

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume 13

Número
Number 2

Abril-Junio
April-June 2002

Artículo:

La ruptura de mitos y la consolidación de realidades. Análisis preliminar del Heart Protection Study

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



edigraphic.com

La ruptura de mitos y la consolidación de realidades. Análisis preliminar del Heart Protection Study

Alejandro F Luque Coqui,* Antonio Eguia Balderrama**

Las estatinas son fármacos que inicialmente se diseñaron para disminuir el nivel de colesterol sérico y fueron vistos por la comunidad médica como un tipo de medicamento más en el escaso y poco usado armamentario hipolipemiante, hace poco más de 10 años. A pesar de que los lípidos han sido implicados como factor etiológico desde hace 140 años por Virchow,¹ sólo los estudios conducidos desde hace más de 50 años como el *Framingham Heart Study*² y más recientemente el *Multiple Risk Factor Intervention Trial*³ han mostrado que los incrementos en el colesterol sérico incrementan también en forma exponencial el riesgo de enfermedad coronaria. Por ejemplo, un nivel de 240 mg/dL (6.2 mmol/L) se asoció con el doble de riesgo que 200 mg/dL (5.2 mmol/L) y a su vez la mitad del riesgo que si el nivel fuera de 300 mg/dL (7.8 mmol/L).⁴ Con todo y que existe evidencia experimental, clínica y de diversas intervenciones farmacológicas, seguimos siendo una sociedad aterogénica. En EUA se calcula que 96 millones de adultos tiene colesterol total mayor de 200 mg/dL y de éstos, 38 millones más de 240 mg/dL.⁵

En los países latinoamericanos la incidencia de enfermedad coronaria se ha ido incrementando en los últimos 20 años, colocándose como una de las principales causas de morbimortalidad.

En México la Secretaría de Salud publicó la prevalencia nacional de diversos factores de riesgo,⁶ encontrando que entre el 6.4 y 9.0% de la población tiene diabetes mellitus no insulinodependiente variando según la región del país (norte, centro, sur y D.F.) en individuos entre 20-69 años, y de éstos, el 20% tienen niveles de colesterol serico > a 240 mg/dL un 25.4% adicional tenían entre 200-239 mg/dL. Tam-

bien se observó 8.9% de la población general de las mismas edades con nivel de colesterol > 240 mg/dL y de éstos, 11.6% con niveles de LDL superiores a 159 mg/dL, el 26.6% de los encuestados eran hipertensos sistémicos. Más aún, los datos proporcionados por México en 1995 en hombres de 35-74 años muestran que la mortalidad cardiovascular anual por 100,000 habitantes fue de 1,172, mientras que en EUA en 1999 fue de 1,024; de éstos, fueron por enfermedad cardiovascular 273 en México vs 360 en EUA; enfermedad coronaria 137 vs 230 pacientes; evento vascular cerebral 61 vs 41. En mujeres en los mismos rangos de edad, la mortalidad total por 100,000 habitantes fue: 773 vs 627; por enfermedad cardiovascular 197 vs 183; por enfermedad coronaria 73 vs 95; eventos vasculares 52 vs 33.⁷ Como se puede ver, en México la enfermedad cardiovascular sobre todo aterosclerótica es un problema de salud serio cuya tendencia al parecer es ascendente.

A partir de la década de los 80 diversos estudios han comprobado la relación causal que existe entre los niveles de colesterol particularmente lipoproteína de baja densidad LDL y el desarrollo de enfermedad coronaria. Alguna de la evidencia más sólida se ha obtenido de estudios de intervención especialmente con inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa mejor conocidos como estatinas; éstas han mostrado un impacto definitivo tanto en prevención primaria como secundaria a tal grado que William Roberts editor del *American Journal of Cardiology* las llevó a catalogar como fármacos "milagrosos" diciendo: Las estatinas son a la aterosclerosis lo que la penicilina fue a las enfermedades infecciosas".⁸

En el transcurso de los últimos 10 años han aparecido varios estudios tanto en prevención primaria como en secundaria usando alguna estatina principalmente pravastatina, lovastatina y simvastatina, entre éstos destaca el 4S,^{9,10} WOSCOPS,¹¹ CARE,¹² AF-

* Cardiólogo, Sanatorio Celaya.

