

Implicaciones en la práctica clínica de los megaestudios sobre prevención primaria con estatinas

Carlos Brotons Cuixart

Unidad de Epidemiología Clínica. Servicio de Cardiología.
Hospital General Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

ensayos clínicos/ estatinas/ programas de prevención/ factores de riesgo cardiovascular/ mortalidad/ enfermedad coronaria

Los resultados de los diferentes metaanálisis realizados en prevención primaria cardiovascular no han mostrado estadísticamente significativas respecto a la mortalidad total, la mortalidad por enfermedad coronaria, y sólo dos de ellos mostraron diferencias respecto a la incidencia de enfermedad coronaria.

En el estudio WOS –primer estudio de prevención primaria de infarto de miocardio con estatinas– se observó una reducción del colesterol del 20%, una reducción del riesgo relativo de padecer infarto fatal o no fatal de un 31%, una reducción absoluta del riesgo de un 2,4% y el número necesario de pacientes a tratar durante 5 años para evitar un caso de enfermedad coronaria fue de 42. Los resultados del análisis de subgrupos demostraron que el esfuerzo que hemos de hacer para evitar un caso es menor en los fumadores que en los no fumadores, y también es menor en los pacientes con enfermedad vascular previa que en los pacientes sin enfermedad. Esta es la razón por la que hoy en día se propugna la utilización del riesgo cardiovascular global como criterio de indicación de intervención en prevención primaria, y no los niveles aislados de colesterol o de cualquier otro factor de riesgo. Aunque también hay que tener en consideración que los resultados observados en el estudio WOS podrían no ser extrapolables a nuestro medio, especialmente con unas tasas tan bajas de morbimortalidad coronaria comparadas con las de Escocia. La introducción del tratamiento farmacológico con estatinas en aquellas personas de alto riesgo no debe ir en detrimento de la promoción de los hábitos de vida saludables, tanto en la consulta como a nivel comunitario.

APPLICATION OF THE RESULTS OF MEGATRIALS OF PRIMARY PREVENTION WITH STATINES IN CLINICAL PRACTICE

The results of different meta-analyses conducted in primary prevention have shown an insignificant difference in total mortality or coronary heart disease (CHD) mortality; and only two studies have shown differences in the incidence of CHD.

The WOS study, the first study in primary prevention done with statines, observed a 20% reduction in the total cholesterol, a relative risk reduction of 31%, an absolute risk reduction of 2.4% and the number of patients who needed to be treated, to prevent coronary disease during a five year period, was 42. Subgroup analyses showed a greater benefit for high risk patients: smokers and those with peripheral vascular disease. This is why the utilization of a cardiovascular risk estimation, instead of isolated cholesterol levels or other risk factors, is currently recommended. However, it is important to bear in mind that the results of the WOS study cannot be easily extrapolated to Spain because the rates of CHD are much lower here than the ones observed in Scotland.

Promotion of treatment of high risk patients with statines must be accompanied by a promotion of a healthy lifestyle at both the individual and the community level.

(Rev Esp Cardiol 1997; 50: 295-299)

Correspondencia: Dr. C. Brotons Cuixart.
Unidad de Epidemiología Clínica. Servicio de Cardiología.
Hospital General Universitario Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

INTRODUCCIÓN

Si la hipercolesterolemia tiene importancia clínica es por su asociación con las enfermedades cardiovasculares, concretamente con la enfermedad coronaria.

La prevención primaria de enfermedad cardiovascular se refiere al control de los factores de riesgo conocidos para evitar la aparición de la enfermedad cardiovascular. Para intentar responder a la pregunta de qué implicaciones tienen en la práctica clínica los resultados de los megaensayos en prevención primaria con estatinas, se revisará la evidencia epidemiológica hasta la aparición de los ensayos con dichos fármacos; después se analizará detalladamente el único ensayo clínico con estatinas en prevención primaria publicado hasta la fecha, haciendo énfasis en repercusiones clínicas y económicas, y posteriormente se expondrán unas conclusiones que no dejan de ser una opinión personal del autor, y por tanto, sujetas a cierta subjetividad.

