

# Actualización Médica Periódica

Número 96

[www.ampmd.com](http://www.ampmd.com)

Mayo 2009

## ARTICULO DE REVISION

Dr. Orlando Quesada Vargas, F.A.C.P

### **DOS ESTUDIOS TRASCENDENTALES EMPLEANDO ESTATINAS CARDS Y JÚPITER SEMEJANZAS Y DIFERENCIAS**

#### Introducción

**E**l beneficio obtenido con las estatinas en la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares ha sido de un enorme impacto. Las mismas representan la familia de fármacos con la mayor influencia en la medicina interna durante los últimos 20 años.

Sus beneficios obedecen a su capacidad para disminuir los niveles de LDL colesterol (meta primaria) y a su capacidad para modular los reactantes de fase aguda, al descender los niveles de proteína C reactiva ultrasensible y a una serie de acciones benéficas adicionales en un contexto llamado “acciones pleiotrópicas”.

Organismos internacionales de gran prestigio, han actualizado sus guías en relación con las metas que deben alcanzarse en pacientes de riesgo cardiovascular elevado, con respecto a los niveles de lípidos; las principales se ilustran en los cuadros 1 y 2.

En el cuadro 1 se resalta el concepto de riesgo muy elevado, implicando con lo anterior uno mayor al 20% de presentar un evento o morir como consecuencia de un evento cardiovascular en los próximos 10 años. A esa categoría corresponden los pacientes que han presentado un evento previo, representando esta circunstancia el factor de riesgo de mayor relevancia. Lo anterior se refuerza por la presencia simultánea de los factores de riesgo clásicos, el síndrome metabólico y la elevación de la proteína C. reactiva ultrasensible. Los otros pacientes que corresponden a esta categoría incluyen aquellos con historia de diversos procedimientos de revascularización coronaria así como los diabéticos, asociados con niveles elevados de proteína C. reactiva o que persistan con un tabaquismo activo. Para todos estos grupos la meta de LDL - C debe ser menor de 70 mg por decilitro y la de colesterol no HDL menor de 100 mg por decilitro.

Cuadro # 1

### Actualización NCEP / AHA 2006

(NCEP = National Cholesterol Education Program)

Riesgo muy alto	Meta Opcional LDL	Meta Opcional Colesterol no-HDL
<b>CHD o CVD</b> + diabetes + fumado + 2 ó más factores de riesgo + Síndrome metabólico + hs-CRP > 3.0 (PCR)	< 70	< 100
<b>IAM / PTCA / Cirugía Coronaria reciente (30 días)</b>	< 70	< 100
<b>Diabetes</b> + hs-CRP $\geq$ 3.0 (PCR) + fumado	< 70	< 100
<b>AHA: Alto riesgo</b>		
<b>CHD</b>	< 70	< 100

CHD= Coronariopatía  
 CVD= Enfermedad Cardiovascular  
 Grundy et al. Circulation 2004; 110; 227-239

La Asociación de Diabetes Norteamericana consigna en el cuadro 2 los niveles meta de lípidos deseables para los portadores de diabetes mellitus tipo dos, destacando la cifra de un LDL – C menor de 100 mg por decilitro.

Cuadro # 2

### Metas ADA para Lípidos en DM2

	Meta (mg/dL)
<b>LDL-C *</b>	< 100
<b>HDL-C</b>	> 40 in men > 50 in women
<b>TG†</b>	< 150

\*In patients >40 years of age with diabetes and TC >135 mg/dL, without CVD, statin therapy should be considered to achieve en LDL-C reduction of 30% - 40% regardless of baseline LDL-C levels. IN very-high-risk patients, eg, those with diabetes an CVD, an LDL-C goal of <70 mg-dL is an option.  
 † NCEP ATP III guidelines suggest that in patients with TG  $\geq$  200 mg/dL, the non-HDL-C (TC minus HDL-C) level be used. The goal is  $\leq$  130 mg/dL.

ADA. Diabetes Care. 2007; 30(suppl 1): S4-S41.

En el escenario de la prevención primaria (pacientes que no han presentado un evento previo) el papel de las estatinas, en pacientes que cursan con cifras de LDL – colesterol cercanas a la meta es controversial. Algunos estudios han arrojado resultados positivos y otros han sido negativos. Una revisión de los mismos es pertinente.

En relación con la prevención primaria en los diabéticos tipo 2, se dispone de 3 ensayos que analizan el rol de las estatinas en estas circunstancias clínicas. El estudio de protección del corazón (HPS), incluyó a más de 2900 pacientes con diabetes y sin enfermedad vascular aparente. En ellos hubo una reducción del riesgo relativo del 33%, de eventos vasculares mayores. El seguimiento promedio de esta muestra fue de aproximadamente cinco años. En el ensayo ASCOT – LLA se incluyó a diabéticos e hipertensos, se observó una reducción del riesgo relativo de eventos coronarios de un 16%, pero sin alcanzar significado estadístico. El tercer estudio fue el estudio ALLHAT – LLT usando pravastatina vs. placebo y no se logró una reducción de la incidencia de infarto del miocardio no fatal o muerte por enfermedad coronaria en pacientes diabéticos e hipertensos sin enfermedad cardiovascular previa.

