del ensayo. La variable principal era el combinado formado por muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, readmisión por síndrome coronario agudo y ACV. No hubo diferencias significativas en la variable principal [HR=0,89 (0,76-1,04)] y tampoco en variables secundarias como mortalidad total, mortalidad cardiovascular, ACV e infarto de miocardio. Hubo más elevación de transaminasas y más miopatías en el grupo de altas dosis (diferencias estadísticamente significativas).

La terapia intensiva con altas dosis de estatinas para alcanzar bajos niveles de c-LDL (70-80 mg/dl) en pacientes con enfermedad coronaria estable solo ha demostrado escasos beneficios en pacientes seleccionados y en variables combinadas de dudosa justificación. Estos beneficios son pequeños y no se mejora la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria. La terapia intensiva aumenta notablemente los efectos adversos y plantea unos objetivos de c-LDL para los que hay que recurrir a dosis en ocasiones no toleradas por los pacientes.

La terapia intensiva en pacientes con SCA, si bien no ha demostrado casi ningún beneficio a corto plazo, parece que pudiera ser útil en algunos pacientes a largo plazo (2 años), teniendo en cuenta que no ha demostrado disminuir ni la mortalidad coronaria ni la total.

¿Cuál es el nivel a alcanzar de c-LDL?

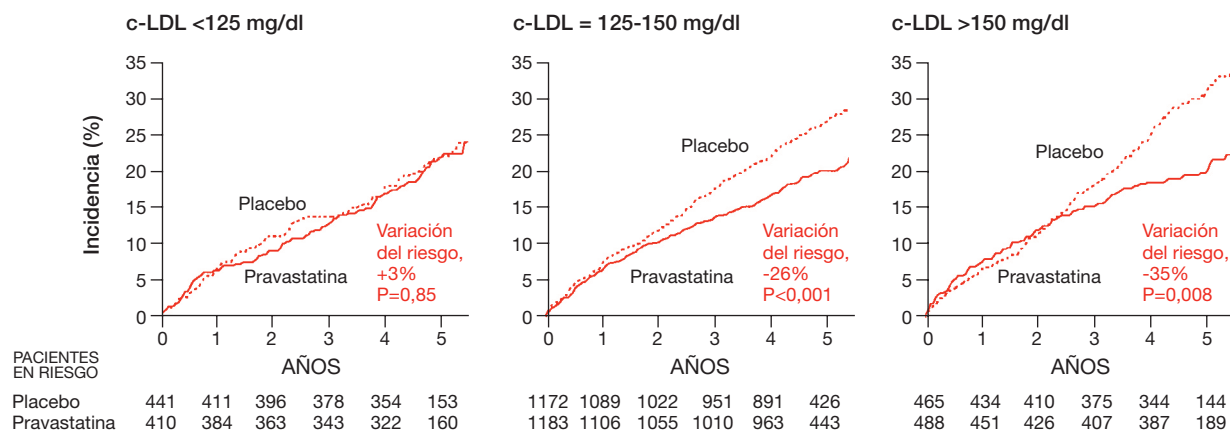
Aunque en el estudio 4S no se estratificaban los beneficios por nivel de colesterol, sí se hizo en un estudio posterior, aunque siempre por encima de 170 mg/dl de c-LDL²³. Por aquel entonces, los niveles de colesterol no eran los actualmente considerados. Un estudio posterior analizó la reducción de riesgo coronario por cada unidad de colesterol disminuida, concluyendo que por cada 1% de reducción del c-LDL se reduce un 1,7% el riesgo. Sin embargo, los autores no consiguen responder a la pregunta de si hay un nivel basal de colesterol total o c-LDL por debajo del cuál no se obtiene beneficio²⁴.

En el estudio CARE se encontró una correlación no lineal entre los episodios coronarios y el tratamiento, de tal forma que no se encontró ningún beneficio en pacientes cuyo c-LDL basal era <125 mg/dl (figura 4).

En el estudio LIPID, los resultados del análisis de subgrupos los pacientes con c-LDL basal <135 mg/dl no mostraron ningún beneficio cardiovascular. En un subestudio del ensayo LIPID²⁵ se vio que, en pacientes con c-LDL basal <140 mg y c-HDL <40 mg/dl, hubo diferencias significativas en el número de episodios coronarios, muerte de origen coronario y mortalidad total estando estas dos últimas al límite de la significación. En ningún caso se vio alguna ventaja en pacientes con c-LDL <116 mg/dl.

Sin embargo, en el estudio HPS se encontró una incidencia de episodios vasculares significativamente menor en pacientes con c-LDL basal de

Figura 4. Variable principal del estudio CARE en función de los niveles de c-LDL.



