



Revisión bibliográfica

El tratamiento intensivo con estatinas ¿Ofrece un beneficio más allá del colesterol en la reducción de eventos cardiovasculares?

Guillermo González Gálvez*

* Servicio de Endocrinología y Metabolismo. Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca".

Hospital Civil de Guadalajara Salvador de Quevedo y Zubiel 750, Col. Independencia. Guadalajara, Jal. C.P. 44340
E-mail: drggg@cybercable.net.mx

Desde hace más de una década el tratamiento con estatinas ha demostrado su efectividad en la reducción significativa de la incidencia de la enfermedad cardíaca coronaria y otros eventos cardiovasculares mayores en una amplia variedad de sujetos.¹ El estudio de protección del corazón (HPS; por sus siglas en inglés) demostró el beneficio de una de estas estatinas comparada contra placebo en todos los sujetos estudiados independientemente del nivel basal de colesterol de LDL, aun en pacientes que ya tenían valores por debajo de 100 mg/dL.² Estos hallazgos provocaron que se preguntaran los expertos si el tratamiento intensivo para disminuir aún más el colesterol de LDL era una estrategia apropiada para disminuir aún más el riesgo cardiovascular.

En la actualidad se han publicado los resultados de 4 ensayos clínicos que permiten establecer respuestas sólidas a esta pregunta.

El primero de ellos es el estudio PROVE-IT-TIMI 22: Estudio de evaluación con pravastatina o atorvastatina y tratamiento infeccioso-trombólisis en el infarto del miocardio,³ que comparó una estatina a dosis estándar alcanzando un nivel promedio de colesterol de LDL de 95 mg/dL y alcanzando un nivel promedio de colesterol de LDL de 62 mg/dL con dosis altas en pacientes con síndromes coronarios agudos. El estudio demostró una reducción del riesgo relativo de 16% en el resultado final primario compuesto de muerte por cualquier causa, infarto del miocardio, angina inestable documentada que requiera

de rehospitalización, revascularización o infarto cerebral con un NNT (número mínimo de casos a tratar para prevenir un desenlace, por sus siglas en inglés) de 26 pacientes a tratar durante 24 meses con 80 mg de atorvastatina. Un dato interesante es que se observó la reducción de los eventos clínicos con el tratamiento intensivo desde los 30 días después de haber iniciado el tratamiento. Finalmente, aunque ambos medicamentos fueron generalmente bien tolerados, hubo significativamente más eventos adversos relacionados a anomalías de la función hepática con las dosis altas (3.3%) que con la dosis estándar (1.1%) [NND: 45 pacientes].

El segundo es la fase Z del estudio de la A a la Z,⁴ que comparó el inicio temprano del tratamiento intensivo de una estatina contra el inicio tardío de un esquema de tratamiento menos intensivo en pacientes con síndromes coronarios agudos durante dos años de seguimiento. Este estudio demostró una tendencia similar hacia beneficio, pero el punto final compuesto de muerte y eventos cardiovasculares mayores no fue estadísticamente significativo, quizás debido al menor número de desenlaces de lo anticipado. El grupo con tratamiento intensivo tuvo una reducción del riesgo relativo de 11% (RR 0.89 (IC al 95% 0.76-1.04)); la reducción del riesgo relativo de muerte por enfermedad cardíaca coronaria o el desarrollo de infarto del miocardio fue de 15%, muy similar a lo observado en el estudio PROVE IT-TIMI 22 en este mismo desenlace. La diferencia en la reducción del colesterol de LDL

Cuadro I. Efectividad y riesgo de atorvastatina 80 mg vs atorvastatina 10 mg.

Resultados finales	Atorvastatina 80 mg	Atorvastatina 10 mg	RRR (IC 95%)	NNT (IC 95%)
Eventos CV mayores	8.7%	10.9%	21% (11-30%)	45 (30-92)
Enzimas hepáticas elevadas	1.2%	0.2%	IRR (IC 95%) 568% (237 a 1,227%)	NND (IC 95%) 98 (73-140)
Todas las causas de mortalidad	5.7%	5.6%	1% (14 a 18%)	NS

RRR = Reducción del riesgo relativo

NNT = Número de casos a tratar para prevenir un evento

IRR: Aumento del riesgo relativo

NND = Número de casos a tratar para observar un evento

entre los dos grupos de tratamiento fue de 33 mg/dL en el PROVE IT-TIMI 22 y de tan sólo 14 mg/dL en el estudio de la A a la Z. Lo anterior sugiere que la magnitud de la reducción es una posible explicación para las diferencias en las conclusiones. Finalmente, la falta de significancia estadística puede deberse a varios factores relacionados con las características de los pacientes y a las estrategias concomitantes de tratamiento evidentemente diferentes en comparación con las utilizadas en el estudio PROVE IT-TIMI 22 que pudieron haber contribuido al retardo en el beneficio clínico observado en este estudio.