Con respecto a niveles de PCR ultrasensible asociada con lípidos normales es necesario recordar algunas conclusiones del estudio AFCAPS/TexCAPS, empleando pravastatina en la prevención primaria.

Los autores observaron que cuando coincidían niveles muy bajos de LDL – colesterol y PCR ultrasensible, la tasa de eventos vasculares fue muy baja y las no estatinas aportaron ningún beneficio adicional.

Contrastando con el enunciado previo, ellos reportan que aquellos individuos con niveles de LDL-colesterol reducido pero asociado a una PCR ultrasensible elevada, presentaban una tasa elevada de eventos cardiovasculares similar a la observada en sujetos dislipidémicos (en ellos la estatina redujo significativamente el riesgo).

Al analizar el impacto de la terapia farmacológica hipolipemiente en la aterosclerosis, se debe tomar en cuenta la historia natural de esta entidad, la cual, es sumamente compleja e impredecible. Frecuentemente ha estado presente durante muchos años en forma silenciosa para debutar con un evento vascular catastrófico. Si bien la tendencia natural es hacia la progresión, las intervenciones terapéuticas, especialmente con estatinas, han demostrado plenamente que el mecanismo de regresión ocurre aún en fases avanzadas de la enfermedad.

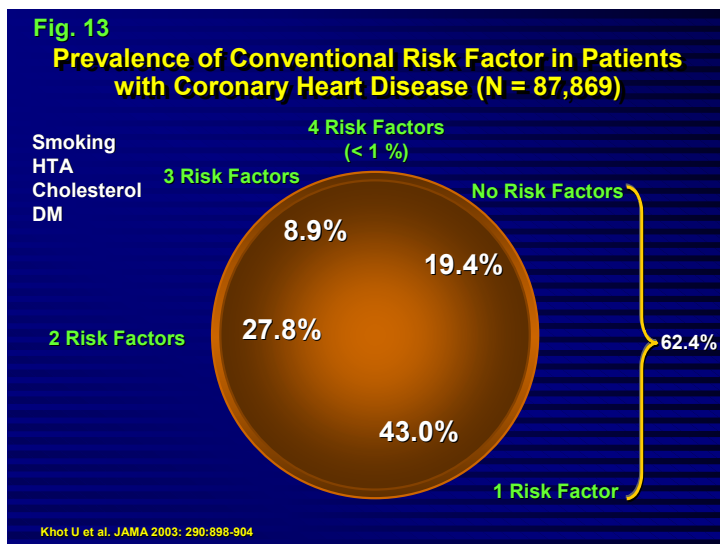
Su curso es tan difícil de predecir que una única lesión, a una edad temprana puede ser mortal, mientras que en un porcentaje significativo de pacientes con lesiones múltiples y aterosclerosis generalizada, nunca llegan a presentar un evento clínico. El factor de riesgo de mayor impacto lo representa el haber presentado un evento previo en el pasado, ya que estos individuos están predispuestos a seguir presentando oclusiones vasculares en el futuro.

En el escenario de la prevención primaria, y con el fin de estimar el riesgo absoluto de presentar un evento cardiovascular en el futuro cercano, se emplean varias escalas de estratificación, incluyendo la Framingham, Procam y Reynolds. Las primeras se basan en la presencia de los factores de riesgo clásicos incluyendo la edad, la presión arterial sistólica, el nivel de colesterol total y la presencia de tabaquismo. Las mismas han sido convalidadas fundamentalmente en la población anglosajona y dirigidas a estimar el riesgo de coronariopatía.

Sin bien estas escalas han representado una gran ayuda en la práctica diaria, sus limitaciones son bien reconocidas y en ese sentido, basta con recordar que únicamente un 20% de los individuos que se presentan con un evento cardiovascular, son portadores de los factores de riesgo clásicos.

