

Estatinas: el tratamiento intensivo tuvo mayores beneficios

Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins following acute coronary syndrome. Cannon C, Braunwald E, Mc. Cabe E et al. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.

Objetivo

Evaluar los efectos del tratamiento intensivo vs. el convencional en cuanto a eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA).

Diseño

Ensayo clínico controlado aleatorizado.

Lugar

Participaron 349 centros de ocho países.

Pacientes

Ingresaron al estudio 4162 pacientes mayores de 18 años que habían sido internados por un SCA (infarto de miocardio ó angina inestable de alto riesgo) en los 10 días previos.

Intervención

Se asignó a los pacientes en forma aleatorizada a dos grupos de tratamiento: 40 mg. de pravastatina (tratamiento convencional) vs. 80 mg. de atorvastatina (tratamiento intensivo). Se realizó un seguimiento de entre 18 y 36 meses (media 24).

Medición de resultados principales

El resultado principal a evaluar fue un resultado combinado*: muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio (IAM), angina inestable (AI) documentada que haya requerido internación, necesidad

de revascularización y accidente cerebrovascular (ACV). El análisis fue por intención de tratar*.

Resultados principales

El LDL promedio alcanzado fue de 95mg./dl en el grupo de tratamiento convencional y de 62mg./dl en el de tratamiento intensivo ($p < 0.001$). Ver tabla de resultados principales. El NNT* estimado para el resultado principal fue de 26 (IC 95% 15 a 77).

	Atorvastatina 80mg. (n=2063)	Pravastatina 40mg. (n=2099)	RR (IC95%)
Muerte total, IAM, AI, revascularización, ACV	22.4%	26.3%	0.84 (0.74-0.95)
Muerte total	2.2%	3.2%	0.73 (0.5-1.02)
Revascularización	16.3%	18.8%	0.86 (0.75-0.99)
Angina inestable	3.8%	5.1%	0.72 (0.5-0.95)
IAM	6.6%	7.4%	0.9 (0.7-1.03)

Conclusión

En pacientes con un SCA reciente una disminución intensiva de los lípidos con estatinas a altas dosis confiere mayores beneficios sobre eventos coronarios mayores que un régimen terapéutico convencional.

Fuente de financiamiento: Bristol Myers Squibb

Comentario

El uso de estatinas para la reducción del colesterol en pacientes con enfermedad coronaria parece seguir una línea creciente. La misma comenzó hace 10 años con el Estudio Escandinavo de Sobrevida con Simvastatina (4S), donde se demostró una clara disminución de la mortalidad en pacientes coronarios dislipémicos¹. Dos años después el Estudio Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE) confirmó este beneficio para pacientes coronarios con niveles de colesterol considerados normales hasta ese momento². En el 2002 se publicó el Heart Protection Study (HPS) hasta ahora el estudio más grande con estatinas, en que no solo se confirmó el beneficio si no que planteó nuevos interrogantes, ya que pacientes con niveles de LDL iniciales menores de 100mg./dl tenían un beneficio similar a aquellos con niveles mayores³. Este hallazgo planteó firmemente la posibilidad una acción de las estatinas independiente de la reducción del colesterol. Este efecto llamado "pleiotrópico" estaría vinculado a un efecto antiinflamatorio que disminuiría la activación de placas ateroscleróticas. Llegó entonces el momento de cuestionar el axioma de la reducción del LDL a menos de 100, o si tiene sentido establecer una meta por debajo de la cuál se pueda estar satisfecho.

El presente estudio puede empezar a contestar algunos de estos interrogantes. Aunque el beneficio es consistente en todos los variables evaluadas, se observa más claramente a expensas de aquellas variables consideradas más "blandas" como la necesidad de revascularización y la angina inestable. Debe puntualizarse que los beneficios se observaron muy rápidamente en la evolución (cerca de un mes) mientras que en los otros estudios hubo un tiempo de latencia de alrededor de un año. Esto puede explicarse porque, a diferencia de los otros estudios, se trata de pacientes más inestables (las placas tardan cerca de tres meses en estabilizarse luego de un evento). Los resultados tienen impacto ya que deberían tratarse 26 pacientes de estas características con tratamiento intensivo para prevenir un evento del resultado combinado* evaluado al año. Es cu-

rioso puntualizar, dado el siempre posible conflicto de intereses, que el estudio fue planificado y financiado por el laboratorio descubridor de la pravastatina sobre la hipótesis de la no diferencia, como un estudio de bioequivalencia*. Queda por dilucidar si el efecto corresponde a diferentes dosis o se trata también de diferencias cualitativas entre dos estatinas distintas.

Mirando el problema globalmente no solo hay que saber que se puede hacer si no si se puede hacer. Si bien estas drogas salvan vidas de la patología responsable de la mayor mortalidad y morbilidad mundial, la utilización sigue siendo escasa y esta limitación está dada en gran medida por el costo. Un estudio en Argentina muestra que en el seguimiento de pacientes afectados de un SCA solo el 38% recibían estatinas por lo que todavía no estamos hablando ni siquiera del costo un tratamiento intensivo por tiempo indefinido⁴. La utilización de drogas caras que tienen el potencial de salvar vidas es sin dudas un problema de políticas sanitarias donde se debe jerarquizar las efectividad de las intervenciones según su costo e impacto. En prevención secundaria estudios de costo-efectividad extranjeros ubican la utilización de estatinas entre 4000 a 30000 dólares por año de vida ganado (LYG). Sin embargo no existen hasta ahora estudios que evalúen el impacto en países de América Latina donde las prioridades, los costos y las características de los sistemas de salud, varían considerablemente⁵. Sin duda podría ser beneficiosa una intervención que previene al sistema de realizar procedimientos y tratamientos costosos como son los de los pacientes con SCA, y es probable que además de ser costo-efectivos los pacientes lo prefieran. Sin embargo, estos son aspectos que aún faltan dilucidar.

Conclusión del comentarista: El beneficio de usar estatinas a dosis altas parece ser claro, sin embargo debe evaluarse si existen diferencias cualitativas entre las mismas, y si la intervención resulta costo-efectiva en países donde existen otras prioridades básicas no resueltas.

* ver glosario

Dr. Augusto Granel [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Referencias

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344 (8934):1383-9
2. Sacks FM, et al. 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(14): 1001-9
3. Heart Protection Study Collaboration Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo control trial. *Lancet* 2002;360:7-22
4. Investigadores estudio PRESEA. Estudio de Prevención Secundaria en Argentina. *Revista Argentina de Cardiología* 2000; 68:817-825
5. Johansson PF, Selhub J, Bostom AG, Kjekshus J, et al. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *N Engl J Med* 1997; 336:332-336