Estos dos estudios respaldan la recomendación de utilizar una estrategia de reducción del colesterol de LDL intensiva después de un síndrome coronario agudo para prevenir la mortalidad y los eventos cardiovasculares mayores.

El tercero es el estudio TNT.⁵ Es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego para determinar si en sujetos en enfermedad coronaria estable el tratamiento intensivo con 80 mg de atorvastatina es más efectivo que el tratamiento moderado con 10 mg de atorvastatina para reducir eventos cardiovasculares mayores en sujetos con enfermedad coronaria previa (prevención secundaria).

Los pacientes que recibieron 80 mg de atorvastatina durante 4.9 años tuvieron una concentración de C-LDL de 77 mg/dL contra los que recibieron 10 mg de atorvastatina que fue 101 mg/dL. La tasa del primer evento cardiovascular fue más bajo en los que recibieron 80 mg de atorvastatina en comparación con 10 mg de atorvastatina.

Aunque la tasa de elevación persistente de transaminasas fue mayor en los pacientes que recibieron 80 mg de atorvastatina (1.2% comparado con 0.2 en los que recibieron 10 mg de atorvastatina), las causas de mortalidad no fueron distintas en ambos grupos, pero es importante comparar los intervalos de confianza del NNT y del NND (número de casos tratados para observar un desenlace, por sus siglas en inglés) con las dosis altas de esta estatina para poder evaluar mejor los posibles riesgos (*Cuadro I*).

Este estudio confirma la frase de “más es mejor” en la reducción de la concentración de colesterol de LDL. Los estudios descritos sugieren que la meta a alcanzar en sujetos de muy alto riesgo cardiovascular debe ser menor de 70 mg/dL. Sin embargo, ha surgido cierta preocupación con respecto a la diferencia no significativa en las muertes no cardiovasculares.

Finalmente, los hallazgos del estudio IDEAL⁶ mostraron que con el uso de atorvastatina, 80 mg al día, comparada con simvastatina 20 a 40 mg al día, el tratamiento intensivo causó una reducción de colesterol de LDL mayor en 23 mg/dL y condujo a una reducción del 11% en el punto final primario de muerte por enfermedad cardíaca coronaria, infarto del miocardio, o paro cardíaco con reanimación cardiopulmonar, la cual no fue estadísticamente significativa ($p = 0.07$). Sin embargo, cuando se incluye el infarto cerebral como en el estudio TNT, hubo una reducción significativa del 13% ($p = 0.02$) y cuando se utiliza el resultado final del PROVE IT-TIMI 22 de cualquier evento cardiovascular, incluyendo la revascularización, hubo también una reducción significativa del 16% ($p < 0.001$), que es idéntica a la observada en el PROVE IT-TIMI 22.

Los mecanismos mediante los cuales se disminuye el riesgo cardiovascular con el tratamiento intensivo con estatinas son dos: primero, una mayor reducción en los niveles de colesterol de LDL y segundo, todos los mecanismos potenciales de beneficio relacionados con los efectos adicionales de las estatinas más allá de la reducción del colesterol, que incluyen disminución de la inflamación, evaluado mediante la proteína C reactiva así como la modificación de otros marcadores de riesgo cardiovascular.

Los estudios, motivo de esta discusión, han demostrado claramente que el tratamiento agresivo para disminuir el nivel de colesterol de LDL disminuye los eventos cardiovasculares y es muy probable que todas estas evidencias modifiquen las recomendaciones actuales en las metas de colesterol de LDL a alcanzar con el tratamiento con estatinas en sujetos de alto riesgo cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM. Efficacy and safety of cholesterol lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.
2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive *versus* moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
4. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD 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.
5. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
6. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP et al. High-dose atorvastatin *versus* usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.