** Cardiólogo, Hospital Guadalupano.

CAPS/TEXCAPS,¹³ en todos ellos mostrando beneficio, reducciones de la mortalidad cardiovascular y no cardiovascular, disminución del número de hospitalizaciones por enfermedad coronaria, así como revascularización ya sea ACPT o puente aortocoronario. A pesar de toda esta evidencia acumulada las estatinas siguen siendo fármacos subutilizados; las dudas continuaban, ¿cuál es la mejor estatina?, ¿a qué dosis? ¿Es mejor usar la que reduzca más LDL? ¿Cuánto tiempo hay que administrarla? ¿se deben dar en síndromes isquémicos agudos coronarios o de otra índole? ¿debe darse a todos los pacientes isquémicos coronarios o no? ¿son demasiado caras?

En noviembre del 2001 se hizo la presentación en la *American Heart Association Scientific Session 2001* del estudio más grande jamás hecho con una estatina el estudio *Heart Protection Study* (HPS), su diseño fue publicado en 1999.¹⁴ Este estudio se realizó en la Gran Bretaña dirigido por el Dr. *Rory Collins* sus objetivos fueron: evidenciar los efectos del tratamiento hipolipemiante con simvastatina en la mortalidad total en pacientes de alto riesgo; demostrar sus efectos en la enfermedad coronaria y en algunos subgrupos donde existía incertidumbre como mujeres y adultos mayores, además de proveer información de sus efectos en la mortalidad no cardíaca, morbilidad, cirugía vascular y otras hospitalizaciones, evaluando también los efectos de los suplementos vitamínicos en la enfermedad coronaria. Fueron 20,536 pacientes reclutados entre enero de 1994 a mayo de 1997, en ellos se usó una dosis fija de simvastatina en la prevención de eventos cardiovasculares. Se enrolaron pacientes de 40-80 años de edad, 75% hombres 25% mujeres, con un colesterol total mayor de 135 mg/dL, además debían tener hipertensión arterial tratada, enfermedad coronaria u otra enfermedad arterial obstructiva, y/o antecedentes de infarto del miocardio, evento vascular cerebral aterotrombótico, enfermedad vascular periférica o diabetes mellitus.

Los pacientes fueron asignados a uno de cuatro regímenes de tratamiento a saber: Monoterapia con simvastatina 40 mg diarios; una combinación de simvastatina 40 mg más una mezcla de vitaminas antioxidantes (vitamina C 250 mg, vitamina E 600 mg y betacaroteno 20 mg); la mezcla de vitaminas solas o placebo. Los pacientes recibieron el tratamiento establecido según criterio de sus médicos de: aspirina, anticoagulantes, nitratos, betabloqueadores, inhibidores de la ECA, calcioantagonistas e incluso otras estatinas no estudiadas.

Las vitaminas no mostraron efecto alguno en la prevención cardiovascular, no hubo diferencia signifi-

cativa en la mortalidad por todas las causas (vitaminas 14.1% vs placebo 13.5%), mortalidad vascular (vitaminas 8.7% vs placebo 8.2%) mortalidad no vascular (vitaminas y placebo 5.3%): Si bien las vitaminas no mostraron beneficio alguno tampoco mostraron incremento en el riesgo, probando únicamente que las vitaminas no tienen lugar en la terapéutica cardiovascular. Estos resultados son muy importantes y tienen implicaciones clínicas con respecto al uso de vitaminas, se ha teorizado recientemente que la vitamina E pudiera tener alguna utilidad¹⁵ el HPS muestra lo contrario; este estudio provee un arma importante para que el clínico pueda convencer a sus pacientes con base a estos resultados que, no por que en revistas como *Selecciones del Reader's Digest*¹⁶ o alguna otra similar, alguien diga que es bueno tomarlas, esto va a ser cierto. Este estudio destruye por completo el mito de usar vitaminas en la prevención cardiovascular.

