

Prevención secundaria con estatinas. Certezas, controversias y expectativas

DANIEL SINIAWSKI^{1*}, ARTURO CAGIDE^{2*}

RESUMEN

Las estatinas demostraron que son extremadamente beneficiosas en pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y su efecto es aditivo al de otras medidas terapéuticas. En el metaanálisis de los estudios 4S, CARE y LIPID se observó una reducción del riesgo de muerte cardiovascular o infarto agudo de miocardio no fatal del 30% en un amplio espectro de pacientes, con niveles elevados e intermedios de C-LDL. Estudios observacionales y análisis de subgrupos sugieren que debería expandirse la utilización de las estatinas a individuos con formas subclínicas o con localización de la enfermedad aterosclerótica en territorios no coronarios, precozmente en el contexto de un síndrome coronario agudo, a pacientes de edad avanzada y a coronarios diabéticos. Continúa abierto el debate sobre cuál es el valor de C-LDL más efectivo durante el tratamiento. Es probable que exista una relación inversa entre el riesgo vascular estimado y el nivel de C-LDL más "protector", con una reducción evidente del beneficio por debajo de los 120 mg/dl. Los resultados de varios ensayos clínicos en curso develarán algunos interrogantes pendientes: ¿Efecto de clase o efecto de droga? ¿Hasta qué valores de C-LDL debemos llegar y en qué situaciones clínicas la ecuación costo-beneficio cierra? ¿Deben indicarse de rutina y precozmente en todos los síndromes coronarios agudos? ¿En los diabéticos es necesario asociar fibratos? Una meta de C-LDL próxima a los 100 mg/dl en pacientes con riesgo intermedio, o menor de este valor en el síndrome coronario agudo, en la cardiopatía coronaria crónica de alto riesgo y en pacientes poscirugía de revascularización coronaria pareciera que ofrece el mejor beneficio clínico. El tiempo dará las respuestas. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 315-324.

Palabras clave Prevención secundaria - Estatinas - Ensayos en curso - Eventos coronarios

El beneficio clínico de las estatinas en el paciente con antecedentes de enfermedad coronaria quedó demostrado en forma contundente en tres estudios clínicos controlados que incluyen un número elevado de pacientes y cuyos hallazgos son incuestionables. (1-3) En la Figura 1 se ilustra el "efecto estadístico" expresado por el metaanálisis de los estudios 4S, CARE y LIPID, que incluyeron personas con antecedentes de angina de pecho, infarto agudo de miocardio (IAM) o síndrome coronario agudo (SCA). En casi 18.000 pacientes la tasa combinada de muerte cardiovascular o IAM no fatal se redujo un 30%, ha-

llazgo que resulta consistente como lo señalan un intervalo de confianza muy estrecho (24%-36%) y la homogeneidad, en cuanto a la dirección y proporción del beneficio.

Estatinas en la prevención de la enfermedad cerebrovascular

El riesgo coronario secundario es la probabilidad de sufrir un segundo episodio de isquemia miocárdica, mientras que el riesgo vascular secundario extiende esa posibilidad a otros territorios como el cerebral.

Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires

¹ Médico Asociado al Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires

² Servicio de Cardiología del Hospital Italiano de Buenos Aires

* Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 14/4/01 Aceptado: 5/01

Dirección para separatas: Dr. Daniel Siniawski, Vidt 1670, 2° "B", (1425) Buenos Aires, Argentina

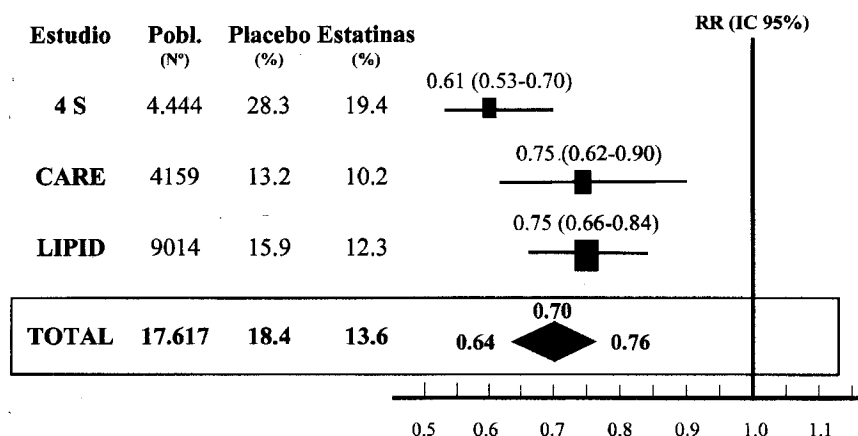


Fig. 1. Resultado individual y global (metaanálisis) correspondientes a la tasa de muerte vascular o IAM no fatal en los estudios de prevención secundaria. La tasa de eventos en los grupos placebo y con estatinas corresponde al período completo de seguimiento. El gráfico muestra el riesgo relativo y el intervalo de confianza.

En pacientes portadores de enfermedad coronaria, el tratamiento con estatinas se asoció con un efecto beneficioso sobre el lecho cerebrovascular. El análisis *post hoc* del estudio 4S mostró una reducción relativa del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) o de ataque isquémico transitorio (AIT) del 28% en el grupo tratado con simvastatina. (1) Análisis preestablecidos del CARE y LIPID demostraron una reducción de la incidencia de ACV con pravastatina del 32% y 19%, respectivamente. (4, 5)

Aún no se comunicaron resultados de estudios de prevención primaria en pacientes con riesgo elevado de sufrir un ACV, pero sin enfermedad aterosclerótica manifiesta, ni de prevención secundaria cerebrovascular. Un ensayo clínico en curso (SPARCL) tiene por objeto explorar puntualmente, en pacientes con antecedentes de ACV y AIT y sin enfermedad coronaria, la utilidad de 80 mg por día de atorvastatina. El estudio RESPECT valorará la eficacia de 0,4/0,8 mg de cerivastatina en la prevención del primer ACV en pacientes de 65 a 80 años, hipertensos, con C-LDL entre 130 y 199 mg/dl pero sin patología arterial evidente.