Adaptado de Sacks F M et al The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996;335:1001-9.

menos de 116 mg/dl y colesterol total por debajo de 193 mg/dl. Así mismo, se obtuvieron datos similares en pacientes con c-LDL basal por debajo de 100 mg/dl que presentaban niveles bajos de c-HDL. Además, también se observó una reducción de episodios coronarios en pacientes con c-LDL < 116 mg/dl. Hay que tener en cuenta que los niveles de c-LDL debieran ser al menos un 15% mayores para compararlos con los otros estudios.

Por tanto, respecto a la pregunta de si hay un umbral de c-LDL por debajo del cuál el paciente con enfermedad coronaria no se beneficia del tratamiento con estatinas, los tres primeros ensayos nos dan una información indirecta, pero que puede ser generadora de hipótesis:

- Si los niveles de colesterol son elevados (188 mg/dl de c-LDL en el 4S y 150 mg/dl en el LIPID), en pacientes con enfermedad coronaria (infarto o angina), el tratamiento con estatinas reduce la mortalidad coronaria y total.
- Si los niveles son algo más bajos (139 mg/dl de c-LDL en el CARE), disminuyen el número de episodios coronarios pero no la mortalidad coronaria, cardiovascular o total.
- Por debajo de 125 mg/dl de c-LDL no se ve ningún tipo de reducción de episodios en pacientes que no tengan muy bajo el c-HDL.

Pero también la “evidencia” extraída de los subgrupos del HPS nos dice que, en pacientes con enfermedad aterosclerótica y/o de muy alto riesgo cardiovascular, los individuos con c-LDL < 116 mg también se benefician del tratamiento con estatinas en términos de morbilidad coronaria y vascular. Aunque estas conclusiones están extraídas de análisis de subgrupos (con todas las precauciones que hay que tener con ellos) parece claro el concluir que los pacientes con enfermedad coronaria y vasculares de alto riesgo deben estar tratados con estatinas a dosis estándar (con las que se alcanzarán en un porcentaje muy alto c-LDL por debajo de 116 mg/dl). Ahora bien, lo que no podemos precisar en base a los actuales ensayos es cuál es el objetivo de c-LDL a alcanzar.

El NCEP americano²⁶ es el “padre” de todas las guías existentes. Tanto la guía europea como otras guías han hechos suyas las recomendaciones y objetivos a alcanzar de colesterol en la prevención secundaria de pacientes cardiovasculares. No olvidemos que el documento del NCEP no es sino un consenso de expertos. La actual revisión de 2004 va más allá en los objetivos planteados para tratar a los pacientes de prevención se-

cundaria, fijando como deseables los objetivos de menos de c-LDL \leq 70 mg/dl en pacientes de alto riesgo. De hecho, las últimas recomendaciones del NCEP²⁷ se fijan casi exclusivamente en los niveles de c-LDL. El NCEP utiliza el estudio PROVE-IT para recomendar objetivos por debajo de 70 mg/dl de c-LDL en pacientes con SCA. A pesar de que estas recomendaciones han calado hondo en nuestros clínicos, podemos hacer algunas reflexiones sobre la validez de estas guías en la práctica clínica habitual por encima de los planteamientos puramente académicos:

· A diferencia de lo que ocurre con la diabetes o la hipertensión, ninguno de los ensayos clínicos realizados hasta ahora responde a la pregunta de cuál es el nivel de lípidos a alcanzar con estatinas. Los estudios con estatinas usan una dosis fija de medicamento que se puede incrementar en función del protocolo, pero en ninguno se ha comparado el resultado cuando se alcanzan diferentes niveles de colesterol total o c-LDL. Los diferentes resultados de subgrupos que aparecen con frecuencia en los ensayos son análisis *post-hoc*, con el consiguiente error al que nos pueden inducir ya que no sabemos si los grupos están balanceados y, en algunos casos, ni siquiera aparecen en el protocolo inicial.

Las recientes recomendaciones de objetivos de c-LDL < 100 mg/dl o < 70 mg/dl no son sino extrapolaciones de los estudios y de datos epidemiológicos más que conclusiones basadas en la evidencia de los ensayos clínicos²⁸.

· Se debería tener en cuenta otras fracciones lipídicas además del c-LDL, ya que este no debiera ser un marcador exclusivo. De hecho, en algunos de los estudios que hemos repasado, las estatinas eran solo útiles en términos de reducción de episodios en pacientes con bajo c-LDL si los pacientes también tenían bajo el c-HDL.