Ahora bien, ¿qué fue lo que sucedió en el grupo de simvastatina? En los puntos finales primarios se encontró que en cuanto a mortalidad por todas las causas (simvastatina 12.9% placebo 14.6% p < 0.001), mortalidad por coronariopatía y enfermedades vasculares relacionadas (simvastatina 7.7% vs placebo 9.2% p < 0.002). Cuando se compararon los eventos vasculares mayores se vio enfermedad coronaria en total (simvastatina 8.9% vs placebo 12%), evento vascular cerebral aterotrombótico (simvastatina 4.4% vs placebo 6.0%), revascularización (simvastatina 9.0% vs placebo 11.55%), cualquiera de ellos (simvastatina 19.9% vs placebo 25.4%). En pacientes diabéticos la incidencia combinada de infarto agudo del miocardio y evento vascular cerebral fue 13.9% en el grupo simvastatina y 18.7% en el grupo placebo (p < 0.0001). También se comparó el nivel basal de LDL y los eventos vasculares, se dividió el nivel de LDL en tres grupos a) < 116 mg/dL, b) entre 117 y < de 134 y c) igual o mayor de 135 mg/dL; los resultados fueron sorprendentes, no hubo diferencia significativa en el porcentaje de reducción del LDL entre simvastatina y placebo, sin embargo, hubo un menor número de eventos vasculares en el grupo de simvastatina incluso en el grupo de LDL bajo (< 116 mg/dL) contradiciendo los resultados del estudio CARE en el cual no se observó beneficio en pacientes con LDL < 125 mg/dL, el único sesgo al parecer en el HPS fue en relación con la LDL ya que los autores no comunicaron la mortalidad sola por grupos basales de LDL lo cual hubiera sido muy importante conocerlo.

Aquí también se presenta un apartado muy interesante; Jialal y cols.¹⁷ mostraron que pacientes con

una PCR cuantificada > de 2.0 mg/dL significaban alto riesgo; 1.2-1.9 riesgo moderado y < de 1.2 riesgo bajo. El estudio AFCAPS/TexCAPS correlacionó la relación LDL/PCR usando lovastatina y mostró que en todos los casos de LDL > a la media, una disminución significativa de eventos vasculares en el grupo de lovastatina; ahora bien, el grupo de pacientes que tenían LDL < a la media pero PCR > a la media, también se beneficiaron significativamente con lovastatina con un menor número de eventos vasculares, situación que no se presentó en el grupo de LDL < a la media y PCR < a la misma.¹⁸ probando claramente que la aterosclerosis en su horizonte clínico es además una enfermedad inflamatoria y que las estatinas por sus efectos pleiotrópicos actuarían como un fármaco antiinflamatorio en la placa de ateroma y que esto a su vez contribuiría a la estabilización de la misma, lo cual obviamente daría como resultado protección contra síndromes isquémicos agudos.

El HPS mostró una reducción del 33% de la mortalidad global, mortalidad cardiovascular, eventos cardíacos mayores, evento vascular cerebral y resvascularización en todos los pacientes de alto riesgo incluyendo mujeres y adultos mayores.

Esto también trae a colación otras observaciones derivadas de los resultados del HPS, entre más potente reductora del LDL es una estatina, ¿significa que es mejor fármaco? En realidad creemos que por el momento no lo sabemos, el HPS muestra beneficio independientemente del nivel de LDL por un lado y por otro lado al parecer las nuevas "superestatinas" potentes reductoras de LDL no deberían ser los fármacos de primera elección a menos que a pesar de una dieta baja en colesterol y el uso de las estatinas más estudiadas (pravastatina, simvastatina, lovastatina) no hubiera descenso de acuerdo a las guías del NCEP.