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA A PARTIR DE ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Los estudios observacionales, como los estudios de cohortes, fueron los primeros estudios epidemiológicos que demostraron una asociación entre los factores de riesgo cardiovascular y la enfermedad coronaria. Concretamente, en el National Pooling Project de los EE.UU.¹ se observó una evidencia muy clara respecto a la hipercolesterolemia como factor de riesgo coronario en varones de mediana edad. Entre los 8.274 varones que fueron seguidos durante una media de 8,6 años, la incidencia del primer acontecimiento coronario (infarto y muerte coronaria) fue 2,4 veces superior para aquellos casos con un colesterol de 6,93 mmol/l (268 mg/dl) en comparación con los que tenían un nivel de colesterol inferior a 5,64 mmol/l (218 mg/dl). El estudio MRFIT, además de ser un estudio de intervención, llevó a cabo un seguimiento de 356.222 varones de mediana edad², observando que las tasas de mortalidad coronaria aumentaban desde un 3% en varones con un colesterol total superior a 4,34 mmol/l (168 mg/dl) a un 13% para aquellos casos con un índice de colesterol total superior a 6,8 mmol/l (263 mg/dl).

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA A PARTIR DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

El ensayo clínico, cuando se realiza en condiciones idóneas, está considerado como el estudio epidemiológico óptimo para demostrar asociaciones causales. En este caso, los ensayos clínicos han determinado de manera rotunda que la disminución de las concentraciones elevadas de colesterol total y de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) reduce el riesgo de enfermedad coronaria en los varones. Desde los años sesenta se han realizado 6 ensayos clínicos sobre prevención primaria de la enfermedad coronaria actuando sobre la hipercolesterolemia³⁻⁸. Aunque estos ensayos difieren considerablemente en cuanto al tamaño muestral, en el tipo de intervención, en la asignación

a los grupos de tratamiento, en los resultados finales y en el período de seguimiento, todos ellos se caracterizan porque la mayoría seleccionaban sólo a varones sin evidencia clínica de enfermedad coronaria y las concentraciones basales de colesterol eran altas, sobre todo en los estudios de intervención farmacológica.

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA A PARTIR DE LOS METAANÁLISIS

El término de metaanálisis fue acuñado por Glass en 1976 y lo definió en los siguientes términos: es el análisis estadístico de una amplia serie de resultados de estudios individuales con el objetivo de integrar sus hallazgos. Una de las mejores definiciones sea quizá la de Jenicek: «es una integración estructurada, con una revisión cualitativa y cuantitativa de los resultados de diversos estudios independientes acerca de un mismo tema». Se han publicado metaanálisis tanto de estudios observacionales como de ensayos clínicos, pero dado que estos últimos son los estudios más óptimos, sólo expondremos en este artículo los 4 metaanálisis realizados con éstos, sobre prevención primaria cardiovascular (tabla 1).

Como se puede observar, no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la mortalidad total y respecto a la mortalidad por enfermedad coronaria, y sólo dos de los metaanálisis comunicaron diferencias respecto a la incidencia de enfermedad coronaria. Los beneficios de la reducción de la incidencia se vieron contrarrestados con un aumento significativo de las tasas de muerte no cardíaca (*odds ratio* [OR], 1,19; intervalo de confianza del 95% [IC del 95%], 1,03-1,39), que dieron lugar a este aumento ligero y no significativo de la mortalidad total.

PREVENCIÓN PRIMARIA CON ESTATINAS

El estudio WOS¹³, publicado recientemente, ha sido el primer estudio de prevención primaria de infarto de miocardio (que no de enfermedad coronaria, ya que casi un 10% de los pacientes padecían angina o algún otro tipo de enfermedad vascular). Según algunos autores¹⁴, desde un punto de vista del tamaño de la población de estudio podemos considerar que este estudio no fue un simple miniensayo (menos de 3.000 individuos) sino que se acercaría más a un megaensayo (más de 10.000), ya que se asignaron aleatoriamente 6.595 varones con concentraciones de colesterol por encima de 252 mg/dl a recibir placebo o pravastatina (40 mg cada noche), con un seguimiento promedio de casi 5 años. Ahora bien, el resto de características son más similares a las de un miniensayo (número de centros inferior a 30, recogida de datos exhaustiva, criterios estrictos de inclusión, buen con-