¿Con qué nivel de evidencia?

En diversas situaciones clínicas, el riesgo de eventos es "equivalente al de la enfermedad coronaria": individuos con múltiples factores de riesgo o diabéticos con un factor mayor asociado, o pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica en territorios no coronarios. El elevado beneficio de las estatinas en individuos de estas características se demostró en el estudio WOSCOPS, (6) en el que se identificó un 25% de la población con riesgo de eventos mayores superior al 10% en 5 años, comparable al 13,2% del grupo placebo del estudio CARE. (2)

El índice de presión tobillo/brazo < 0,85 (indicador de enfermedad arterial periférica subclínica) (7) o la evidencia clínica de aterosclerosis en miembros inferiores se asocia frecuentemente con eventos co-

ronarios o ACV. (8) El incremento del espesor íntima-media o el hallazgo de placas silentes en el territorio carotídeo son predictores independientes de IAM o de ACV. (9)

Nuevas tecnologías, como la tomografía computarizada por haz de electrones (TCHE) o la resonancia magnética vascular, (10) permiten detectar placas vulnerables en estadios preclínicos y las modificaciones en su estructura al reducir el colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL). (11) Un estudio en curso, BELLES, comparará el efecto de 80 mg de atorvastatina o 40 mg de pravastatina sobre placas ateroscleróticas detectadas por TCHE en mujeres hipercolesterolémicas posmenopáusicas.

Posiblemente en las situaciones descriptas deberíamos utilizar estatinas con el mismo criterio que en la prevención secundaria convencional. Todavía no hay informes de estudios sobre el impacto clínico de las estatinas en pacientes con placas ateroscleróticas silentes.

¿Cuándo comenzar el tratamiento con estatinas?

Durante años se consideró que el beneficio clínico se alcanzaba luego de un tiempo prolongado, tal vez de varios años, de haber inducido el descenso terapéutico del C-LDL. Con este concepto, el tratamiento del SCA, la angina inestable (AI) y el IAM se fundamentaba en antiagregantes, anticoagulantes, nitritos y betabloqueantes, es decir, en medidas terapéuticas de efecto inmediato acordes con la progresión acelerada de la enfermedad. Las estatinas quedaban postergadas para la fase crónica del proceso.

De acuerdo con ello, los estudios clínicos controlados se diseñaron incluyendo pacientes sin antecedentes de eventos coronarios agudos en los últimos 6 meses. Estos mismos estudios demostraron que en el análisis actuarial las curvas de los grupos control y activo se separaban a partir de los 12 meses; en el estudio 4S se observó cierto impacto clínico luego del sexto mes de seguimiento.

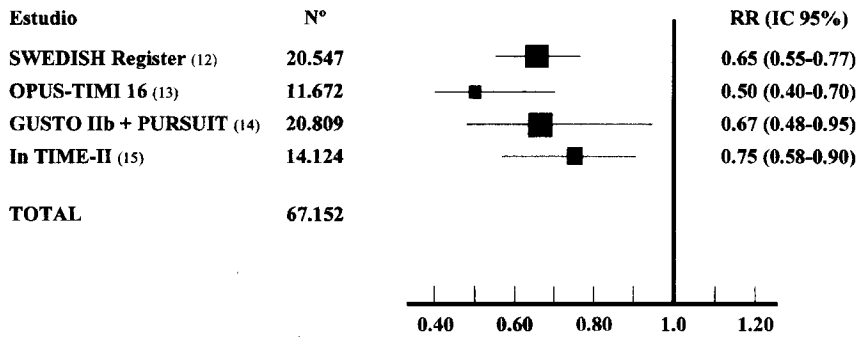


Fig. 2. Efecto del comienzo precoz del tratamiento con estatinas en pacientes con angina inestable o IAM (estudios observacionales). Se grafica el riesgo relativo ajustado y el intervalo de confianza del 95%. Véase la explicación en el texto.

Estudios observacionales comunicados recientemente demostraron que los pacientes internados por un SCA y que fueron dados de alta con tratamiento hipolipemiente tenían, respecto de los que no lo recibieron, una reducción ajustada del riesgo de muerte que osciló entre el 25% y el 50%; se observó beneficio desde los 30 días, pero con una diferencia absoluta mayor a los 6 y los 12 meses posteriores al alta (Figura 2). (12-15)

De modo que existe suficiente información para concluir que, comprobados valores de C-LDL elevados, el tratamiento con estatinas debe iniciarse inmediatamente, cualquiera que sea el escenario: enfermedad coronaria aguda, prevención secundaria o posprocedimiento de revascularización.

C-LDL durante el tratamiento: ¿cuanto más bajo, mayor beneficio?

La relación C-LDL/eventos coronarios que demostraron los tres megaensayos de prevención secundaria establecieron una relación lineal, a menor C-LDL menor riesgo de eventos. En los análisis de subgrupos del 4S y CARE los investigadores llegaron a diferentes conclusiones. Para los autores del estudio 4S la relación C-LDL/riesgo clínico adopta un modelo curvilíneo hasta 85 mg/dl, pero para los del CARE descensos por debajo de 125 mg/dl no se asocian con una tasa menor de eventos vasculares (Figura 3). (16, 17)

¿Cuál es la explicación para esta discordancia?

En primer lugar, puede tratarse de un hallazgo inconsistente por un número reducido de pacientes en valores extremos de colesterol, donde la curva de regresión ofrece una dispersión amplia, por lo que los modelos multivariados resultan de menor confiabilidad.

La segunda explicación se fundamentaría en el nivel de los triglicéridos (TG). En el estudio CARE los valores de TG eran de 155 mg/dl, claramente superiores a los del 4S, cuya media fue de 133 mg/dl. Tal vez niveles algo superiores de TG "interrumpen" la reducción lineal de eventos clínicos asociada con el descenso del C-LDL, probablemente debido al

escaso efecto de las estatinas sobre otros mecanismos aterogénicos asociados con el incremento de los TG (LDL pequeña y densa, C-HDL bajo, partículas remanentes).