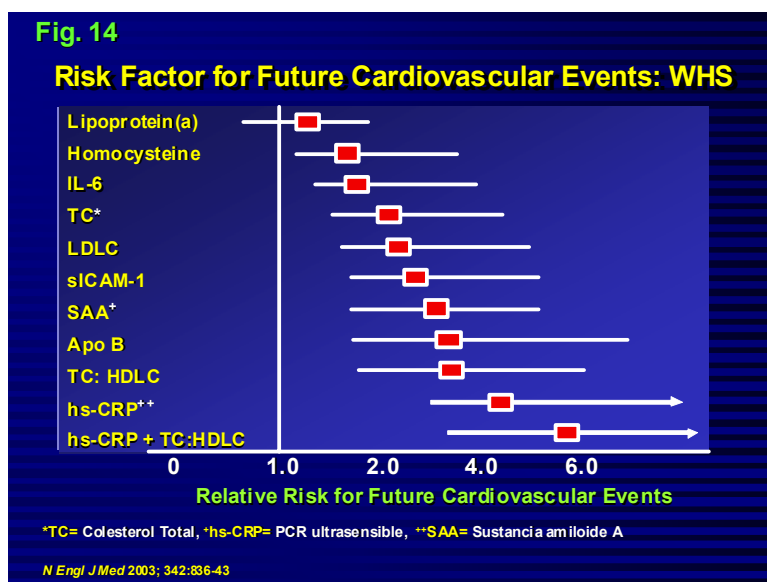
En la figura 1 se ilustra como el 62. 4% en los pacientes al momento de presentar su primer evento cardiovascular no presenta ninguno de los factores de riesgo clásicos o solamente uno.

Figura # 1



Con el fin de conseguir una mejor estratificación de los individuos en la prevención primaria y en la búsqueda de nuevos factores de riesgo, se ilustra en la figura 2 como la combinación de proteína C. reactiva ultrasensible más el cociente de la relación LDL – colesterol / HDL colesterol, representa el indicador más importante en comparación con los otros factores que se analizan en la figura (Estudio WHS).

Figura # 2



La necesidad de contar con mejores escala de estratificación y con estudios que orienten en relación con la terapia, se respalda en el hecho de que la mitad de los accidentes coronarios agudos ocurren en individuos aparentemente sanos que cursan con niveles de colesterol total y LDL – C en cifras promedio o menores a las consideradas como normales.

Específicamente, en el campo de la enfermedad cerebrovascular, y en relación con el ictus isquémico, el papel de las estatinas en la prevención primaria ha sido aún más difícil de precisar. Los meta – análisis han indicado un efecto benéfico discreto, en el orden de una reducción del riesgo relativo de un 15 a 20% a un plazo cercano a los cinco años. Para la variante de accidente cerebrovascular hemorrágico, el rol de las estatinas no ha probado ser benéfico en cuanto a la prevención primaria de los mismos.

Las implicaciones de los estudios que aquí se discuten, podrían tener implicaciones terapéuticas de enorme envergadura, pues una proporción significativa de la población está representada por diabéticos con lípidos relativamente normales o por individuos portadores de factores de riesgo no clásicos que cursen con lípidos normales, pero con elevación de los reactantes de fase aguda, específicamente la proteína C reactiva ultrasensible.

Los estudios presentan las siguientes semejanzas que motivaron esta revisión: están dedicados a la prevención primaria de los eventos cardiovasculares, utilizan la estrategia de la terapia hipolipemiente con estatinas, la mayoría de los pacientes incluidos cursaban con cifras normales de acuerdo a las guías vigentes para cada uno los escenarios en particular. Los dos estudios incluyeron predominantemente individuos del género masculino, aunque en la tercera parte estuvieron representadas las mujeres, en ambos ensayos los pacientes presentaban sobrepeso, una quinta parte eran fumadores y solo un 15% tomaban aspirina. Los pacientes cursaban con función renal normal así como con niveles normales de HDL colesterol.

En ambos estudios el objetivo primario de análisis fue idéntico, y en los resultados del objetivo primario no se mostraron heterogeneidad en ninguno de los subgrupos. La disminución del riesgo relativo en la incidencia del objetivo primario fue prácticamente idéntica y no había sido reportada en estudios previos con estatinas en pacientes en la prevención primaria. Se reporta en ambos una disminución de la mortalidad global. Los dos se suspendieron prematuramente, por la eficacia de los resultados obtenidos, pero a la vez dejaron la interrogante sobre los resultados y efectos adversos a mediano y largo plazo.

La adherencia al tratamiento fue excelente en los dos ensayos y el número de pacientes necesarios para ser tratados con el fin de evitar un evento cardiovascular (NNT), es el menor de todos los análisis reportados con estatinas en este escenario clínico.

Los fármacos demostraron ser seguros con mínimos efectos secundarios y los pacientes que alcanzaron niveles sumamente reducidos de LDL colesterol, en el rango de los 50 mg por decilitro (Júpiter), sin presentar un aumento en la incidencia del ictus hemorrágico o de tumores malignos (sugeridos en ensayos previos). Todos estos hallazgos se presentan en el cuadro nº 3.