TABLA 1
Metaanálisis realizados con estudios de prevención primaria

Metaanálisis	N	Odds ratio (IC del 95%)		
		Mortalidad total	Mortalidad por EC	Incidencia de EC
Mulddon ⁹	6	1,07 (0,94-1,21)	0,85 (0,69-1,05)	
Silberberg ¹⁰	4	1,14 (0,96-1,36)	0,85 (0,64-1,14)	0,77 (0,67-0,89)
Ravnskov ¹¹	12	1,02 (0,95-1,08)	0,92 (0,83-1,02)	0,83 (0,75-0,92)
Gould ¹²	5	1,09 (0,95-1,24)	0,88 (0,72-1,07)	

N: número de ensayos clínicos; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; *odds ratio*: método que permite estimar el riesgo relativo de padecer una determinada enfermedad (enfermedad coronaria) asociada a la exposición de un factor determinado (colesterol total). Si el intervalo de confianza incluye el valor 1 se interpreta como que no existen diferencias estadísticamente significativas. Valores superiores a 1 indican factor de riesgo e inferiores a 1 indican factor protector.

trol de calidad de los datos y centrado de varios puntos finales). Todas estas características son mucho más difíciles de controlar en los megaensayos puros, como serían los estudios GISSI o ISSIS, aunque estas distinciones entre unos y otros ensayos no dejan de ser arbitrarias.

Volviendo al estudio WOS, se observó una reducción del colesterol del 20%, y los resultados más relevantes se exponen en la **tabla 2**.

Según los resultados del estudio WOS, se deberían tratar 143 pacientes hipercolesterolémicos (> 250 mg/dl) con 40 mg/día de pravastatina durante 5 años para prevenir un caso de muerte por enfermedad cardiovascular. Este argumento, traducido a costes, correspondería a aproximadamente unos 100 millones de pesetas (858.000 dólares) a gastar durante 5 años en 143 varones para evitar un caso de enfermedad cardiovascular. En prevención primaria el problema es que los resultados clínicos de morbilidad siempre son escasos, incluso para la enfermedad coronaria, lo que lleva a la paradoja de que la pravastatina es altamente eficaz para reducir el colesterol, pero de poco beneficio en términos poblacionales.

El análisis de subgrupos del estudio WOS presenta algunos resultados interesantes y otros incoherentes. Por un lado, en grupos de alto riesgo como son los fumadores o en pacientes con enfermedad vascular previa, la reducción absoluta del riesgo es mayor que en los grupos que no presentan estas características (**tabla 3**).

Estos resultados concuerdan con la evidencia científica (tanto de estudios observacionales como de estudios de intervención) y nos demuestran que el esfuerzo que hemos de hacer para evitar un caso es menor en los fumadores que en los no fumadores, y también es menor en los pacientes con enfermedad vascular previa que en los pacientes sin enfermedad. Lo que es menos coherente son los resultados observados en el análisis de subgrupos de pacientes con múltiples factores de riesgo o en los pacientes con concentraciones altas de colesterol total: no se observaron diferencias en el primer grupo entre los que tenían y no tenían múltiples factores de riesgo y, curiosamente, el esfuerzo que se debería hacer para evitar un caso de enfermedad resultaba menor en los pacientes con concen-

TABLA 2
Resultados más relevantes del estudio WOS sobre prevención primaria

Acontecimientos cardiovasculares	RRR (%) e IC del 95%	RAR (%)	NNT
IM fatal o no fatal	31 (17-43)	2,4	42
IM no fatal	31 (15-45)	1,9	53
Muerte por EC	28 (-10-52)	0,5	200
Muerte total cardiovascular	32 (3-53)	0,7	143
Muerte causas no cardiovasculares	11 (-28-38)	0,2	500
Muerte por cualquier causa	22 (0-40)	0,9	111

RRR: reducción relativa del riesgo relativo (se calcula dividiendo la diferencia entre las tasas absolutas observadas en el grupo placebo y en el grupo tratamiento a los 5 años por las tasas del grupo placebo); RAR: reducción absoluta del riesgo (es la diferencia entre las dos tasas, y explica el número de acontecimientos evitados después de tratar a 100 pacientes); NNT: número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso (1/RRR); IM: infarto de miocardio; EC: enfermedad coronaria.