La tercera explicación es la más probable. El riesgo en la población del estudio 4S casi duplica a la del CARE, lo cual podría explicar que el descenso a valores extremos de C-LDL se asocie en el primer ensayo, pero no en el segundo, con un beneficio clínico evidente.

Un subanálisis del estudio LIPID comunicado recientemente avalaría esta hipótesis. En una población con un riesgo intermedio entre el CARE y el 4S, se observó una relación de tipo curvilíneo entre el C-LDL obtenido durante el tratamiento y la reduc-

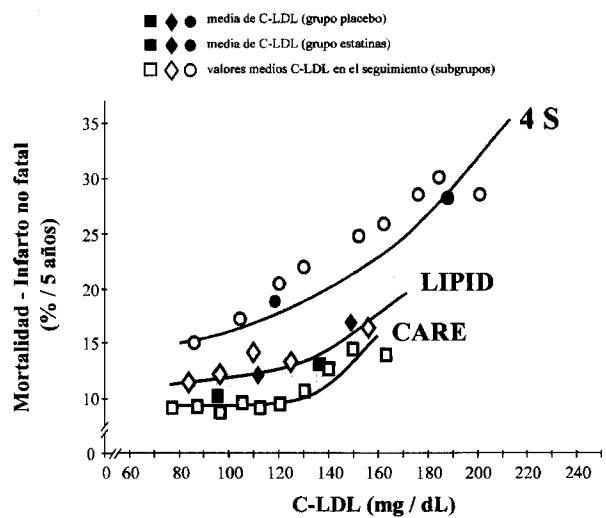


Fig. 3. Análisis de subgrupos. Relación entre los valores postratamiento (activo y control) y la tasa combinada de muerte vascular e IAM no fatal a 5 años en los estudios 4S y CARE. El análisis del estudio LIPID se efectuó con los valores de C-LDL obtenidos durante el tratamiento, separados en quintiles. En el 4S la relación es continua, adoptando un modelo curvilíneo, que sugiere la persistencia del beneficio clínico cuando se alcanzan valores de C-LDL inferiores a 100 mg/dl. En el estudio CARE, el modelo es umbral por debajo de los 120 mg/dl. En el LIPID, la relación es curvilínea pero con una reducción evidente del beneficio cuando el C-LDL obtenido es menor de 125 mg/dl.

ción del riesgo pero con un beneficio francamente amortiguado en los tres quintiles más bajos de C-LDL, morfología diferente de la observada en el 4S (Figura 3). (18)

Las consideraciones anteriores son especulativas ya que se trata de deducciones fundamentadas en modelos matemáticos de regresión logística, probables pero no seguros, que deben confirmarse en diseños prospectivos. Es incuestionable la necesidad de disponer de estudios clínicos controlados diseñados especialmente para aclarar el punto.

El estudio AVERT (19) comparó en 344 pacientes con enfermedad coronaria crónica la revascularización por angioplastia con el tratamiento médico convencional al cual se le adicionaron 80 mg diarios de atorvastatina. El grupo con tratamiento médico, con C-LDL inferior al grupo revascularizado (77 contra 119 mg/dl), presentó una reducción del 36% en la tasa de eventos isquémicos ($p = 0,048$). Aunque la muestra es reducida y la diferencia afecta sólo a la angina y no a criterios duros como el IAM, el ensayo es de significación en cuanto a la consideración de que la reducción del C-LDL a un valor inferior a 100 mg/dl tiene significado clínico. Sin embargo, si extrapolamos a 5 años la incidencia de muerte cardiovascular o IAM no fatal, en el grupo que recibió atorvastatina rondaría el 8%-10%, sin diferencias marcadas con respecto a la rama activa del estudio CARE. Por lo tanto sigue abierto el debate sobre el nivel de C-LDL más adecuado durante el tratamiento con estatinas.

Varios ensayos en curso, con un diseño metodológico similar, intentan comprobar si el descenso del C-LDL a valores de 70-80 mg/dl es superior en términos de reducción de eventos vasculares, a los 100 mg/dl sugeridos por el Consenso de las Sociedades Americana y Europea de Cardiología.

En el estudio TNT se incluyen pacientes con valores de C-LDL de aproximadamente 160/180 mg/dl; se inicia el tratamiento con una dosis estándar de atorvastatina (10 mg/día) y, alcanzado un C-LDL de 100 mg/dl, se efectúa la aleatorización a continuar con esa dosis o elevarla a 80 mg/día, para comparar luego la tasa de eventos vasculares en ambas poblaciones, cuyos niveles de C-LDL promedio postratamiento se estima que se ubicarán en 70 mg/dl y 100 mg/dl, respectivamente.

En el estudio IDEAL, con criterios de inclusión similares, se aleatoriza directamente a simvastatina, 20 a 40 mg/día o atorvastatina 80 mg/día, para comparar luego la evolución clínica en poblaciones cuyos valores de C-LDL diferirán en una proporción similar a la del ensayo anterior.

En el estudio ALLIANCE, (20) pacientes con antecedentes de enfermedad coronaria y niveles de C-LDL ≥ 30 mg/dl pero ≤ 250 mg/dl si no reciben tratamiento hipolipemiante, o valores de C-LDL ≥ 110

mg/dl pero ≤ 200 mg/dl con el esquema indicado por su médico de cabecera, son aleatorizados a dosis crecientes de atorvastatina hasta llegar a una meta de ≤ 80 mg/dl o a continuar con sus cuidados habituales.

En el estudio SEARCH, con un C-LDL pretratamiento probablemente cercano a 160/180 mg/dl, se aleatorizarán a dos dosis de simvastatina de 20 mg y 80 mg diarios, respectivamente, lo cual implica comparar una vez más la tasa de eventos vasculares en una población con los 100-110 mg/dl frente a otra con 70-80 mg/dl.

Finalmente, en el ensayo COURAGE se trata de demostrar que luego de la revascularización por angioplastia, el tratamiento intensivo con 80 mg/día de simvastatina y un C-LDL postratamiento de 60 a 85 mg/dl es superior a un esquema tradicional de 20 mg/día. En este caso se está explorando una interacción médica entre revascularización y una exposición a niveles extremadamente bajos de C-LDL.