**Cuadro # 3**

Parámetro Evaluado	Estudio CARDS	Estudio Júpiter	Semejanzas	Diferencias	Comentario Nº Vide Infra
Antecedentes	DM-2 ↑ Riesgo CV. ¿Rol de terapia hipolipemiente en la prev. primaria CV? (CV=cardiovascular)	PCRus → ↑ riesgo CV ¿Rol de R/ hipolipemiente en pacientes con LDL-C normal?	-	-	1
Metodología	Aleatorizado vs placebo, multicéntrico, prospectivo	idem	⊗		2
Patrocinio publicación	Mixto: DM – Reino Unido, Depto Salud, Reino Unido, Pfizer INC 2004	Privado: Astra – Zeneca  2008		⊗	
Objetivo	Investigar si el trat. con 10 mg qd de atorvastatina ↓ la tasa del primer evento CV vs placebo en la prev. primaria en DM – 2 (exclusivo) con LDL – colesterol <160 mg/dL.	Investigar si el trat. con 20 mg qd de rosuvastatina ↓ primer evento CV vs placebo en la prev. primaria en sujetos con lípidos normales pero con ↑ de la PCRus		⊗	3
Características del Estudio					
- Muestra nº.	2838	17802			4
- Edad promedio	61.8a (40-75)	66a (60-71)		⊗	5
- Población etnia					
Anglosajona	94%	71.4			
Latino – afroamer.	-	25.2			
- % Hombres	68	61.5	⊗		6
- % Mujeres	32	38.5	⊗		
- ptes > 70 años	12	-	-	-	
- IMC – promedio					
Índice masa corporal	28.8	28.3	⊗		7
% obesos	38	-			8
% hipertensos – HTA	84	57		⊗	9
% con tabaquismo activo	23	15.7	⊗		10
% recibiendo aspirina	15	16	⊗		
Creatinina basal o Fglom	1.15mg/Dl	Fg – 73.6 ml/min	⊗		11
LDL – colesterol Basal	<160	<130		⊗	12
Promedio = mgs/dL	+ - 116	+ - 108			
LDL – colesterol al año de tratamiento	81	55		⊗	
HDL – C mg/dL	54	49	⊗		
Triglicéridos promedio mg/dL	172	118		⊗	

Parámetro Evaluado	Estudio CARDS	Estudio Júpiter	Semejanzas	Diferencias	Comentario Nº de vide infra
Criterios de Inclusión	Retinopatía  Albuminuria Tabaquismo o HTA	Hombres > 50 años, mujeres > 60 años PCRus > 2 mg/L (Promedio 4.3). LDL – C normal.		⊗	14
Criterio de exclusión	Mujeres premenop; otras razas, trasplantados, nefrópatas crónicas, >75 años o <40 años	Mujeres jóvenes, nefrópatas crónicas, > 71 años o < 60 años. Tg>500 mg/dL, terapia hipolipemante	-		15
Prototipo del paciente incluido	DM – 2, 61 años, varón, anglosajón, HTA, sobrepeso, LDL – C/116 mg/dL aparentemente sano (Prev. 1a)	PCRus ↑ +- 4mg/L, 60 años, varón, anglosajón, no DM, sobrepeso, LDL – C 108 mg/dL, aparentemente sano; (prev 1ª)	-	-	16
Objetivo Primario de Análisis	Tiempo a la aparición del primer evento: síndrome coronario agudo, revascul. coronaria, ictus. Método intención de tratar	Idem + mortalidad cardiovascular	⊗		17
Resultados:					
Objetivo primario	↓ RR 37% (p 0.001)	↓ RR 44% (p<0.00001)	⊗		18
Síndromes coronarios agudos	↓ RR 36%	↓ RR 54%			19
Revascularización coronaria	↓ RR 31%	↓ RR 46%			20
Ictus	↓ RR 48	↓ RR 48	⊗		
Mortalidad global	↓ 27%	↓ 20%	⊗		21
Suspensión prematura	Si	Si	⊗		22
Seguimiento promedio	3.9 años	1.9 años		⊗	
Duración planeada % ptos	6a	5a	⊗		
Tomando el fármaco al suspenderse el estudio	78	75	⊗		23
Nº accesible para evaluación	99%	100%	⊗		24

Parámetro Evaluado	Estudio CARDS	Estudio Júpiter	Semejanzas	Diferencias	Comentario Nº de vide infra
NNT Nº ptes que deben ser tratados por 4 años para evitar un evento CV	27	31	⊗		25
Heterogeneidad de resultados en subgrupos	No	No	⊗		26
Efectos secundarios vs placebo	=	=	⊗		27
↑ incidencia de cáncer	No	No	⊗		28
↑ incidencia de AVC	No	No			
Hemorágico	No	No			
Rabdomiolisis	No	No			