No obstante, el clínico necesita de unas guías y cifras que le dirijan en su práctica diaria. A la luz de lo revisado en este trabajo, parece razonable el fijar el objetivo de c-LDL < 100 mg/dl en pacientes que han tenido un episodio coronario o que su situación de alto riesgo les equipara a éstos. Hay que tener en cuenta que la cifra de 100 mg/dl es más una inferencia indirecta de algunos de los estudios clínicos y, por tanto, fruto del consenso que una clara evidencia obtenida de un ensayo clínico diseñado al efecto. La utilización de dosis altas de estatinas con el objetivo de alcanzar cifras de c-LDL < 70 mg/dl solo consigue beneficios marginales en grupos seleccionados de pacientes e incrementan notablemente los efectos adversos.

El ACV, las estatinas y el colesterol. El estudio SPARCL

Si bien existe una clara correlación entre la presión arterial y los episodios cerebrovasculares, la relación entre niveles de colesterol y el ACV no está demostrada. Casi podríamos decir que lo que está demostrado es la no relación. En el año 1995 se publicó un estudio epidemiológico²⁹ en el que, si bien la hipertensión arterial tenía una clara correlación con el ACV en todas las edades, los niveles de colesterol sólo tenían una leve correlación con el ACV en edades jóvenes.

Recientemente se ha publicado otro estudio³⁰ en el que se vuelve a ver claramente cómo la asociación entre ACV y colesterol se produce sólo en edades medias (40-59 años) y de una forma no muy consistente, ya que esta asociación es débil y solo se ve en pacientes con tensión arterial baja. Por encima de los 60 años, en pacientes hipertensos se asocia de forma negativa con la mortalidad por ACV hemorrágico y por ACV total. Es decir, a menos colesterol más mortalidad por ACV. Al igual que como se veía en otros estudios epidemiológicos³¹, el colesterol, en pacientes hipertensos de más de 60 años, es un factor protector del ACV hemorrágico. En el año 2005 se publicó un estudio de casos y controles³² basado en la cohorte del estudio PROGRESS. Este trabajo concluía que, en pacientes con enfermedad cerebrovascu-

lar, los niveles de lípidos plasmáticos eran capaces de predecir el IAM pero no el ACV.

En los ensayos clínicos (pacientes con enfermedad coronaria en prevención secundaria o de alto riesgo) se había objetivado una ligera reducción del número de episodios cerebrovasculares. No obstante, esta disminución en ningún caso superó el 1,5% de reducción en riesgo absoluto y con NNT altos. Especialmente llama la atención el estudio HPS en el que en subgrupos con una alta frecuencia de ictus (pacientes con ictus previos), la estatina no tenga ningún efecto y, en pacientes que no han tenido un ictus previo, sí que se ve disminución de éstos (tabla 6).

Varios metanálisis han reflejado el efecto positivo de las estatinas en la prevención del ictus en pacientes con enfermedad coronaria, concretamente uno se ha publicado este mismo año en el que se analizan 42 ensayos con estatinas en los que se evalúan el número de ictus. El resultado de este metanálisis mostró un efecto positivo [RR = 0,84 (0,79-0,91)] en el número total de ictus al comparar los pacientes en tratamiento con estatinas o no³³.

El estudio SPARCL³⁴ se diseñó para ver cuál era el papel de las estatinas en pacientes sin enfermedad coronaria pero con un accidente cerebrovascular previo. Se seleccionaron 4.731 pacientes

Tabla 6. Resultados de ACV en los principales estudios con estatinas en pacientes coronarios y en el HPS.

ESTUDIO	VARIABLE	DISMINUCIÓN	NNT	INTERVALO
4S	Ictus + TIA	Placebo: 4,6% Tratamiento: 3,4% RRA = 1,2%	73 (46-544)	RR = 0,70 (0,52-0,96)
	Ictus			
CARE	Ictus	Placebo: 3,8% Tratamiento: 2,6% RRA = 1,2%	85 (51-878)	RR = 0,69 (0,48-0,97)
LIPID	Ictus	Placebo: 4,5% Tratamiento: 3,7% RRA = 0,8%	117 (66-∞)	RR = 0,81 (0,66-1,00)
HPS	Ictus	Placebo: 5,7% Tratamiento: 4,3% RRA = 1,4%	71 (52-117)	RR = 0,75 (0,66-0,85)
	Ictus en pacientes sin ACV	Placebo: 4,8% Tratamiento: 3,2% RRA = 1,6%	64 (50-95)	RR = 0,67 (0,58-0,78)
	Ictus en pacientes con ACV	Placebo: 10,4% Tratamiento: 10,3% RRA = 0,1% 71 (52-117)	n.s.	n.s.

con ACV o AIT previo con c-LDL de 100-190 mg/dl y sin enfermedad coronaria previa. Estos fueron aleatorizados a recibir placebo o atorvastatina de 80 mg. La variable principal fue la aparición de ictus fatal o no. Esta variable se redujo un 1,9% en términos absolutos [HR=0,84 (0,71-0,99)]. El ictus o AIT se redujo en un 4,2% [HR=0,77 (0,67-0,88)]. A pesar de la reducción de episodios cardiovasculares, la mortalidad total o cardiovascular no se modificó de una forma significativa.