Hasta tanto se disponga de los resultados de estos ensayos, 100 mg/dl es una meta razonable en tratamiento y en prevención secundaria. Por el momento, sólo en pacientes con cardiopatía isquémica de alto riesgo, como disfunción ventricular, imposibilidad de revascularización, enfermedad coronaria de rápida evolución y en revascularizados con puentes aortocoronarios venosos, la estrategia debería estar destinada a alcanzar un C-LDL de 70-80 mg/dl. Si llegar a esta meta implicara utilizar un esquema terapéutico agresivo, el beneficio deberá balancearse frente al riesgo de efectos adversos.

¿La edad avanzada es limitante para indicar estatinas?

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes de más de 65 años. El valor pronóstico del colesterol elevado en personas mayores es controvertido y por lo tanto también el beneficio que se obtendría al reducirlo. (21) Como se observa en la Figura 4, el metaanálisis efectuado con los resultados de análisis de subgrupos de los estudios 4S, CARE y LIPID (22-24) muestra un notable beneficio clínico de las estatinas en prevención secundaria en 5.818 pacientes de 65 a 75 años. La reducción de riesgo relativo es similar a la observada en pacientes más jóvenes; sin embargo, y debido al pronunciado incremento del riesgo absoluto de eventos relacionado con la edad, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para prevenir un evento coronario mayor es de 24 en individuos menores de 65 años y de 18 en pacientes de 65 a 75 años.

No se publicaron resultados de ensayos de prevención secundaria con estatinas en personas mayores de 75 años. El estudio PROSPER (25) aleatorizará 5.804 hombres y mujeres de 70 a 82 años (50% con evidencia de enfermedad vascular) con valores

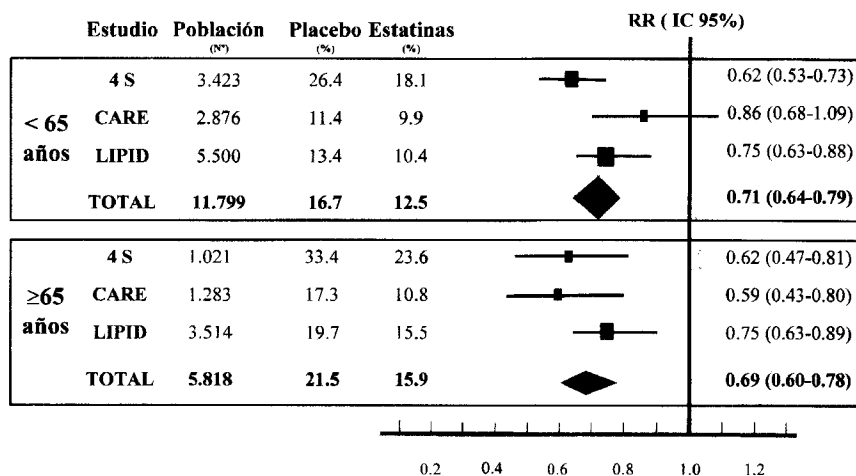


Fig. 4. Metaanálisis comparativos del riesgo relativo de eventos mayores (muerte cardiovascular o IAM no fatal) en estudios de prevención secundaria en pacientes < 65 y ≥ 65 años.

basales de CT de 155 a 350 mg/dl a recibir 40 mg de pravastatina o placebo. Los puntos finales primarios serán: muerte coronaria, IAM no fatal y ACV fatal o no fatal. El diseño de este estudio lleva a un cuestionamiento: ¿es ético aleatorizar a individuos a los que no dudáramos en tratar con estatinas si fueran 8 a 10 años menores?

Con la información disponible actualmente, deberían utilizarse estatinas en prevención secundaria en "ancianos jóvenes" con valores promedio o elevados de C-LDL y probablemente en pacientes mayores de 75 años con una expectativa de vida aceptable y sin enfermedades invalidantes. Los resultados del estudio PROSPER y de otros ensayos que están en curso como el ALLHAT (26) con pravastatina y el RESPECT con cerivastatina nos aclararán definitivamente el beneficio de las estatinas en este grupo etario.

Estatinas en diabéticos: ¿qué agregan al control de la glucemia?

Los pacientes diabéticos que sufren un evento

coronario tienen peor pronóstico que los sujetos no diabéticos. (27, 28) El estudio DIGAMI demostró el beneficio de un control intensivo de la glucemia en pacientes diabéticos que sufrieron un IAM. (29) Sin embargo, la reducción de la glucemia y la hemoglobina glucosilada en el seguimiento alejado tienen una asociación más estrecha con la prevención de complicaciones microvasculares que con la incidencia de IAM. (30)

El metaanálisis efectuado con los datos de pacientes diabéticos que participaron en los megaensayos de prevención secundaria (Figura 5) mostró una reducción significativa del riesgo de IAM no fatal o muerte coronaria similar a la observada en los no diabéticos.

En el subanálisis del estudio 4S (31) se observó una reducción mayor del riesgo relativo de eventos en los pacientes diabéticos con respecto a los no diabéticos que recibieron simvastatina (0,52 contra 0,65); a pesar de ello, la tasa absoluta de eventos fue elevada (23,5%), cercana a la de los pacientes no diabéticos del grupo control. Análisis retrospectivos de

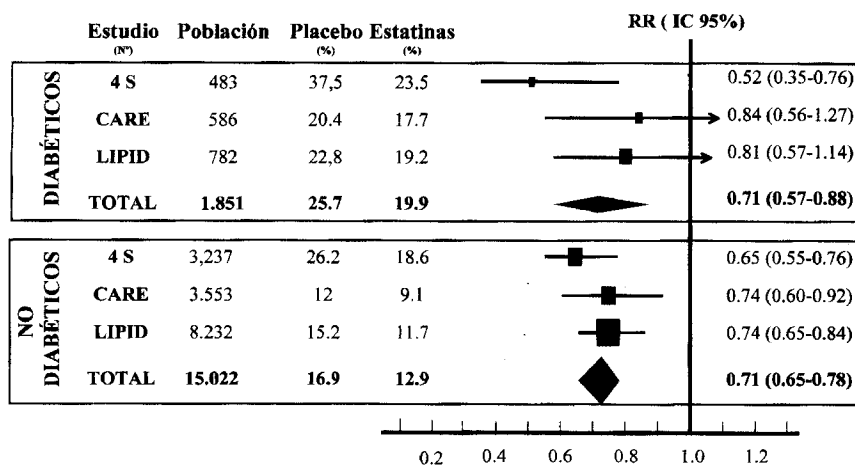


Fig. 5. Metaanálisis comparativos del riesgo relativo de eventos mayores en estudios de prevención secundaria en diabéticos y no diabéticos. En el estudio 4S se excluyeron del análisis 678 pacientes con glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dl pero < 126 mg/dl.

