

Hay que traspasar los límites y hacerlo rápidamente Nuevas evidencias en el manejo del colesterol y la presión arterial

“Por cada reducción del 1% en los niveles de LDL-colesterol se reduce aproximadamente el 1% el riesgo relativo de un evento cardíaco coronario mayor.”

Implicaciones de los ensayos clínicos recientes para el NCEP Guías ATP III (1)

INTRODUCCIÓN

Han aparecido evidencias recientes con los ensayos clínicos PROVE IT y VALUE que cuestionan los límites inferiores establecidos por los consensos y las guías para tomar la decisión de cuándo tratar o hasta cuánto descender las variables fisiológicas como el colesterol sérico y la presión arterial, y también con qué premura hay que hacerlo.

Para plantear esta discusión podríamos comenzar por resumir las características más notables de estos grandes estudios controlados.

Ensayo clínico PROVE IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy*) (2)

Se incluyeron 4.162 pacientes internados por un “síndrome coronario agudo” dentro de los 10 días precedentes (36% con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, 35% con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y 29% con angina inestable).

Los pacientes estables se enrolaron luego de un procedimiento de revascularización percutánea (69% de los pacientes) y con un colesterol total ≤ 240 mg/dl, o si el paciente estaba con terapia hipolipemiente ≤ 200 mg/dl. Se excluyeron los pacientes que debieran realizar cirugía de revascularización miocárdica programada en respuesta al episodio agudo.

Se asignaron a 40 mg de pravastatina por día (terapia estándar) o 80 mg de atorvastatina por día (terapia intensiva).

El punto final primario fue una combinación de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, angina inestable documentada que requiriera hospitalización, revascularización (realizada por lo menos 30 días luego de la aleatorización) y accidente cerebrovascular agudo. Los puntos finales secundarios fueron muerte por enfermedad coronaria, infarto de miocardio no fatal o revascularización; muerte por enfermedad coronaria o infarto de miocardio no fatal y el riesgo de los componentes individuales del punto final primario.

El promedio de edad fue de 58 años y el 22% eran mujeres. Si bien solamente un cuarto de los pacientes (25,2%) estaban tomando estatinas antes de la inclusión, el resto de las drogas mostraba un tratamiento

óptimo: aspirina 93%, betabloqueantes 85%, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina 69% y bloqueadores del receptor de angiotensina 14% (ambos 83%), clopidogrel 72% inicialmente (recuérdese que el 69% habían sido sometidos a procedimientos de angioplastia) y 20% al año.

El promedio de LDL-colesterol basal fue de 106 mg/dl y el logrado durante el seguimiento fue de 95 mg/dl (rango intercuartilo 79 a 113 mg/dl) en el grupo pravastatina y 62 mg/dl (rango intercuartilo 50 a 79 mg/dl) en el grupo atorvastatina ($p < 0,001$). En el 75% de los pacientes que estaban sin estatinas previamente, la media del nivel de LDL-colesterol cayó el 22% a los 30 días en el grupo pravastatina y el 51% en el grupo atorvastatina ($p < 0,001$). En el 25% con estatinas previa, el LDL-colesterol no cambió en el grupo pravastatina, mientras que tuvo una caída adicional del 32% en el grupo atorvastatina ($p < 0,001$).

La mediana de los niveles de proteína-C-reactiva decrecieron de 12,3 mg por litro basal a 2,1 mg por litro en el grupo pravastatina y 1,3 mg por litro en el grupo atorvastatina ($p < 0,001$).

El punto final primario a 2 años favoreció al tratamiento intensivo fue del 26,3% en el grupo con dosis estándar de pravastatina y del 22,4% en el grupo con dosis intensiva de atorvastatina, lo cual representa una reducción de riesgo del 16% favorable a la atorvastatina (IC 95% 5 a 26%, $p < 0,005$), con una reducción de riesgo absoluta por atorvastatina del 3,9% (NNT para reducir un evento de 25 pacientes a dos años).