También otra observación importante es: ¿hasta cuándo se va a seguir usando placebo en estudios de estatinas? Creemos firmemente que el HPS muestra que la era del placebo (o mejor dicho medicamento ficticio) debe quedar atrás. En estudios subsiguientes sobre estatinas se debería compararlas entre sí, para obtener la que podría considerarse "la mejor o las mejores" de acuerdo a la situación clínica y terminar así con la incertidumbre de cuál usar. Por el momento queda claro que las estatinas, sobre todo las mejor estudiadas, tienen una firme indicación en todos los pacientes con riesgo cardiovascular como los estudiados en el HPS. Algunas discrepancias sobre los resultados de diversos estudios sobre estatinas podrían deberse a su efecto de clase, alguien podría decir que este estudio es aplicable

sólo para este tipo de pacientes y sólo la simvastatina sería la indicada, sin embargo, el clínico no debe ser rehené de estrategias de mercadotecnia sobre la última moda en estatinas sino basarse en la evidencia y usar las más estudiadas de acuerdo a los casos en particular. Aún quedan preguntas sin respuesta; uno de los hechos claros del HPS es que falta mucho por conocer sobre cómo actúan las estatinas, el HPS es el estudio más grande jamás hecho sobre estatinas y en cuanto a medicina cardiovascular sólo es superado en número de pacientes en el estudio de médicos en EUA usando aspirina.

Ahora bien, desde un inicio se ha hablado del precio de estos fármacos aduciendo que son caros, diríamos ¿caros en relación con qué? ¿con una angioplastia coronaria?, ¿con una hospitalización por un síndrome isquémico agudo?, ¿con una cirugía de puente aorto-coronario? Creemos que en este caso el ahorro será enorme, se calcula se podrían salvar 50,000 vidas anuales¹² si todos los pacientes de alto riesgo tomaran estatinas. Indicar estos fármacos a los pacientes de mayor riesgo, ahí, el ahorro sería inmenso, sobre todo en población de alto riesgo económicamente activa.

Por último, está por verse la publicación del *Heart Protection Study* completa, va a ser interesante ¿qué hará la comunidad médica con estos resultados?; por lo pronto un estudio como éste que se realizó en co-participación entre la industria farmacéutica y asociaciones independientes de la industria (*MSD, The Medical Research Council and The British Heart Foundation*) podría ser el inicio de un modelo de estudios entre sociedades particulares y gubernamentales, cuyos resultados sean creíbles para la comunidad médica y por tanto que impacten directamente en el quehacer médico, de tal manera que tengan influencia suficiente para beneficio de la población afectada. El *Heart Protection Study* consolida una realidad en terapéutica cardiovascular: Las estatinas son parte fundamental en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular y deben usarse con mucha mayor frecuencia y a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Virchow R. *Cellular pathology*. London, John Churchill 1858.
2. D'Agostino RB, Russel MW, Huse DM et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from The Framingham Study. *Am Heart J* 2000; 139: 272-281
3. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. Multiple risk factor intervention trial research group. *JAMA*. 1982; 248(12): 1465-77.
4. Martin MJ, Hulley, SB, Browner, WS. Serum cholesterol, blood pressure and mortality; implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; ii: 933-936.

5. Heart and stroke facts: 1996 Statistical supplement. American Heart Association 1995.
6. Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas 3^a. Edición julio 1996, Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud.
7. Heart and stroke facts: 2002 Statistical update, American Heart Association.
8. Roberts WC. *Am J Cardiol* From the Editor, 1996.
9. Kjekshus J, Pedersen TR. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study 4S. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
10. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, Faergeman O, Haghfelt T, Kjekshus J et al. Reducing the risk of coronary events: evidence from Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 64C-68C.
11. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
12. Sacks FM, Pfeifer MA, Moye LA, Roleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
13. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA 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: 1615-1622.
14. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725-741.
15. Cobo AC. Ácido acetilsalicílico y vitamina E en la prevención de enfermedades cardiovasculares. *Rev Mex Cardiol* 2001; 12(3): 128-133.
16. Davis L. Custom-fit vitamins. *Reader's Digest* 2001; 159(955): 88-95.
17. Jialal D, Stein D, Balis S, Grundy M, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation* 2001; 103: 1933.
18. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, the Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study investigators et al measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1965.

Dirección para correspondencia:

Dr. Alejandro F. Luque Coqui
Cardiólogo Sanatorio Celaya.
Aldama No. 240 Centro. Celaya, Gto.
CP 38000
Correo electrónico: alucoq@prodigy.net.mx