### Comentarios

- Las guías internacionales defieren en cuanto a las recomendaciones para el inicio de la terapia farmacológica hipolipemiante en los pacientes diabéticos tipo 2 en el escenario de la prevención primaria de los eventos cardiovasculares (ver conclusiones).  
La mayoría de los diabéticos fallecen como consecuencia de la aterosclerosis y su riesgo está incrementado por 2 a 4 veces, en relación con la población general. En el estudio UKPDS, el riesgo de coronariopatía aumentó 1.57 por cada incremento de un mmol/dL (38.7 mg) de LDL – colesterol.  
Se desconoce el rol de la terapia hipolipemiante con estatinas en sujetos con elevación leve a moderada de la PCR ultrasensible en pacientes que cursaban con LDL normal.
- Por autores de gran prestigio internacional.
- A pesar de que algunas autoridades consideran a la DM-2 como el equivalente de haber presentado un evento cardiovascular, el nivel de LDL-C de esta muestra (promedio era 116 mg/dL) se prestaba para considerarlos como pertenecientes a la prevención primaria. Es el primer estudio exclusivamente enfocado a diabéticos (Hba1c promedio 7.8) con LDL-C en este rango y sin enfermedad cardiovascular previa.  
Ningún ensayo había investigado la hipótesis que se plantea al intervenir con una estatina pacientes con LDL normal y PCR ultrasensible elevada. (Júpiter)
- La muestra del estudio Júpiter es llamativa por el número significativo de sujetos incluidos.
- En ninguno de los estudios se incluyeron pacientes mayores de 75 años. Júpiter fue exclusivo para sujetos en la séptima década de sus vidas. CARDS no incluyó diabéticos menores de 40 años, se enfocó a la población anglosajona; en Júpiter un 25% eran sujetos de otras razas.
- Desafortunadamente los estudios siguen enfocándose inicialmente a pacientes del género masculino.  
Esta discriminación ha sido fuertemente criticada, ya que la prevalencia de enfermedad aterosclerosa en la mujer, especialmente adultos mayores, es igual o superior a los varones.



7. Los 2 estudios fueron llevados a cabo en pacientes con sobrepeso (u obesos); fiel reflejo del principal promotor de la epidemia que vivimos de síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad aterosclerosa. Al cabo de 4 años (en CARDS), los individuos mantenían el mismo IMC.
8. El 38 % de los diabéticos admitidos al CARDS eran obesos (IMC>30), con duración promedio de su DM-2 de 7.8 años; tenían 62 años de edad promedio ¡Cuánto daño se hubiese evitado si estos pacientes hubieran alcanzado un peso normal!
9. El 84% de los pacientes en CARDS eran hipertensos, por lo que se puede afirmar que este es un estudio en diabéticos hipertensos. La TA promedio era de 144/83 mmHg  
En Júpiter, el 57% de la muestra eran hipertensos; la TA promedio fue de 134/80 mmHg.  
(su control no era óptimo).
10. A pesar de representar la causa número uno de muerte prevenible en el mundo, uno de cada 4 a 5 de estos sujetos seguía fumando. Lo anterior es inercia mental e irresponsabilidad de los pacientes y los médicos.
11. Estos sujetos no cursaban con insuficiencia renal; condición aceptada por su alta prevalencia de eventos aterosclerosos.
12. Un LDL-C de 116mg/dL o de 108 mg/dL para poblaciones como las descritas no representa una indicación en la mayoría de las guías para iniciar terapia con estatinas.
13. En CARDS se permitió un nivel de triglicéridos de hasta 6.78 mmol/L (600 mgs/dL). En Júpiter el nivel promedio inicial de triglicéridos fue de 118 mg/dL y el final de 94 mg/dL.
14. Cualquier tipo de retinopatía representó un criterio de inclusión en CARDS; de la misma manera la albuminuria a partir del grado de microalbuminuria. Júpiter no incluyó hombres menores de 50 años, ni mujeres menores de 60 años.
15. Ninguno incluyó mujeres perimenopáusicas, nefrópatas crónicas, trasplantados de riñón o sujetos mayores de 75 años.
16. Los 2 ejemplos de pacientes representativos de los ensayos quedan consignados. La gran diferencia es la presencia de DM-2 en CARDS y PCR ultrasensible elevada en Júpiter; el nivel de LDL-C en este último era menor.
17. El objetivo primario de análisis fue el típico para pacientes con riesgo cardiovascular intermedio a mediano plazo.
18. De acuerdo a la reducción prevista de los niveles de LDL – colesterol, la disminución de riesgo relativo del objetivo superó las expectativas en los 2 estudios (se esperaba un descenso del 20% del RR por cada mmol de LDL-C (38.7 mgs/dL). Los resultados superan las cifras de otros estudios con estatinas en la prevención primaria cardiovascular.
19. El impacto benéfico en el árbol coronario en los 2 estudios fue notorio, pero principalmente en Júpiter; no sorprende pues es bien sabido que este lecho vascular es

el que mayor protección recibe con la terapia hipolipemiente y con el grado de disminución del LDL – colesterol.