Lo que resulta sorprendente es que el beneficio con las dosis altas de atorvastatina aparece tempranamente a los 30 días y se mantiene de manera consistente durante todo el tiempo de seguimiento. El intervalo de confianza (IC) del 95% al ir aumentando el número de eventos se va reduciendo con el tiempo con lo que la reducción a los 180 días se torna significativa, y por lo tanto con un aumento de la diferencia de riesgo absoluto del 0,3% a los 30 días al 3,9% al finalizar el estudio, donde se observa que las curvas siguen divergiendo.

El punto final secundario de muerte, infarto de miocardio y revascularización de urgencia disminuyó el 25% ($p < 0,001$). También mostraron una tendencia favorable los componentes individuales del punto

final primario: revascularización RRR 14% ($p = 0,04$), angina inestable recurrente RRR 29% ($p = 0,02$), muerte de cualquier causa RRR 28% ($p = 0,07$) y muerte o infarto de miocardio RRR 18% ($p = 0,06$). Esta diferencia a favor de las dosis altas de atorvastatina fue igual de consistente entre los diferentes subgrupos.

La frecuencia de discontinuación por efectos adversos fue similar en ambos grupos. El porcentaje de pacientes con elevación de los niveles de alanina-aminotransferasa más de tres veces el límite superior fue del 1,4% con pravastatina y del 1,9% con atorvastatina, diferencia del 0,5% ($p < 0,001$). No se observaron diferencias significativas en la discontinuación por mialgias o por elevación de los niveles de CPK, que fueron del 2,7% con pravastatina y del 3,3% con atorvastatina ($p = 0,23$); pero aún más, no se observó ningún caso de rabdomiólisis.

Comentarios del ensayo clínico *PROVE IT*

El estudio demostró que al descender más agresivamente el LDL colesterol, aun en pacientes con niveles considerados aceptables para el ATP III (promedio inicial 106 mg/dl), en pacientes con síndrome coronario agudo prosigue la disminución de los eventos vasculares. No sólo debemos ver que la media de descenso fue mayor y de 33 mg/dl con atorvastatina (62 mg/dl *versus* 95 mg/dl), sino que el nivel de 79 mg/dl de LDL colesterol marca exactamente que sólo el 25% del grupo pravastatina (cuartilo más bajo) tiene menos, mientras que el 75% de los pacientes con atorvastatina (cuartilo más alto) están por debajo de ese límite.

Los autores comentan con acierto que: *“Esta reducción precoz en los eventos de pacientes con síndrome coronario agudo contrasta con el retraso de aproximadamente uno o dos años en estudios previos de estatinas en pacientes con aterosclerosis crónica. Estos datos sugieren que en la población de pacientes con síndrome coronario agudo, que tienen una lesión culpable y frecuentemente también múltiples placas vulnerables adicionales, puede derivarse un beneficio particular de una disminución de los lípidos precoz e intensa con estatinas.”*

“No obstante, nuestros hallazgos sugieren que los pacientes con síndrome coronario agudo que reciben terapia para el descenso precoz y agresivo de los lípidos continúan recibiendo beneficios en la fase crónica de la aterosclerosis cuando se mantiene la terapia con dosis altas de estatinas.”

La reducción de la frecuencia de muerte por cualquier causa (28%) presentó una significación *borderline* ($p = 0,07$); esto sugiere que bajar agresivamente los lípidos es importante no sólo para reducir el riesgo de isquemia recurrente, sino también posiblemente para disminuir el riesgo de eventos fatales.

La reducción de los eventos clínicos con una terapia más agresiva para el descenso de los lípidos apareció precozmente a los 30 días. Este rápido inicio es similar al comunicado en el ensayo clínico de estatina

controlado con placebo *MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)* y en estudios observacionales previos.

Este efecto rápido y con continua separación de las curvas se obtiene en un grupo de pacientes ya muy bien tratados (aspirina 93%, betabloqueantes 85%, bloqueo del sistema renina angiotensina 83% y estatinas 100% de los pacientes) y con 3 de cada 4 tratados con una terapia invasiva precoz.

Ensayo clínico *VALUE (Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation)* (3, 4)

El objetivo primario fue comparar el efecto en la morbilidad y la mortalidad en el largo plazo, al mismo nivel de presión arterial, de una terapia antihipertensiva aleatorizada para iniciar con una dosis diaria de valsartán o amlodipina, en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular.