El ACV hemorrágico aumentó en un 0,9% en términos absolutos [HR=1,6 (1,09-2,59)]. Este aumento fue significativo, especialmente en pacientes de sexo masculino y en pacientes de edad avanzada y en aquellos que ya habían tenido un ACV hemorrágico previo. Solo un 2% de los pacientes iniciales presentaba un ictus hemorrágico previo al inicio del estudio, ya que la inclusión o no de estos pacientes en el estudio quedaba a juicio del investigador en función del riesgo de tener un ictus isquémico, o si tenía enfermedad coronaria. Sin embargo, en el estudio aproximadamente un 20% de los ictus fueron hemorrágicos (tabla 7).

En cuanto a los efectos adversos, con atorvastatina se produjo elevación de transaminasas en un 2,2% de los pacientes, mientras que en el grupo placebo fue del 0,5% ($p < 0,001$). También hubo diferencias significativas en el número de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos siendo un 17,5% en el grupo atorvastatina y un 14,5% en el grupo placebo.

¿Cómo integrar todas estas evidencias? ¿Cuál es la validez externa de este estudio?

Después de la edad y la hipertensión arterial, las cardiopatías son el tercer factor de riesgo más importante para el ACV, especialmente la fibrilación auricular. Al excluirse estos pacientes para valorar la prevención secundaria en pacientes no cardiacos, no se pueden extrapolar los resultados a todos los pacientes con ictus o AIT previos. El 15-20% de los ictus isquémicos son de origen cardioembólico, representando la fibrilación auricular casi el 50% de todos los casos^{35,36}.

A diferencia de la cardiopatía isquémica, no existe una correlación entre niveles de colesterol y ACV

Por tanto, si el colesterol no es un factor de riesgo para el ACV (especialmente en pacientes de más de 60 años), si los niveles de lípidos plasmáticos no son capaces de predecir el ACV, si la mortalidad no mejora con dosis altas de atorvastatina en pacientes sin enfermedad coronaria con ictus previo (aunque sí el número de episodios), si aumenta el ictus hemorrágico (al igual que se ha visto en otros estudios), si los efectos adversos se producen en un porcentaje notablemente mayor que en el grupo placebo, ¿se justifica el pautar atorvastatina de 80 mg a todo aquel que tiene un episodio cerebrovascular? La respuesta es, claramente, no. Habrá un grupo de pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento (pacientes con aterosclerosis carotídea, por ejemplo), pero la prescripción sistemática de atorvastatina de 80 mg a todos los pacientes con ictus o AIT no se justifica.

Sin embargo, los autores del ensayo SPARCL recomiendan pautar atorvastatina de 80 mg a todos aquellos pacientes que hayan tenido un ictus o un AIT tan pronto como sea posible, olvidando que en la vida real habrá un importante porcentaje de pacientes con ictus de origen cardioembólico y un porcentaje también importante de ictus hemorrágico.

Por otra parte, el beneficio obtenido por las estatinas y que no se ha visto con otros hipolipemiantes, hace plausible el suponer que sus efectos sean por sus acciones antiaterotrombóticas más que por su capacidad para bajar el colesterol. Las estatinas han mostrado, en algunos estudios, tener efectos de mejora en la función arterial³⁷, efec-

Tabla 7. Resultados de ictus isquémico y hemorrágico en el estudio SPARCL.

	Placebo	Atorvastatina	RR
Ictus isquémico	274	218	RR=0,78 (0,66-0,94)
Ictus hemorrágico	33	55	RR=1,66 (1,08-2,55)

tos antiagregantes³⁸ e incluso mejora de la fibrilación auricular³⁹. Aunque no se conoce la importancia clínica de estos efectos, muchos autores piensan que, algunos de los beneficios vistos en los ensayos clínicos, serían debidos a estas acciones y no a su acción sobre el c-LDL.

Estatinas en insuficiencia cardiaca

En general, los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica han sido excluidos de los ensayos clínicos con estatinas, fundamentalmente porque el beneficio derivado de estos medicamentos es la prevención del infarto de miocardio y la tasa de éstos en el paciente con insuficiencia cardiaca no suele ser muy alto. Además, los niveles bajos de colesterol se han asociado en estos pacientes con peores resultados^{40,41}. Sin embargo, algunos estudios epidemiológicos⁴² y pequeños ensayos⁴³ habían mostrado beneficios, por lo que se hacía necesario diseñar un ensayo clínico frente placebo en este tipo de pacientes.