20. El descenso del RR de un 48%, idéntico en los 2 estudios, no se había reportado en ningún estudio empleando estatinas en la prevención primaria. Recuérdese que el seguimiento promedio fue de únicamente 2 años en Júpiter.
21. Ningún estudio con estatinas empleadas en la prevención primaria de los eventos cardiovasculares había reportado una disminución de la mortalidad global. El hallazgo es de trascendental importancia.
22. En vista de los resultados señalados, no sorprende la suspensión prematura de los 2 ensayos. Desafortunadamente, la medida impide evaluar los beneficios y o riesgos a un plazo mayor.
23. - 24. La adherencia al tratamiento (incluyendo los “crossovers”) y el porcentaje de la muestra disponible para evaluación final fue óptima.
25. Los NNT muy similares, son los menores reportados en ensayos con estatinas en el escenario de la prevención primaria.
26. No hubo heterogeneidad de los resultados en los 2 ensayos con respecto a los diferentes subgrupos: edad, concentración inicial de lípidos, presión arterial, tabaquismo, grado albuminuria (CARDS) o LDL – C mayor o menor de 100 mg/dL, presencia o no de síndrome metabólico o el grado de la elevación de la PCRus (en Júpiter).
27. Los estudios demostraron efectividad y seguridad. Comprados con placebo y con niveles de LDL – C cercanos a 50 mg/dL (Júpiter), no se observó un incremento en la incidencia de miopatía, neoplasias o eventos cerebrovasculares hemorrágicos.
28. Hubo un solo caso de rabdomiolisis, en un paciente con múltiples factores de riesgo

### **Conclusiones:**

Las implicaciones de esta revisión se resumen en los siguientes cuadros. En relación con el ensayo Júpiter, contestando a la interrogante que se plantea en el cuadro nº 4, si uno debe solicitar una proteína C. reactiva ultrasensible a todo paciente que cumpla con el perfil de inclusión de este ensayo, la respuesta sería afirmativa en base a los enunciados consignados. Los resultados del estudio son muy significativos, de acuerdo al nivel promedio inicial de LDL colesterol, los pacientes no calificarían para terapia farmacológica. Por lo tanto, habría que considerar una modificación a las guías correspondientes.

#### Cuadro # 4

---

¿Debe uno solicitar una PCRus a todo paciente con el perfil de inclusión de Júpiter (varón > 60 años, LDL – C < 130 mgs/dL, sobrepeso, no DM -2)

Sí

1. Resultados del Júpiter.
2. De acuerdo al nivel promedio inicial de LDL – colesterol, los pacientes no calificarían para terapia farmacológica.
3. Reducción de la mortalidad.
4. Beneficios en todos los subgrupos del ensayo (edad, género, etnicidad, etc).
5. Costo – efectividad (↓ hospitalizaciones y necesidad de revascularizaciones).
6. NNT de solo25 (el menor con tratamiento con estatinas en la prevención primaria).
7. Seguridad a corto plazo.
8. Esta estrategia previene 250.000 síndromes coronarios agudos, ictus, o revascularizaciones a 5 años en EEUU.

---

La reducción de la mortalidad alcanzada en un plazo tan corto es realmente sorprendente, así como los beneficios extendidos a todos los subgrupos del ensayo, mostrando una gran fortaleza al no presentar señales de heterogeneidad. Habría que señalar con respecto a los costos beneficios, la disminución de las hospitalizaciones y de la necesidad de revascularizaciones observadas en este ensayo, a un plazo tan corto como dos años. El número necesario de pacientes para ser tratado de sólo 25, no había sido obtenido con ningún estudio empleando estatinas en la prevención primaria. La seguridad a corto plazo fue muy evidente y en los Estados Unidos, si uno sigue esta estrategia, podría prevenir 250,000 síndromes coronarios agudos o revascularizaciones en un lapso de cinco años.

Algunos editorialistas y como se señala en el cuadro 5 se inclinan a que es prematuro adoptar esta conducta de tratar con estatinas a todo paciente que cumpla con el perfil de inclusión del estudio Júpiter. Ellos argumentan que es imposible saber si los beneficios obtenidos se deben a la reducción del LDL colesterol o de la proteína C. reactiva, y en esta última circunstancia, otros fármacos podrían alcanzar un beneficio similar.

El hecho al no haber incluido pacientes con PCR normal, elimina un factor que pudo haber dilucidado el mecanismo de protección.

En cuanto a la seguridad, se desconocen los efectos de un LDL colesterol en cifras menores a 50-55 mg por decilitro a largo plazo; a la vez, es digno de tomar en cuenta el aumento de la incidencia diabetes mellitus tipo dos que se reportó en este ensayo (3 vs. 2.4%).

En el comentario editorial 93, publicado en marzo del año en curso en este sitio, comenté algunos estudios relacionados con la elevación de la proteína C. reactiva genéticamente determinada y no se demostró un incremento en la incidencia de los eventos cardiovasculares en la magnitud predecible, dejando ver que no necesariamente un incremento de este marcador inflamatorio se acompaña de un riesgo elevado.