los estudios CARE y LIPID (32, 33) mostraron, a diferencia del 4S, un beneficio menor de las estatinas en pacientes diabéticos con respecto a los no diabéticos. Es importante considerar que los valores de C-LDL y C-HDL eran más bajos y los niveles de TG más altos en el CARE y el LIPID que en el 4S. Estos datos sugerirían que probablemente en estos pacientes deberían asociarse otros recursos terapéuticos que demostraron que son efectivos en la reducción del riesgo vascular en los diabéticos, como son los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los fibratos. (34-36)

Efecto de clase o efecto de droga

Es claro que, a mayor descenso del C-LDL, menor tasa de eventos vasculares. Si aceptamos que descensos profundos del C-LDL se asocian con una tasa menor de complicaciones vasculares, el paso siguiente es abordar el tema de la potencia, en cuanto a la reducción de colesterol, de los diferentes fármacos actualmente disponibles en el mercado.

No hay duda de que diferentes estatinas tienen, a igual dosificación (mg/día), variada capacidad para descender el C-LDL. Pero tal vez es de mayor importancia considerar si con dosis crecientes adaptadas a cada fármaco es posible alcanzar ese mismo objetivo. Por ejemplo, 10-20 mg/día de atorvastatina inducen descensos del C-LDL postratamiento similares que con 40 mg/día de simvastatina. (37)

En relación con la comparación entre drogas, también interesa el efecto sobre los TG y el C-HDL. En efecto, en el estudio VA-HIT (35-38) en prevención secundaria se demostró que el gemfibrozil en pacientes con un C-LDL promedio de 112 mg/dl, el ascenso de sólo el 6% del C-HDL asociado con un descenso del 31% de los TG inducía una reducción del 22% en la tasa de muerte vascular o IAM no fatal. De modo que el "efecto secundario" de las estatinas sobre el C-HDL y TG más allá del específico sobre el C-LDL podría adquirir un significado clínico relevante.

Se demostró que dosis elevadas (40-80 mg) de simvastatina elevan el C-HDL y reducen los TG en valores similares a lo observado en el estudio VA-HIT. Por el contrario, la misma dosis de atorvastatina afecta escasamente el C-HDL. Por ejemplo, en pacientes con valores de C-HDL inferiores a 35 mg/dl, el tratamiento con 40 mg de simvastatina incrementó el nivel de C-HDL en una proporción que duplicó al alcanzado con 40 mg de atorvastatina. (39)

Diversos estudios observaron que la atorvastatina, a diferencia de la simvastatina, incrementa el fibrinógeno del 19% al 24%, lo que implicaría un aumento de la viscosidad plasmática. (40, 41) Sin embargo, un estudio reciente no encontró diferencia en el nivel de fibrinógeno de los pacientes tratados con

atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina o simvastatina. (42)

Algunos autores relativizan estos hallazgos, priorizando la superioridad de la atorvastatina, en cuanto a la reducción del C-LDL, considerando que el efecto sobre los otros parámetros no tendría significación clínica.

En conclusión, no existe información concluyente en cuanto al efecto clínico relacionado con la diferente potencia de las estatinas para descender el C-LDL ni del beneficio clínico del "efecto acompañante" sobre los TG, el C-HDL y el fibrinógeno. Se requiere una comparación directa droga a droga, ya que las anteriores son sólo inferencias.

Una comparación directa entre estas dos últimas drogas, por ejemplo, debería contemplar dosis ajustadas y particulares para cada fármaco. No será sencillo concluir en la superioridad de una estatina sobre otra comparando 80 mg/día de atorvastatina con 20-40 mg/día de simvastatina, diseño utilizado como estrategia de *marketing* de la industria en el estudio IDEAL.

Es interesante comentar que la pravastatina no interfiere con la proliferación de la célula muscular lisa, a diferencia de otras estatinas que la inhiben. (41, 43) Esto favorecería una mejor actividad reparadora de la placa inestable. El estudio PROVE IT es un ensayo de equivalencia, diseñado por el laboratorio que fabrica la pravastatina, en el que se comparan 40 mg de pravastatina frente a 80 mg de atorvastatina en pacientes con síndromes coronarios agudos con menos de 10 días de evolución. Los investigadores apuestan a que un mayor efecto antiinflamatorio (44, 45) y la falta de inhibición de la actividad de la fibra muscular comentada compensaría la mayor reducción de C-LDL que genera la atorvastatina.

Las estatinas en el síndrome coronario agudo

El accidente de placa es el sustrato histológico de la angina inestable y del IAM. La inflamación incrementa la actividad de los macrófagos y consecuentemente de las metaloproteinasas, con posterior degradación del colágeno, ruptura de la cápsula y exposición del contenido lipídico, altamente trombogénico. Diversos hallazgos sugieren que las estatinas bloquean todos o algunos de estos procesos, favoreciendo la estabilización de la placa. El grupo de investigadores del estudio CARE demostraron que ciertos marcadores de inflamación luego del IAM (proteína C reactiva y amiloide A sérica) permitían detectar pacientes que reducían significativamente su riesgo al ser tratados con pravastatina. (44) El estudio PRINCE, recientemente comunicado, demostró una reducción de la proteína C reactiva del 13% en pacientes coronarios estables luego de tratarlos durante 24 semanas con 40 mg de pravastatina. (45)

Otra condición en la cual estas drogas fueron implicadas se relaciona con la disfunción endotelial. Las estatinas aumentan la actividad de la óxido nítrico sintetasa, disminuyendo la oxidación del C-LDL, determinante fundamental en el desencadenamiento y la progresión de la aterosclerosis. El estudio RECIFE demostró la rápida recuperación de la función endotelial en pacientes con hipercolesterolemia moderada, cursando un SCA al ser tratados tempranamente con estatinas. (46) Sin embargo, una investigación posterior no mostró mejoría de la función endotelial en pacientes coronarios, con niveles promedio de C-LDL (130 mg/dl), tratados con 40 mg de simvastatina durante 6 meses. (47) Esta falta de efecto se debería a los niveles relativamente bajos de C-LDL o al corto lapso de tratamiento.