El único ensayo clínico en el que se compara el uso de una estatina frente a placebo en pacientes de más de 60 años con insuficiencia cardiaca es el estudio CORONA⁴⁴. En este estudio de 5.011 pacientes (24% mujeres), los pacientes fueron aleatorizados a recibir rosuvastatina 10 mg (estatina no comercializada en España) o placebo durante 2,7 años de media. Un 60 % de los pacientes había tenido con anterioridad (más de 6 meses) un infarto de miocardio. Los pacientes no eran hipercolesterolémicos (media de colesterol total = 206 ± 41 mg/dl y de c-LDL = 137 ± 36 mg/dl). La variable principal fue muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no fatal o ictus no fatal. La variable principal se produjo en el 29,3% de los pacientes del grupo placebo y en el 27,5% del grupo rosuvastatina [HR = 0,92 (0,83-1,02)]. Tampoco hubo diferencias significativas ni en la mortalidad total [HR = 0,95 (0,86-1,05)], ni en los episodios coronarios [HR = 0,92 (0,82-1,04)]. **Por tanto, las estatinas no han mostrado un beneficio significativo en términos de morbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca con colesterol no elevado.**

Últimos datos sobre seguridad de estatinas

En el BIT sobre prevención primaria y estatinas comentábamos cuáles eran los efectos adversos más comunes de las estatinas y, el hecho de que estaban infravalorados en la mayoría de ensayos clínicos, ya que se seleccionaban los pacientes que tenían una buena tolerabilidad previa al fár-

maco. Los efectos adversos más comunes eran las elevaciones de transaminasas hepáticas y las miopatías. Estas últimas también han sido infravaloradas en los ensayos clínicos, ya que únicamente se suelen valorar como signo de efecto adverso las elevaciones de los niveles de creatina-cinasa en el suero, obviando que hay un número no despreciable (como aparece en algún estudio) de pacientes con debilidad muscular o mialgias que no tienen elevados los niveles de creatina-cinasa⁴⁵.

Algunas dudas que nos planteaban los ensayos con estatinas siguen sin despejarse del todo. Estas dudas surgían cuando se valoraba algunos datos aparecidos en ensayos clínicos en los que se veía una mayor incidencia de cánceres (PROSPER⁴⁶, CARE) o una tendencia a una mayor mortalidad por otras causas, especialmente con dosis altas de estos medicamentos (TNT, SPARCL). Dos metanálisis^{47,48} habían analizado el efecto de las estatinas y el cáncer, mostrando un efecto nulo sobre él. Sin embargo, en julio de 2007 se publicó un estudio⁴⁹ que recogía los efectos adversos de la mayoría de los pacientes de ensayos clínicos con estatinas (23 estudios y 309.506 pacientes año). Entre los múltiples datos analizados llamaban la atención dos:

- Cuando se utilizaban altas dosis de estatinas, por cada 10% de reducción de c-LDL las tasas de elevación de transaminasas eran significativas.
- Se vio una relación inversa entre la incidencia de cáncer y los niveles de c-LDL alcanzados, es decir, a menos c-LDL más cánceres. No había relación entre el porcentaje de reducción alcanzado y tampoco en la reducción absoluta.

¿Cómo se utilizan las estatinas en Navarra?

En mayo de 2008 se realizó un análisis de los datos de los 323 cupos de atención primaria de Navarra. Para ello, se analizó la información de la historia clínica informatizada de Atención Primaria (OMI) mediante la herramienta que permite su explotación (ISIS). Se determinó la cantidad de pacientes que, habiendo tenido un episodio cardiovascular, estaban en tratamiento con estatinas, así como los pacientes que recibían estatinas en prevención primaria. Además, se comprobó si constaba en la historia la realización o no del riesgo cardiovascular.

El 64±14,6%, de los pacientes con enfermedad coronaria están tratados con estatinas. El número de pacientes de este tipo que están con estatinas ha aumentado notablemente, pero aún hay un

margen importante de mejora según la evidencia disponible actualmente. Como vemos también en la tabla, existe una variabilidad importante entre los centros, lo que es difícilmente explicable y urge corregir. Tan solo el 38% de los pacientes con arteriopatía periférica (AP) llevan estatinas, lo que a todas luces es mejorable. Existe también una amplia variabilidad entre los centros.