Muchos autores se inclinan hacia una estratificación del riesgo absoluto, basada en el análisis integral de todos los elementos de riesgo y la utilidad de la proteína C. reactiva se reserva para aquellos en riesgo intermedio.

Por otro lado, el valor de la estatina empleada en este estudio, varía de país a país; en los Estados Unidos la cifra es cercana a tres dólares diarios.

### Cuadro # 5

---

¿Debe uno solicitar una PCRus a todo paciente con el perfil de inclusión de Júpiter (ver cuadro previo)

NO

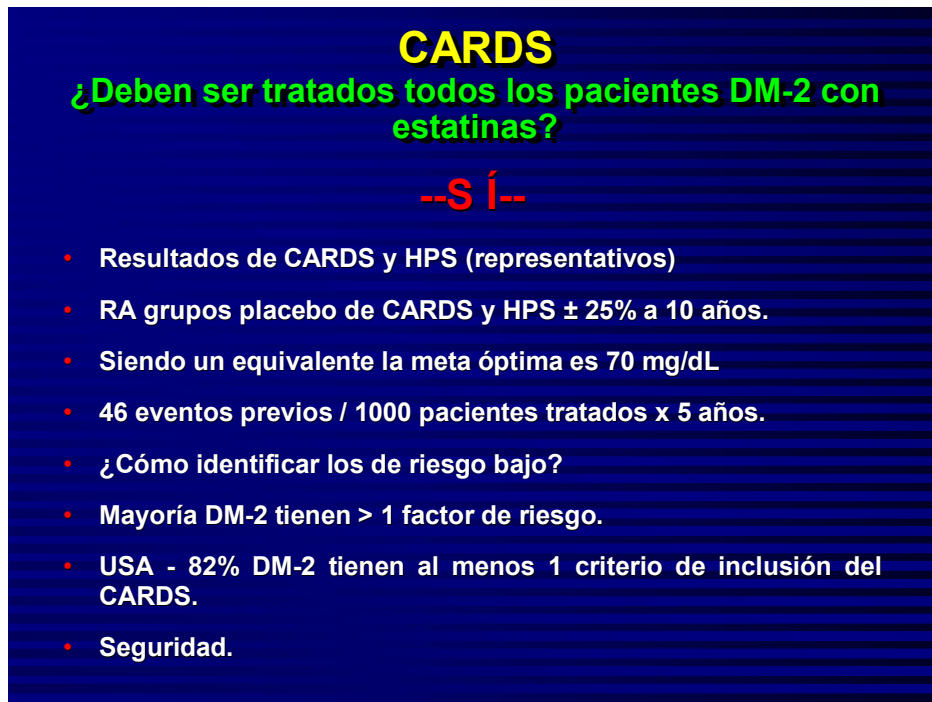
1. ¿Son los beneficios por ↓ del LDL – C o de la PCRus?
  2. Estudio no incluyó sujetos con PCRus normal.
  3. Seguridad con un LDL – L <55 mgs/dL a largo plazo se desconoce.
  4. Hubo un aumento en la incidencia de DM – 2 (3 vs 2.4%)
  5. Resultados de estudios con ↑↑ PCR genéticamente determinada (no hubo el incremento del riesgo esperado)
  6. Estratificación de riesgo absoluto, la utilidad (PCRus) sería en grupos de riesgo intermedio.
  7. Costos de rosuvastatina (\$3 qd en EEUU).
  8. ¿Podrían otros fármacos ↓ la PCR?
- 

Con respecto al estudio CARDS y sus implicaciones las mismas se resumen en los cuadros número 6 Y 7.

¿Deberían de ser todos los pacientes diabéticos tipo 2 tratados con estatinas? La respuesta es afirmativa de acuerdo los autores del CARDS. Ellos consideran que la muestra empleada es representativa de los diabéticos en la mayoría de los países, y que los diabéticos cursan con al menos un factor de riesgo concomitante cumpliendo los criterios de inclusión empleados en este ensayo.

El riesgo absoluto de los individuos asignados a placebo tanto del ensayo CARDS como en el estudio de protección del corazón fue muy significativo, en el rango de 25% a 10 años plazo. El NNT, número de pacientes necesarios de sus tratados fue de 46 eventos prevenidos por cada 1000 pacientes tratados durante cinco años. Los autores cuestionan cómo identificar aquellos individuos de riesgo reducido y que no vayan a presentar un evento; con las estrategias actuales es preferible el beneficio de la duda y ofrecer el tratamiento farmacológico. Para favorecer esta estrategia se apoyan en la seguridad mostrada, por lo menos en el plazo de análisis de este estudio.