TABLA 3
Resultados del análisis de subgrupos del estudio WOS en pacientes fumadores y con enfermedad vascular previa

	RRR (%)	RAR	NNT
Fumadores	31	3,4	29
No fumadores	31	1,7	59
Con enfermedad vascular previa	33	3,2	31
Sin enfermedad vascular previa	29	2,3	43

RRR: reducción relativa del riesgo de padecer infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad coronaria; RAR: reducción absoluta del riesgo de padecer infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad coronaria; NNT: número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso de infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad coronaria.

traciones más bajas de colesterol que en pacientes con concentraciones más altas.

No podemos descartar que estos resultados se deban a problemas de diseño del estudio (por un problema de falta de potencia) ya que, a priori, no se habían planteado realizar estos análisis de subgrupos.

Se han descrito una serie de criterios prácticos¹⁵⁻¹⁶

TABLA 4
Criterios de validez de los análisis de subgrupos en los ensayos clínicos

- Cuando la hipótesis específica se había planteado ya en el diseño del estudio y era una de las hipótesis principales que se quería contrastar
- Cuando la magnitud del efecto es grande (RRR superior a un 25%)
- Cuando el efecto del tratamiento es altamente significativo (cuanto más bajo es el valor de la p más creíble será la diferencia)
- Cuando los resultados son consistentes con los de otros estudios
- Cuando exista una evidencia indirecta que vaya a favor de los resultados encontrados (plausibilidad biológica)

TABLA 5
Tasas (por 100.000) de acontecimientos coronarios en España y el Reino Unido según el estudio MONICA

	Varones	Mujeres
España-Cataluña	187 ± 12	30 ± 4
UK-Glasgow	823 ± 39	256 ± 20

TABLA 6
Simulación de la aplicación de los resultados del estudio WOS en nuestro medio. Riesgo a 5 años

Grupo placebo	Grupo de tratamiento	RRR	RAR	NNT
2% (0,4 por 5)	1,38%	31%	0,0062	161

RRR: reducción relativa del riesgo; RAR: reducción absoluta del riesgo; NNT: número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso.

que nos pueden ayudar a tomar una decisión ante un análisis de subgrupos, que se exponen en la **tabla 4**.

Cuando el análisis de subgrupos no cumple alguno de estos criterios, deberíamos cuestionarnos la aplicación de los resultados del estudio a nuestros pacientes.

Si aceptamos la evidencia observada en los fumadores y en los pacientes con enfermedad vascular previa como la válida, ésta nos da pie a pensar que es importante priorizar nuestras actuaciones en aquellos pacientes de alto riesgo, y a raíz de los resultados del estudio WOS, algunos autores, también británicos, proponen la utilización del riesgo cardiovascular global como criterio de indicación de intervención, y no únicamente las concentraciones aisladas de colesterol¹⁷.

Otra pregunta que nos hacemos es si estos resultados son extrapolables a varones del mismo grupo de edad del estudio WOS, pero de un país en el que la magnitud del problema cardiovascular es diferente, como es el caso de España.

Las tasas de acontecimientos coronarios para varones y mujeres del estudio MONICA¹⁸, comparando a ambos países, se muestran en la **tabla 5**. Como se puede observar, las tasas (por 100.000 habitantes) de las mujeres del Reino Unido son incluso más altas que las tasas de los varones de España.

Respecto a la incidencia de la enfermedad coronaria, los resultados del estudio de Manresa¹⁹, obtenidos a los 20 años de seguimiento en varones entre 30 y 59 años, fueron de 476 por 100.000 personas-año, lo que aproximadamente representa un 0,4% anual.

En cambio, en el grupo control del estudio WOS se observó una tasa de acontecimientos coronarios en varones con edades comprendidas entre los 45 y los 64 años de un 1,6% anual, y en el estudio de Helsinki, la tasa de acontecimientos coronarios en varones de entre 40 y 55 años en el grupo control fue de un 0,8% anual.

Si realizamos la simulación de reproducir el ensayo clínico en nuestro medio aplicando los resultados de eficacia en términos de reducción relativa del riesgo relativo (RRR) observados en el estudio WOS (RRR = 31%), obtendríamos los resultados expuestos en la **tabla 6**.