El 53% de los pacientes que toman estatinas, ni han tenido un episodio coronario, ni un ACV, ni tienen arteriopatía, ni son diabéticos. Tan sólo al 20% de éstos, se les ha realizado el RCV. Hay que decir que probablemente se haya realizado alguna valoración de RCV en un porcentaje mayor de pacientes, pero éste no se ha registrado en la historia.

Los pacientes ancianos (>75 años) suponen el 29% de los tratamientos. De los pacientes ancianos en tratamiento, el 70% no son coronarios ni con arteriopatía periférica y el 42% ni son coronarios, ni diabéticos, ni han tenido ACV, ni tienen arteriopatía periférica.

Las mujeres suponen la mitad de los tratamientos (aunque en los ensayos clínicos su participación no era mayor del 20%). El 62,6% de las mujeres están en tratamiento en prevención primaria (sin EC, ni DM, ni ACV, ni AP).

La variabilidad de los diferentes cupos, tanto en prevención primaria como secundaria es importante como vemos en los diagramas de cajas.

Tabla 8. Proporción de pacientes en prevención secundaria con estatinas según distintas patologías. Atención Primaria de Navarra.

	Pacientes*		Pacientes	Media	Desv. típ.	PERCENTILES		
						25	50	75
Enfermedad coronaria (EC)	13.635	% Pacientes con cardiopatía isquémica que toman estatinas	8.726	63,8%	14,6%	56,3%	65,6%	72,5%
Diabetes (DM)	28.407	% Pacientes con diabetes que toman estatinas	11.760	41,4%	12,1%	33,3%	42,1%	49,4%
ACV	9.601	% Pacientes con enf. cerebrov. que toman estatinas	4.167	43,4%	14,5%	33,3%	44,1%	53,1%
Arteriopatía periférica (AP)	6.367	% Pacientes con AP que toman estatinas	2.432	38,2%	18,4%	27,0%	38,0%	50,0%

* Puede haber pacientes con 2 ó más patologías

Tabla 9. Porcentajes de mujeres y ancianos en tratamiento con estatinas. Atención Primaria de Navarra.

Pacientes en tratamiento con estatinas.	Media	Desv. típ.	PERCENTILES		
			25	50	75
Mayores de 75 años	29,0%	9,8%	22,3%	29,0%	35,4%
Mujeres	49,2%	7,3%	44,7%	49,2%	53,3%

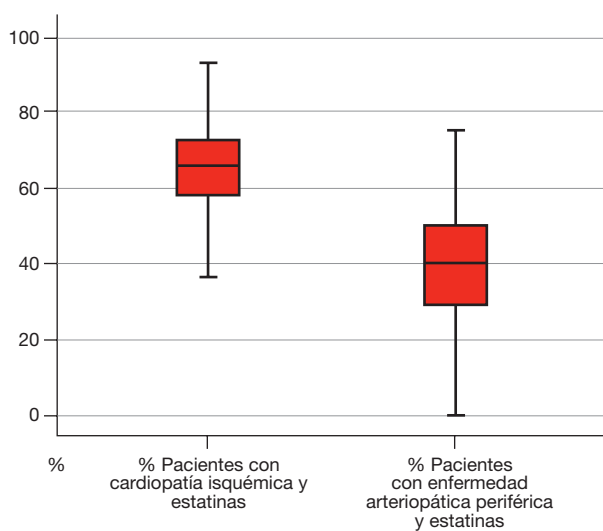
Tabla 10. Número absoluto y porcentaje de pacientes que toman estatinas según distintas variables.

	n	% DEL TOTAL
Pacientes con estatinas	44.089	100,00%
Pacientes en Prev. 1ª (sin EC, DM, AP o ACV)	23.632	53,60%
con RCV hecho	4.762	
sin RCV hecho	18.870	
Pacientes en Prev. 2ª (EC, DM, AP o ACV)	20.457	46,40%
Pacientes en Prev. 2ª (EC o AP)	9.700	22,00%
Hombres en Prev. 1ª (sin EC, DM, AP o ACV)	9.898	22,45%
con RCV	2.042	
sin RCV	7.856	
Mujeres en Prev. 1ª (sin EC,DM,AP o ACV)	13.734	31,15%
con RCV	2.720	
sin RCV	11.014	
Ancianos >75 años	12.802	29,03%
ancianos en prev primaria (sin EC o AP)	8.974	20,35%
ancianos en prev primaria (sin EC o AP o DM o ACV)	5.326	12,08%