#### Cuadro # 6



**CARDS**  
**¿Deben ser tratados todos los pacientes DM-2 con estatinas?**  
**--SÍ--**

- Resultados de CARDS y HPS (representativos)
- RA grupos placebo de CARDS y HPS  $\pm$  25% a 10 años.
- Siendo un equivalente la meta óptima es 70 mg/dL
- 46 eventos previos / 1000 pacientes tratados x 5 años.
- ¿Cómo identificar los de riesgo bajo?
- Mayoría DM-2 tienen > 1 factor de riesgo.
- USA - 82% DM-2 tienen al menos 1 criterio de inclusión del CARDS.
- Seguridad.

Algunos editorialistas, no aconsejan implementar esta medida con los datos disponibles hasta la fecha. Ellos señalan que el colesterol no HDL es el mejor predictor de riesgo a plazo medio en individuos diabéticos. En CARDS, se incluyeron pacientes con hipertrigliceridemia significativa.

Por otro lado, en cuanto a la implementación temprana de esta estrategia, es necesario recordar el número significativo de exclusiones en este estudio, incluyendo pacientes de edad avanzada, individuos trasplantados, aquellos con terapia simultánea con fibratos y personas menores de 40 años. Tampoco se incluyeron mujeres premenopáusicas o individuos de otras razas. Los que se oponen a la extensión de esta medida en la prevención primaria argumentan que el riesgo debe estimarse de manera individual.

## Cuadro # 7

**CARDS**  
**¿Deben ser tratados todos los pacientes DM-2 con estatinas?**  
**--NO--**

- Estudios ASCOT-LLA, ALLHAT-LLT.
- Colesterol no HDL mejor predictor de riesgo.
- Tg ↑ en CARDS.
- Exclusiones en CARDS:
  - > 75 años, insuficiencia renal crónica, trasplantados, terapia con fibratos, menores de 40 años, mujeres premenopáusicas, otras razas.
- Riesgo absoluto individual.

### Bibliografía complementaria

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C reactive protein. N Eng J Med 2008;359:2195-207.
2. Arguedas JA. Artículo del mes nº 91, diciembre 2008. ampmd.
3. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention. Moving beyond Jupiter. N Eng J Med 2008;359:2280-82.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol leves: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615-22.
5. Colhoan HM, Betteridge J, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicenter randomised placebo – controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
6. Garg A. Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon. Lancet 2004;364:641-42.
7. Herat Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. 2003;361:2005-16.
8. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concerntrations in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenters radomised controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
9. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA 2002;288:2998-3007.
10. Quesada O. Congreso de lípidos en Hopkins 2008 pp 21-22. Artículo de Revisión nº85, junio 2008;ampmd.
11. Mora S. Clinical utility of markers of inflammation. Update on lipoprotein metabolism and dyslipidemia. The Johns Hopkins University School of Medicine. January 25-26;2008

### Palabras claves

prevención primaria CARDS Jupiter HPS ALLHAT – LLT/LLD – colesterol PCR proteína C reactiva PCRUr PCR ultrasensible diabetes NNT ASCOT – LLA atorvastatina rosuvastatina estatinas ictus AFCAPS / TEXCAPS

### Autoevaluación

1. Todas las siguientes fueron semejanzas compartidas en los estudios Júpiter y CARDS empleando estatinas; señale el enunciado falso:
  - a. Orientados a la prevención primaria cardiovascular.
  - b. La mayoría de los pacientes presentaban sobrepeso.
  - c. Ambos incluyeron exclusivamente diabéticos tipo 2.
  - d. Ambos incluyeron fumadores (+20%).
  - e. Ambos incluyeron pacientes con función renal normal.
  
2. Todos los siguientes fueron semejanzas compartidas por los estudios Júpiter y CARDS empleando estatinas; señale el resultado falso:
  - a. Objetivo primario de análisis.
  - b. Resultado del objetivo primario.
  - c. Reducción de la mortalidad global.
  - d. Suspensión prematura del estudio (os).
  - e. Resultados más favorables en las mujeres.
  
3. ¿Cuáles fueron las cifras promedio de LDL- colesterol en los pacientes admitidos al CARDS y Júpiter respectivamente?
  - a. 95 y 105 mg/dL
  - b. 116 y 108 mg/dL
  - c. 126 y 118 mg/dL
  - d. 130 y 120 mg/dL
  - e. 140 y 130 mg/dL
  
4. ¿Cuál estudio empleando estatina (simvastatina) en el campo de la prevención primaria en diabetes mostró resultados positivos al disminuir el riesgo cardiovascular?
  - a. HPS (Estudio protección del corazón)
  - b. ASCOT – LLA
  - c. ALLHAT – LLT
  - d. LIFE
  - e. TNT
  
5. ¿Al cabo de 1.9 años de seguimiento en el estudio Júpiter, la mortalidad total se redujo en qué porcentaje?
  - a. 5%
  - b. 10%
  - c. 15%
  - d. 20%
  - e. 25%

## Respuestas correctas

1. c
2. e
3. b
4. a
5. d