Cuando estos conceptos se trasladan a la clínica, se impone un interrogante: ¿las estatinas son una alternativa eficaz en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos? Puntualmente, ¿el curso acelerado en cuanto a la progresión de eventos de la AI o IAM no "Q" puede ser modificado por una intervención que disminuya pronunciadamente y en forma súbita el nivel de C-LDL? No se trata de iniciar precozmente el tratamiento, que como ya consideramos queda sustentado por datos observacionales, sino en indagar si la velocidad del beneficio se impone sobre la evolución de la enfermedad. Además, la hipótesis se extiende a demostrar si la utilidad clínica de la intervención es independiente del valor inicial de C-LDL, y el tratamiento debe comenzarse a ciegas sin una estimación basal, estrategia pasible de debate por las consideraciones vertidas previamente.

Recientemente se comunicaron los resultados del ensayo MIRACI. (48, 49) En él, 3.086 pacientes con AI o IAM no "Q" fueron aleatorizados a atorvastatina, 80 mg/día, o a tratamiento convencional. El punto final a 4 meses, de muerte vascular, IAM no fatal o angina fue 24% menor en los pacientes tratados con estatinas ($p = 0,048$), con C-LDL de 72 mg/dl contra 135 mg/dl en los grupos activo y control, respectivamente. Dado que la reducción de eventos ocurrió fundamentalmente a expensas de episodios isquémicos, no de muerte o IAM, el resultado quedó relativizado. Es necesario completar la evolución a 6 meses y conocer el análisis de subgrupos de acuerdo con el nivel basal de C-LDL para concluir definitivamente al respecto.

El "A to Z" (*Aggrastat to Zocor*) es un ensayo aleatorizado en angina inestable que valora un esquema de tratamiento intensivo con simvastatina, 40 mg/dl en las primeras 4 semanas y luego 80 mg/día, para determinar si esta estrategia es superior en la reducción de eventos vasculares a un año respecto de un esquema convencional de 20 mg/día de simvastatina iniciados a los 4 meses del episodio agudo.

Dos ensayos en curso analizarán la utilidad de las estatinas en pacientes con SCA e IAM de menos de 48 horas de evolución, el PACT con pravastatina y el PRINCESS con cerivastatina. (50)

El estudio PROVE IT, ya referido previamente, incluirá pacientes con síndromes coronarios agudos con menos de 10 días de evolución, y aceptando *a priori* el beneficio de las estatinas en estos pacientes, tiene como objetivo comparar "cabeza a cabeza" 40 mg/día de pravastatina contra 80 mg de atorvastatina, con asociación antibiótica o sin ella, intentando además aclarar el papel de la infección en la angina inestable.

Es probable que en el futuro contemos con parámetros séricos o metabólicos que permitan predecir qué pacientes con SCA se beneficiarían de un tratamiento precoz y agresivo con estatinas.

Como puede verse, sobre la base fisiopatológica del probable efecto estabilizante de placa se intenta demostrar que el tratamiento hipolipemiante por su rápido comienzo de acción es una medida terapéutica eficaz en una enfermedad de rápida progresión como el síndrome coronario agudo.

Una vez más, sólo los estudios clínicos controlados deberán aclarar un interrogante fisiopatológico.

Las estatinas en pacientes revascularizados

El estudio Post CABG demostró la superioridad de una reducción agresiva del C-LDL (93-97 mg/dl) respecto de una estrategia moderada, en la progresión de la aterosclerosis en puentes aortocoronarios venosos. (51)

Un subanálisis del CARE mostró el beneficio clínico de 40 mg de pravastatina en 1.091 pacientes revascularizados quirúrgicamente con anterioridad a la aleatorización. (52) Al clasificar la población en quintiles de acuerdo con el C-LDL obtenido durante el tratamiento, no se observaron diferencias en la tasa de eventos entre el quintil más bajo (< 82 mg/dl) y el más elevado (> 114 mg/dl). Debido a que no se efectuó un seguimiento angiográfico y al valor relativo de un análisis *post hoc*, estos resultados no invalidan el mensaje del Post CABG, que recomienda un C-LDL < 100 mg/dl en pacientes con cirugía de revascularización coronaria.

Los resultados obtenidos al reducir el C-LDL en pacientes revascularizados con angioplastia están sujetos a mayor controversia. En los últimos tres años se comunicaron estudios que demostraron reducción de la incidencia de reestenosis (subestudio del REGRESS), ningún efecto en la tasa de reestenosis (FLARE, PREDICT) o reducción de eventos clínicos (FLARE, subanálisis del CARE). (52-55)

El estudio COURAGE (referido previamente) explorará el efecto de un tratamiento agresivo con estatinas en este grupo de pacientes. (56)