Se incluyeron pacientes hipertensos con ≥ 50 años no tratados (PAS 160 a 210 mm Hg y PAD < 115 mm Hg) o tratados (límite superior PAS 210 y/o PAD < 115 mm Hg) –más del 92% estaban tratados previamente– y una combinación definida de factores cardiovasculares o alguna enfermedad vascular (coronaria verificada, cerebrovascular o arterial periférica) o hipertrofia ventricular izquierda electrocardiográfica (aproximadamente 85%).

Entre otros, se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca que requirieran IECA y los pacientes en monoterapia con betabloqueantes por enfermedad coronaria e hipertensión.

Se realizaba la titulación en 5 pasos, aumentando inicialmente la dosis de los fármacos en estudio y con el posterior agregado de otros fármacos si no se alcanzaba una PA $< 140/90$ mm Hg. Cualquier droga excepto los IECA y los bloqueantes cálcicos podrían utilizarse para alcanzar el control de la presión arterial.

El punto final primario compuesto fue muerte súbita cardíaca, infarto de miocardio fatal, muerte antes de PTCA o CABG o después, muerte debida a insuficiencia cardíaca, muerte asociada con IAM reciente en la autopsia, insuficiencia cardíaca que requiriera hospitalización, infarto de miocardio no fatal o procedimientos de emergencia para prevenir un infarto de miocardio.

Los puntos finales secundarios fueron infarto de miocardio fatal y no fatal, insuficiencia cardíaca fatal y no fatal, ACV fatal y no fatal, mortalidad total, diabetes de nuevo inicio.

Se incluyeron 15.133 pacientes con un seguimiento promedio de 4,2 años, que fueron asignados a valsartán 80 a 160 mg (7.649) o amlodipina 5 a 10 mg (7.596).

La acción antihipertensiva del valsartán en esas dosis fue inferior a la de la amlodipina, ya que la proporción de pacientes que recibieron solamente valsartán en el último registro fue significativamente menor que los pacientes que recibieron exclusivamente amlodipina (27,0% *versus* 35,3%), y además una pro-

porción mayor de pacientes en el grupo valsartán recibían la dosis más alta de la droga más hidrocrotiazida o más hidrocrotiazida y otra droga antihipertensiva que en el grupo amlodipina (45,5% *versus* 36,3%).

Con una dosis media de valsartán de 151,7 mg y de amlodipina de 8,5 mg, la reducción de la presión arterial (PA) inicial hasta el final del estudio fue de 15,2/8,2 y 17,3/9,9 mm Hg ($p < 0,0001$) respectivamente. Después de 1 mes de tratamiento, la PA con amlodipina fue sustancialmente más baja que con valsartán (4,0/2,1 mm Hg), a los 6 meses la diferencia disminuyó a 2,1/1,6 mm Hg (Figura 1).

El objetivo de control de la presión arterial (PAS < 140 y PAD < 90 mm Hg) se logró en el 56% de los pacientes en valsartán y en el 62% de los pacientes en amlodipina.

Si bien en el punto final principal no se observaron diferencias, el infarto de miocardio fatal y no fatal fue mayor en el grupo valsartán 4,8% *versus* 4,1%, (RR 1,19 IC 95% 1,02 - 1,38; $p = 0,02$) y la hospitalización por insuficiencia cardíaca y el ACV (fatal y no fatal) fue similar entre los dos grupos. La diabetes de inicio reciente fue menor con valsartán (32,1%) que con amlodipina (41,1%), OR 0,77 (0,69-0,86); $p < 0,0001$.

Comentarios del ensayo clínico VALUE

Como manifiestan los autores: “La terapia basada en amlodipina fue significativamente más eficaz en reducir la presión arterial, en especial durante la fase inicial del tratamiento. La diferencia en la PA entre los regímenes de drogas fueron 4,0/2,1, 4,3/2,5, 3,0/2,0, 2,4/1,7, 2,1/1,6 y 2,0/1,5 mm Hg después de 1, 2, 3, 4, 6 y 12 meses, respectivamente, y después se estabilizó aproximadamente en 1,5/1,3 mm Hg” (Figura 1).