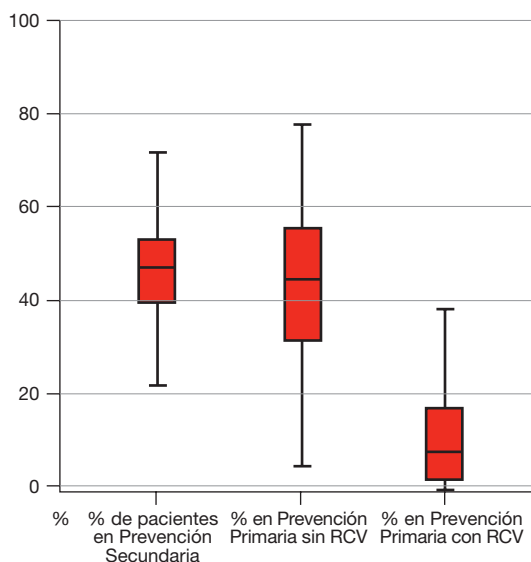
EC: enfermedad coronaria ACV: accidente cerebrovascular
 AP: arteriopatía periférica RCV: riesgo cardiovascular
 DM: diabetes mellitus

Figura 5. Pacientes en prevención secundaria (CI y AP). Variabilidad en los cupos de Navarra.

Pacientes en prevención secundaria (CI y AP)



Total de pacientes en tratamiento con estatinas



Conclusiones

Las estatinas han demostrado ser eficaces para prevenir la mortalidad total y coronaria en la prevención secundaria de pacientes con enfermedad coronaria con colesterol elevado. Las estatinas han demostrado disminuir la mortalidad total en pacientes de muy alto riesgo o con enfermedad arterosclerótica. Han demostrado en estos pacientes disminuir los episodios vasculares y coronarios incluso con niveles de c-LDL < 116 mg/dl.

Las mujeres también se benefician de la prevención secundaria con estatinas (datos indirectos, ya que la participación de éstas en los estudios era pequeña). Se observa una reducción en los episodios pero no en la mortalidad.

Los ancianos con enfermedad coronaria se benefician en términos de morbimortalidad de la utilización de estatinas.

La terapia intensiva con altas dosis de estatinas para alcanzar bajos niveles de c-LDL (70-80 mg/dl) en pacientes con enfermedad coronaria estable solo ha demostrado escasos beneficios en pacientes seleccionados y en variables combinadas de dudosa justificación. Estos beneficios son pequeños y no se mejora la supervivencia de los pacientes con enfermedad coronaria. La terapia intensiva aumenta notablemente los efectos adversos y plantea unos objetivos de c-LDL para los que hay que recurrir a dosis con frecuencia no toleradas por los pacientes.

La ezetimiba no ha demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular y últimamente han surgido dudas sobre si es eficaz

adicionarla a estatinas con la intención de utilizar menos dosis de estatinas, a pesar de que disminuye el c-LDL.

Las estatinas no han mostrado un beneficio significativo en términos de morbimortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca con colesterol no elevado.

No se debería tratar sistemáticamente con estatinas a todos los pacientes que han tenido un ictus o AIT. Basar este tratamiento en niveles de colesterol, todavía tiene menos sentido ya que no existe una correlación entre colesterol y ACV.

Las estatinas a altas dosis aumentan los efectos adversos. La incidencia de éstos en los ensayos clínicos está infravalorada debido a la selección de pacientes con buena tolerabilidad a las mismas en la inclusión de los estudios. La posible relación entre el cáncer y niveles de c-LDL muy bajos deberá seguir siendo estudiada en el futuro.

En Navarra tenemos un amplio margen de mejora en el tratamiento con estatinas. Un 36%, aproximadamente, de pacientes con enfermedad coronaria deberían estar en tratamiento con estatinas y no lo están. Por otra parte, existen más tratamientos en prevención primaria que en secundaria, lo cual es absolutamente ineficiente. En prevención primaria, hay muchos pacientes que están siendo tratados con estatinas sin haberse valorado su RCV, existiendo un importante porcentaje de pacientes de los que cabe esperar poco beneficio de su tratamiento.