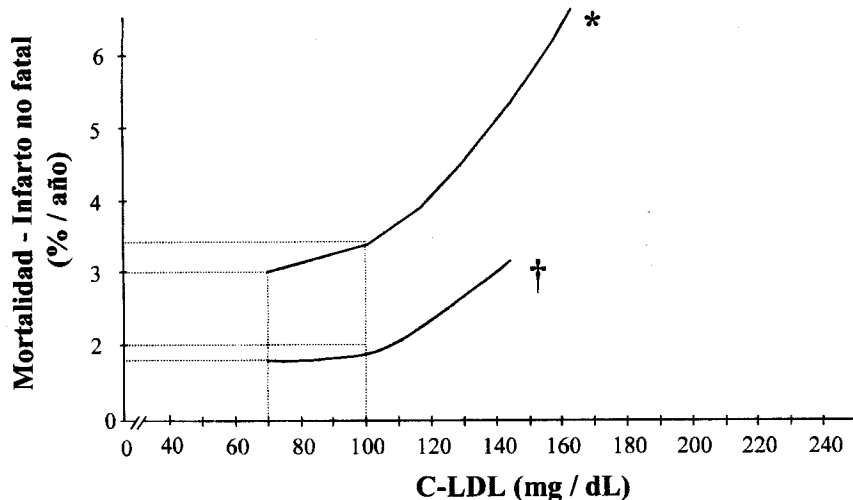


Fig. 6. Relación hipotética pendiente de comprobación en estudios futuros en cuanto al beneficio que se obtendría al disminuir el C-LDL por debajo de los 100 mg/dl en dos poblaciones: * con riesgo (muerte vascular, IAM o ACV) elevado (6% anual), o † reducido (2% anual).

Hasta que estas dudas queden aclaradas, la indicación de estatinas en pacientes posangioplastia debe ser similar al esquema sugerido en prevención secundaria convencional, precoz y con un objetivo de C-LDL próximo a los 100 mg/dl.

Tratamiento con estatinas: ¿monodrogas o en tratamientos combinados?

Es importante tener en cuenta que a pesar del notable beneficio de las estatinas en prevención secundaria no pudieron prevenirse el 66%, el 76% y el 76% de los eventos en los ensayos 4S, CARE y LIPID, respectivamente. (1-3) Esto se explicaría porque en la progresión de la aterosclerosis participan factores no lipídicos o lipídicos no dependientes del nivel de C-LDL.

El estudio VA-HIT demostró la utilidad del gemfibrozil en prevención secundaria, en hombres con niveles elevados de TG y bajos de C-HDL. Si se comparan los resultados del estudio VA-HIT con los del CARE, pueden efectuarse dos consideraciones interesantes: 1) la población del VA-HIT tiene más riesgo que la del CARE a pesar de los niveles más bajos de C-LDL (grupo control 21,7% de eventos contra 13,2%, respectivamente) y 2) el beneficio obtenido con fibratos en el VA-HIT fue en valores absolutos mayor que el logrado con pravastatina en el CARE (4,4% contra 3%). En el análisis de multivariabilidad efectuado en este estudio, el incremento del C-HDL se identificó como el único predictor independiente, con una reducción de eventos del 11% por cada 5 mg/dl de aumento del C-HDL. (38)

El análisis de subgrupos del estudio de prevención secundaria BIP mostró que los pacientes con TG \geq 200 mg/dl y C-HDL $<$ 35 mg/dl fueron los únicos en los que el bezafibrato redujo significativamente el punto final primario. (57)

La asociación de estatinas con fibratos o niacina demostró que es eficaz y segura. (58) Por lo tanto,

resulta lógico pensar que en pacientes con dislipemia mixta y con niveles pronunciadamente elevados de TG y C-HDL, $<$ 35 mg/dl o cuando persisten estas alteraciones lipídicas a pesar de las estatinas, la combinación de estas drogas podría ser beneficiosa.

Habrà que esperar hasta el año 2005 para conocer los resultados del LDS (Lipids in Diabetic Study), estudio de prevención primaria en diabéticos (riesgo equivalente a enfermedad coronaria), con un diseño factorial 2x2, comparando fenofibrato micronizado contra cerivastatina y la combinación de ambos.

CONCLUSION

En la Figura 6 se aventura sobre el posible resultado de estos ensayos en curso. Probablemente, sólo en el síndrome coronario agudo o en la cardiopatía isquémica crónica de alto riesgo, en ambos casos con una tasa anual igual o superior al 6%, el descenso del C-LDL del valor actualmente consensuado de 100 mg/dl a un nuevo nivel de 70 mg/dl podrá ofrecer un beneficio clínico definido, entendiendo por tal la prevención de dos o más eventos vasculares por cada año de tratamiento.

En este punto la ecuación costo-beneficio cierra. Lógicamente, se trata sólo de una especulación. El tiempo dirá.

SUMMARY

SECONDARY PREVENTION WITH STATINS. CERTAINTIES, CONTROVERSIES AND EXPECTATIONS

Statins have shown to be of great benefit in patients with a history of coronary heart disease, with additive effects to other therapeutic interventions. In the metaanalysis of the studies 4S, CARE and LI-

PID a 30% reduction in the risk of cardiovascular death or non-fatal myocardial infarction has been observed in a broad spectrum of patients with high or average LDL-C levels. Observational studies and subgroups analysis recently reported suggest that the utilization of statins should be expanded to patients with sub-clinical atherosclerosis or compromise of non-coronary territories, early in the setting of an acute coronary syndrome, in elderly patients and diabetics with coronary heart disease. The discussion about the best effective LDL-C target under treatment is still opened. Probably, there is an inverse relationship between the estimated vascular risk and the most "protective" LDL-C level, with a clear reduction of the benefit below the 120-mg/dl level. Data of ongoing clinical trials will clarify some unanswered questions: Do statins have a class effect or a drug effect? How low should LDL-C be and in which clinical situations the cost/benefit ratio gives a positive value? Should statins be routinely indicated in all the acute coronary syndromes? Do diabetics need an adjunctive therapy with fibrates? Is LDL-C target level close to 100 mg/dl in intermediate risk patients? Does it have to be below this level in patients with acute coronary syndrome, high-risk chronic coronary heart disease and post coronary artery bypass graft to provide a clear clinical benefit? Time will bring the answers.