La explicación más plausible de los excesos significativos de infarto de miocardio en los pacientes que iniciaron con valsartán es que se debió a la mayor presión arterial inicial, ya que en una población de alto

riesgo coronario como la del VALUE, el 79% del exceso de infartos ocurrieron durante los primeros 2 años del estudio. Esto a su vez también explicaría el exceso de ACV en relación con el tiempo, con la diferencia más grande durante el primer año, ya que el 76% de exceso de ACV se concentra en ese período.

Los resultados de este ensayo clínico nos permite cuestionar nuestra conducta y plantearnos una nueva actitud, al comprender la importancia clínica que tiene lograr un control rápido de la presión arterial. Estos hallazgos sugieren que se necesita que los objetivos de presión arterial recomendados por las guías se alcancen dentro de un tiempo relativamente corto, semanas en lugar de meses, por lo menos en pacientes con hipertensión que tienen un riesgo cardiovascular moderado a alto. Además, llama nuestra atención la relevancia clínica que tienen diferencias aparentemente menores dentro del rango de presión arterial considerado normal a alto. Para lograr el objetivo de un control rápido y adecuado de la presión arterial en pacientes de riesgo cardiovascular, a menudo se requerirá una combinación de dos o más drogas antihipertensivas desde el inicio.

Mucho más importante que el comportamiento de una droga antihipertensiva comparada con otra droga es el análisis de este estudio combinando ambos fármacos y dividiendo a la población por comparar entre respondedores y no respondedores en el corto plazo para pronosticar su efecto en el largo plazo.

En los llamados “respondedores inmediatos” al mes (cuando al cambiar el tratamiento por la droga del estudio no se observaba incremento en la presión arterial, o los no tratados previamente tenían un descenso inicial de 10 mm Hg o mayor en ese período), se observa una reducción significativa del 10% al 14% en algunos de los puntos finales considerados. Así, se vio una reducción del 12% (3% a 21%; $p < 0,01$) en los eventos cardíacos fatales y no fatales, 17% en el ACV fatal y no fatal (2% a 29%; $p < 0,05$), y 10% en la muerte de cualquier causa (1% a 19%; $p < 0,05$).

Pero esta reducción fue aun mayor y del 14% al 45%, si se compara la reducción de riesgo entre la población que controló (PAS < 140 mm Hg) o no su PA en 6 meses, comenzando con la reducción significativa menor que fue del 21% en cualquier causa de muerte (12% a 29%; $p < 0,001$), 25% en los eventos cardíacos fatales y no fatales (17% a 33%; $p < 0,001$), 36% en las hospitalización por insuficiencia cardíaca (26% a 45%; $p < 0,001$) y 45% en los ACV fatal y no fatal (36% a 54%; $p < 0,001$).

CONCLUSIONES

Con respecto a cuál debe ser el nivel de colesterol por lograr o en qué niveles iniciar la terapia con estatinas, el *National Cholesterol Education Program (NCEP)* publicó hace poco tiempo las implicaciones que estos recientes ensayos clínicos aleatorizados tienen para las guías del *Adult Treatment Panel III (ATP III)*. (1)

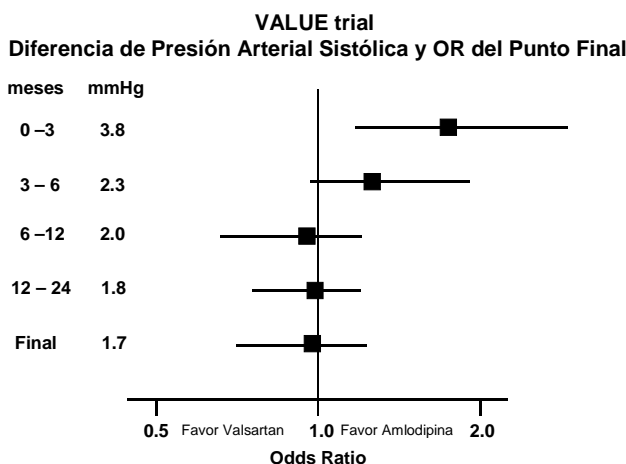


Fig. 1. Efecto de la diferencia de la presión arterial sistólica en el punto final primario.