Es decir, que si en Escocia el número necesario de pacientes a tratar para evitar un caso de infarto de miocardio (IM) fatal o no fatal es de 42, en España, sería de 4 veces más. Evidentemente, esto no deja de ser una suposición teórica, ya que es imposible de predecir lo que pasaría si repitiéramos el estudio WOS en España.

CONCLUSIÓN

El primer comentario de este análisis, y que podría extenderse a cualquier megaensayo, es actuar con cautela y no aplicar los resultados de un ensayo clínico a nuestra práctica clínica habitual de una manera automática. Es obvio que primero hay que evaluar la validez interna del ensayo (asignación aleatoria de los pacientes, enmascaramiento de los médicos, de los pacientes y del personal del estudio, grupos similares al comienzo del estudio y precisión de los resultados), que en el caso del estudio WOS fue tratada con mucha pulcritud. El único aspecto cuestionable son los resultados del análisis de subgrupos anteriormente comentado.

Es cierto que las estatinas son eficaces en reducir las concentraciones de colesterol y es posible que se beneficie algún paciente en términos de morbimortalidad, pero a costa de tratar a muchos pacientes en los que no se observaría ningún beneficio. Como, a priori, no sabemos cuál es el paciente que se va a beneficiar, lo más razonable es identificar a aquellos individuos de riesgo alto de padecer un acontecimiento cardiovascular en los próximos años, y controlar no sólo el colesterol sino también los otros factores de riesgo cardiovascular conocidos para intentar reducir este riesgo.

En países con tasas altas de enfermedad coronaria, el tratamiento farmacológico de la hipercolesterolemia en prevención primaria está más justificado, o quizás el tratamiento debería empezarse antes. Dada la situación favorable de nuestro país, debemos dar prioridad en la prevención primaria al tratamiento y control de otros factores de riesgo conocidos como la hipertensión o el tabaquismo antes que al colesterol. La promoción del tratamiento farmacológico, sea cual sea, no debe ir en detrimento de la promoción de los hábitos de vida saludables, tanto desde la consulta como a nivel comunitario. Como afirmaba Rose²⁰, es irrefutable el argumento de que un mayor beneficio lo obtendremos mediante cambios poblacionales de los factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. The Pooling Project Research Group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the Pooling Project. *J Chron Dis* 1978; 31: 201-306.
2. Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1.465-1.477.
3. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: 1. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
4. Frick MH, Elo O, Haapa K, Manninen V. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1.237-1.245.
5. Report from the Committee of Principal Investigators. A co-operative trial in primary care prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40: 1.069-1.118.
6. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients-effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978; 31: 5-14.
7. Dayton S, Pearce ML, Hashimoto S. A controlled clinical trial of diet high in unsaturated fat in preventing complications of atherosclerosis. *Circulation* 1969; 40 (Supl 2): 1-63.
8. Frantz ID, Dawson EA, Ashman PL. Test of effect of lipid lowering by diet on cardiovascular risk. The Minnesota Coronary survey. *Atherosclerosis* 1989; 9: 129-135.
9. Muddon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990; 301: 309-314.
10. Silberberg JS, Henry DA. The benefits of reducing cholesterol levels: the need to distinguish primary from secondary prevention. *Med J Aust* 1991; 155: 665-674.
11. Ravnskov U. Cholesterol lowering trials in coronary heart disease: frequency of citation and outcome. *Br Med J* 1992; 305: 15-19.
12. Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit. A new look at old data. *Circulation* 1995; 91: 2.274-2.282.
13. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1.301-1.307.
14. Topol EJ, Califf RM. Answers to complex questions cannot be derived from simple trials. *Br Heart J* 1992; 68: 348-351.
15. Yusuf S, Wifles J, Probsfied J, Tyroler HA. Analysis and interpretation of treatment effect in subgroups of patients in randomized clinical trials. *JAMA* 1991; 266: 93-98.
16. Oxman AD, Guyatt GH. A consumer's guide to subgroup analysis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 78-84.
17. Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1.467-1.471.
18. WHO MONICA Project. Myocardial Infarction and Coronary Deaths in the World Health Organization MONICA Project. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
19. Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Bernades Bernat E, Balaguer Vintrió I. Coronary risk factors and 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a Mediterranean industrial population. The Manresa study, Spain. *Eur Heart J* 1994; 15: 1.028-1.036.
20. Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford Medical Publications, 1993.