Bibliografía

1. Lopez A. Estatinas en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. ¿Uso basado en la evidencia o evidencia tergiversada? . Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2007; 15: 1-14
2. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:40-47.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Sacks, F M, Pfeffer M A, Moye L A, Rouleau J L, Rutherford J D, Cole T G, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
5. LIPID Study Group (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease). Prevention of Cardiovascular events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *NEJM* 1998;339: 1349-1357.
6. Heart Protection Study Group. MRC/BHF HPS study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002 Jul 6;360(9326):7-22.
7. Durrington PN Letter to Editor. *The Lancet* 2002; 360:1781
8. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunnigake DB et al. Implications of recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-239
9. Walsh JM, Pinone M. Drug Treatment of Hypelipidemia in Women. *JAMA* 2004;291:2243-2252
10. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, De Craen AJM, Eisenberg MJ. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 51:37-45
11. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1711-8.
12. Sacks FM. Lipid-Lowering Therapy in Acute Coronary Síndromes. *JAMA* 2001; 258:1758-60
13. A. H. Liem, A. J. van Boven, N. J. G. M. Veeger, A. J. Withagen, R. M. Robles de Medina, J. G. P. Tijssen et al. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J*, 2002; 23: 1931-1937
14. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35
15. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The Ideal Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
16. http://www.cfnavarra.es/salud/publicaciones/Fet/textos/FET_2005_2.pdf (22 de Enero 2008)
17. Ezetimibe (Ezetrol) Prescrire. 2004;251:405-9
18. Health Products and Food Branco. Health Canada. En: http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/ezetrol_pa_e.html (11 de Febrero 2008)
19. Kastelein JPJ, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH et al. Simvastatin with or without Ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43
20. http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/ezetimibe_simvastatin.htm (11 de Febrero 2008)
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Arder DJ, Rouleau JL, Belder R et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Síndromes
22. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KAA, White HD et al. Early Intensive vs a Delayed Conservative Simvastatin Strategy in Patients With Acute Coronary Syndromes. Phase Z of the A to Z Trial. *JAMA* 2004; 292:1307-1316
23. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Lancet* 1995; 345: 1274-75
24. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lipoprotein Changes and Reduction in the Incidence of Major Coronary Herat Disease Events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97:1453-1460.
25. Colquhoun D, Keech A, Hunt D et al. Effects of pravastatin on coronary events in 2073 patients with low levels of both low-density lipoprotein cholesterol

and high-density lipoprotein cholesterol: results from the LIPID study. *Eur Heart J* 2004;25:771.

26. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106:3143-3421.

27. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*, Jul 2004; 110: 227 - 239.

28. Ong HT. The statin studies: from targeting hypercholesterolemia to targeting the high-risk patient. *Q J Med* 2005; 98:599-614

29. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346:1647-53

30. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55 000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1829-39

31. Iso H, Jacobs DR, Wentworth D, Neaton JD, Cohen JD for the MRFIT Research Group. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350.977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med* 1989;320:904-10

32. Pate A, Woodward M, Campbell DJ et al. Plasma lipid predict myocardial infarction, but not stroke, in patients with established cerebrovascular disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1910-1915.

33. O'Reagan C, Wu P, Arora P et al. Statin Therapy in Stroke Prevention: A Meta-analysis Involving 121.000 Patients. *Am J Med* 2008; 121:24-33

34. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006;355:549-59

35. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP, Dyken M, Easton JD, Feinberg WM. Risk factors. AHA Conference Proceedings. *Stroke* 1997; 28: 1507-1517.

36. European Stroke Initiative. Stroke prevention by the practitioner. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9 (Suppl 4): 1-61.

37. Laufs U, Wassmann S, Hilgers S, et al. Rapid effects on vascular function after initiation and withdrawal of atorvastatin in healthy, noncholesterolemic men. *Am J Cardiol* 2001;88:1306-1307.

38. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, et al. Time-dependent effect of statins on platelet function in hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2002;32:901-908.

39. Fauchier L, Pierre B, De Labriolle A, Grimard C, Zannad N, Babuty D. Antiarrhythmic Effect of Statin Therapy and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:828-835.

40. Horwich TB, Hamilton MA, MacLellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. *J Card Fail* 2002;8:216-24.

41. Rauchhaus M, Clark AL, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1933-40.

42. Foody JM, Shah R, Galusha D, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM. Statins and mortality among elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation*. 2006 Feb 28;113(8):1086-92

43. Horwich T, MacLellan W, Fonarow G. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43: 642- 648.

44. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357 (22):2248-61.

45. Philips PS, Haas RH, Bannykh S, Hathaway S, Gray NL, Kimura BJ et al. Statin-Associated Myopathy with Normal Creatine Kinase Levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581-585

46. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.

47. Dale KM, Coleman CI, Henyan NN, Kluger J, White CM. Statins and Cancer Risk. A meta-analysis. *JAMA* 2006; 295:74-80

48. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins

49. Alsheikh-Ali AA, Maddukuri PV, Han H, Karas RH. Effect of the Magnitude of Lipid Lowering on Risk of Elevated Liver Enzymes, Rhabdomyolysis, and Cancer. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 50:409-418



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

Isabel Martín Montaner

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

José Ignacio Elejalde Guerra

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Lourdes Muruzábal Sitges

Mercedes Noceda Urarte

Javier Lafita Tejedor

Cristina Ibarrola Guillén

Coordinador

Juan Erviti López

WEB

<http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/sumario.htm>