Dice explícitamente: “Los ensayos clínicos en realización pueden suministrar información adicional para recomendar un objetivo de LDL-C bien por debajo de 100 mg/dl. Mientras tanto, la iniciación de un tratamiento farmacológico para descender el LDL-C en pacientes de alto riesgo cuando el nivel sérico basal de LDL-C es < 100 mg/dl, por ejemplo, para reducir el LDL-C a un rango de < 70 mg/dl, es una decisión terapéutica razonable sobre la base del juicio clínico de que el paciente está aún en muy alto riesgo absoluto de un futuro evento cardiovascular. Esta estrategia terapéutica está apoyada por los resultados del HPS y PROVE IT. Para lograr niveles de LDL-C < 100 mg/dl, pueden considerarse otras drogas hipolipemiantes (p. ej., fibratos, ácido nicotínico) para pacientes con triglicéridos elevados y/o HDL-C bajo; estas drogas pueden utilizarse ya sea como alternativa a la terapia con estatinas, como se demostró en el Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT), o en combinación con las estatinas.”

Cuando las recomendaciones del NCEP se refieren a la dificultad de conseguir disminuciones muy importantes en aquellos pacientes con niveles basales de LDL-C muy alto, dice: “..., cuando los niveles de LDL-C están muy por encima de 130 mg/dl, por ejemplo, ≥ 160 mg/dl, la dosis estándar de estatina puede no ser suficiente para lograr el objetivo de < 100 mg/dl. Cuando no se consigue, la dosis de estatina puede incrementarse o puede ser necesario un segundo agente (p. ej., ezetimibe, secuestrantes de ácidos biliares, o ácido nicotínico). Alternativamente, maximizar la terapia dietética (incluyendo el uso de estanoles/esteroles de las plantas) en combinación con una dosis estándar de estatina quizá sea suficiente en algunos pacientes para obtener el objetivo del ATP III.”

Dice que el gran cuerpo de datos epidemiológicos reafirma que existe una relación lineal continua entre la disminución del LDL-C y la disminución relativa de riesgo vascular isquémico, a cualquier rango de la escala hasta los niveles explorados de 40 mg/dl de LDL-C: “De este modo, a cualquier nivel de LDL-C, para un cambio dado de miligramos por decilitro en los niveles de LDL-C, el cambio en el riesgo relativo es el mismo que en cualquier otro nivel de LDL-C. Esta relación tiene dos implicaciones importantes. Primero, cuando las personas con LDL-C bajo tienen el mismo riesgo absoluto (debido a otros factores de riesgo) que aquellas con LDL-C alto, se obtiene el mismo beneficio absoluto para un descenso dado de miligramos por decilitro de LDL-C. Segundo, cuando una perso-

na con LDL-C bajo tiene un riesgo absoluto menor que aquellas con LDL-C más alto, se logra menos beneficio absoluto para un descenso dado de LDL-C en el grupo con LDL-C bajo.”

Por último expresa claramente que para cada reducción del 1% en los niveles de LDL-C, se reduce aproximadamente el 1% el riesgo relativo de un evento cardíaco coronario mayor.

A su vez el estudio VALUE también tiene implicaciones importantes para las guías de hipertensión, que se desarrollaron ya sea en Europa o en los Estados Unidos, ya que demuestra la importancia que tiene alcanzar el control de la presión arterial debajo de los 140 mm Hg de presión sistólica para lograr menor riesgo vascular y muerte, aún mucho mayor que el tipo de droga antihipertensiva utilizada. Avala el tratamiento de los pacientes llamados prehipertensos (entre 120 y 140 mm Hg de presión sistólica) si tienen alto riesgo debido a la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

Pero quizá la lección más importante que debemos asimilar es que la obtención de los niveles adecuados de colesterol y presión arterial en nuestros pacientes de riesgo (por lo menos en síndromes coronarios agudos o hipertensión arterial con enfermedad vascular), deben lograrse muy rápidamente, en el término de semanas y no de meses. Por lo tanto, nos parece que deberíamos practicar lo que menciona el título de esta carta: “Hay que traspasar los límites y hacerlo rápidamente”.

Hernán C. Doval

BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al; American College of Cardiology Foundation; American Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
2. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
3. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
4. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004;363:2049-51.