Key words Secondary prevention - Statins - Ongoing trials - Coronary events

BIBLIOGRAFIA

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA y col. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
- Plehn JF, Davis BR, Sacks FM y col, for the CARE Investigators. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999; 99: 216-223.
- White HD, Simes RJ, Anderson NE y col. Pravastatin therapy and the risk of stroke. *N Engl J Med* 2000; 343: 317-326.
- The West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Baseline risk factors and their association with outcome in the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Am J Cardiol* 1997; 79: 756-762.
- Newman AB, Sutton-Tyrrel K, Vogt MT y col. Morbidity and mortality in hypertensive adults with a low ankle/arm blood pressure index. *JAMA* 1993; 270: 487-489.
- Criqui MH, Langer RD, Fronek A y col. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-386.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA y col, for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
- Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT y col. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 506-510.
- Callister TQ, Raggi P, Cooil B y col. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998; 339: 1972-1978.
- Stenestrand U, Wallentin L, the RIKS-HIA group. Early statin treatment improves long-term survival in patients discharged alive after acute myocardial infarction (abstract). *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 369A (abstract).
- Cannon CP, McCabe CH, Bentley J y col. Early statin therapy is associated with markedly lower mortality in patients with acute coronary syndromes: Observations from OPUS-TIMI 16. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 334A (abstract).
- Aronow HD, Topol EJ, Roe MT y col. Effect of lipid lowering therapy on early mortality acute coronary syndrome: An observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063-1068.
- Giugliano RP, Antman EM, Thompson SL y col. Lipid lowering drug therapy initiated during hospitalization for acute MI is associated with lower postdischarge 1-year mortality. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 316A (abstract).
- Sacks FM, Moye LA, Davis BR y col. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events Trial. *Circulation* 1998; 97: 1446-1452.
- Petersen TR, Olson AG, Ole F y col, for The Scandinavian Simvastatin Study Group. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-1460.
- Ford I, Craven T, Furberg C y col. The relationship between on-treatment lipid levels and clinical outcome: The Pravastatin Pooling Project. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37 (Suppl A): 220A (abstract).
- Pitt B, Waters D, Borwn WV y col. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-76.
- Isaacsohn JL, Davidson MH, Hunnigake D y col. Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events (ALLIANCE). Rationale and design of atorvastatin versus usual care in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86: 250-252.
- Corti M-C, Guralnik JM, Salive ME y col. Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older people. *Ann Intern Med* 1997; 126: 753-760.
- Miettinen TA, Pyörälä K, Olson AG y col. Cholesterol-lowering therapy in women and elderly patients with myocardial infarction of angina pectoris. Findings from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1997; 96: 4211-4218.
- Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM y col. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-689.
- Hunt D, Young P, Simes J y col, for the LIPID Investigators. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 931-940.
- Shepherd J, Blauw GJ, Murphy M y col, on behalf of the

- PROSPER Study Group. The design of a Prospective Study of Pravastatin in the elderly at Risk (PROSPER). *Am J Cardiol* 1999; 84: 1192-1197.
26. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ y col. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). ALLHAT Research Group. *Am J Hypertens* 1996; 9 (4 Pt 1): 342-360.
 27. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T y col. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
 28. Miettinen H, Lehto S, Salomaa VV y col. Impact of a diabetes care on mortality after the first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1998; 21: 69-75.
 29. Maimberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *Br Med J* 1997; 314: 1512-1515.
 30. Startton IM, Adler AI, Neil AW y col. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS): Prospective observational study. *Br Med J* 2000; 321: 405-412.
 31. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ y col, for the Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels. Subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-2667.
 32. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM y col, for the CARE investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. Subgroup analyses in the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Trial. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.
 33. Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J y col, for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The Prospective Pravastatin Pooling Project. *Circulation* 2000; 102: 1893-1900.
 34. Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and the MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
 35. Rubins HB, Robins SJ, Collins D y col, for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
 36. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 257: 905-910.
 37. Jones P, Kafonek S, Laurora I y col, for the CURVES Investigators. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (The Curves Study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-587.
 38. Robins SJ, Collins D, Wittes JT y col, for the VA-HIT Study Group. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events. VA-HIT: A randomized trial. *JAMA* 2001; 285: 1585-1591.
 39. Crouse III JR, Frohlich J, Ose y col. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1476-1477.
 40. Wierzbicki AS, Lumb PJ, Semra YK y col. Effect of atorvastatin on plasma fibrinogen. *Lancet* 1998; 351: 569-570.
 41. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins. Implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
 42. Rosenson RS, Tangney CC, Schaefer EJ. Comparative study of HMG-CoA reductase inhibitors on fibrinogen. *Atherosclerosis* 2001; 155: 463-466.
 43. Weissberg PL, Clesham GJ, Bennett MR. Is vascular smooth muscle cell proliferation beneficial? *Lancet* 1996; 347: 305-307.
 44. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA y col, for the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol level. *Circulation* 1998; 98: 839-844.
 45. Ridker PM. Pravastatin Inflammation CRP Evaluation (PRINCE). American College of Cardiology. 50th Annual Scientific Sessions. Orlando, marzo de 2001.
 46. Dupuis J, Tardif J-C, Cernacek P y col. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) Trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-3233.
 47. Vita JA, Yeung AC, Winniford M y col. Effect of cholesterol-lowering therapy on coronary endothelial vasomotor function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 103: 842-851.
 48. Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD y col. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81: 578-581.
 49. Schwartz GG, Olsson AG. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. American Heart Association. 73rd Scientific Sessions. New Orleans, noviembre de 2000.
 50. Thompson PL. Clinical relevance of statins: Instituting treatment early in acute coronary syndrome patients. *Atheroscler Suppl* 2001; 2: 15-19.
 51. The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162.
 52. Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM y col, for the Cholesterol and Recurrent Events Care investigators. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 106-112.
 53. Mulder HJ, Bal ET, Jukema JW y col. Pravastatin reduces restenosis two years after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 2000; 86: 742-746.
 54. Serruys PW, Foley DP, Jackson G y col. A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty: Final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999; 20: 58-69.
 55. Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC y col. Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 863-869.
 56. Maron DJ. Percutaneous coronary intervention versus medical therapy for coronary heart disease. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 290-296.
 57. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. *Circulation* 2000; 102: 21-27.
 58. Feher MD, Foxton J, Banks D y col. Long-term safety of statin-fibrate combination treatment in the management of hypercholesterolaemia in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1995; 74: 14-17.