Resultados del estudio "Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial"

P. Cía Gómez

Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.

En el enfoque y tratamiento actual de los problemas relacionados con las dislipoproteinemias se plantean los objetivos a alcanzar no sólo en función de la reducción de cifras de lipoproteínas circulantes, sino también del riesgo cardiovascular global del paciente¹.

Con respecto a los tratamientos hipolipemiantes, concretamente con estatinas, los efectos beneficiosos de los inhibidores de la síntesis de HMGCoA reductasa (estatinas) han sido ya ampliamente demostrados en estudios, tanto de prevención primaria como secundaria. El conjunto de estos ensayos con estatinas mostró una reducción media del 20% de colesterol, lo que se asoció con una disminución del 30% de episodios coronarios²⁻⁹. Incluso en poblaciones con menor riesgo vascular, como la del estudio AFCAPS/TextCAPS, también se obtiene beneficio, en este caso reducción al cabo de 5,2 años de seguimiento de un 40% del riesgo de infarto de miocardio y muerte coronaria⁷.

Más recientemente, en el estudio HPS, realizado sobre 20.536 adultos distribuidos para la toma de simvastatina (40 mg/día) o de placebo y que fueron seguidos durante 5 años, se obtuvo como resultado una reducción significativa de muertes coronarias,

señalando que dicho beneficio se había producido también sobre el conjunto de pacientes con cifras de colesterol LDL (cLDL) inferiores a 3 mmol/l⁹. Es decir, que el beneficio de las estatinas, alcanza también al grupo de pacientes cuya colesterolemia se sitúa en rangos deseables según nuestros conocimientos actuales.

El estudio ASCOT-LLA nos muestra ahora los efectos de protección cardiovascular global del tratamiento con atorvastatina (10 mg) en pacientes hipertensos con 3 o más factores de riesgo cardiovascular, pero cuyas concentraciones de colesterol eran de 6,5 mmol/l o menos¹⁰.

Dichos pacientes forman parte del total de los seguidos en el estudio ASCOT¹¹ con 2 regímenes distintos de tratamiento antihipertensivo. De entre ellos, los que cumplían las condiciones anteriormente indicadas fueron asignados a un grupo (5.168 pacientes) sometido a tratamiento con 10 mg de atorvastatina, y el otro grupo (5.137 pacientes) siguió sin atorvastatina. Aunque se planeó un seguimiento de 5 años, el estudio se interrumpió al cabo de 3,3 años debido a los resultados favorables obtenidos en el grupo tratado con atorvastatina.

Se redujo en un 36% el punto final principal (infarto de miocardio no fatal, incluyendo infarto de miocardio silente y enfermedad coronaria fatal), y además se redujeron significativamente los episodios cardiovasculares (en un 21%), los episodios coronarios (29%), el infarto y la enfermedad coro-

Correspondencia: P. Cía Gómez.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
Avda. San Juan Bosco, 15. 50009. Zaragoza. España.

naría sin incluir infarto silente (38%), y el ictus fatal y no fatal (27%).

Resulta interesante constatar que el beneficio de la atorvastatina se obtiene en pacientes cuya colesterolemia inicial no presenta concentraciones muy elevadas (6,5 mmol o menos), y sin embargo el beneficio del tratamiento hipolipemiente ha sido evidente.

Hay que tener en cuenta que en este estudio, en el que la media de los niveles de cLDL estaba en torno a los 130 mg/dl, sólo el 17% de los tratados reunían las cifras de colesterol y factores de riesgo cardiovascular asociados que hubieran constituido indicación de tratamiento farmacológico según las directrices del NCEP-ATP III¹.

Hay que tener en cuenta, por otra parte, la dosis baja de atorvastatina y el tiempo de tratamiento, ya que al cabo de 3,3 años se interrumpió el ensayo, por lo que es posible que, de haber seguido los 5 años previstos, se hubiese llegado a reducir hasta en un 50% el riesgo de episodios coronarios que figuran como objetivo principal.

Es muy posible que estos estudios estén mostrando efectos beneficiosos de estatinas no sólo como hipolipemiantes, sino también los conocidos efectos pleiotrópicos: antiinflamatorio, antitrombótico y favorecedor de la adecuada función endotelial.

Por otra parte, algunos ensayos previos, y más recientemente el HPS⁹, han demostrado que el beneficio de las estatinas se extiende también a pacientes con niveles bajos de cLDL; es decir, no parece haber límite "hacia abajo" en cuanto a los beneficios de reducir el cLDL, aunque hay estudios en marcha que intentan responder definitivamente a esta cuestión.

La demostración de la reducción de riesgo que supone la administración de estatinas lleva a la consideración de si, al margen de la situación de hipercolesterolemia, las estatinas pueden ser fármacos generalmente recomendables para la prevención de riesgo cardiovascular. Sin embargo, antes de llegar a tal conclusión hay que insistir en tratar correctamente a los pacientes hipercolesterolémicos, que en su mayoría no están adecuadamente controlados.

Antes de considerar un uso más generalizado de las estatinas habría que valorar, a su vez, su indicación en pacientes de alto riesgo, en los que el beneficio de tratar con estatinas sería muy aprovechable, incluso entre pacientes con cifras de cLDL situadas entre 100 y 130 mg/dl. Cabe pensar en los pacientes con enfermedad coronaria, en los diabéticos o en los que suman un riesgo global elevado superior a 20% en los 10 años siguientes.

Tras el estudio ASCOT-LLA también habría que considerar la indicación de estatinas en hiperten-

sos que asocien otros factores de riesgo cardiovascular, donde se ha demostrado claramente el beneficio, indicación que adquiere importancia si se tiene en cuenta que se supone que más del 70% de los hipertensos en España presentan además otros factores de riesgo cardiovascular¹².

Aunque en el estudio ALLHAT¹³ no hubo diferencias respecto al riesgo vascular entre los asignados al tratamiento con pravastatina y los asignados a placebo, hay que tener en cuenta que en este último grupo, al cabo del tiempo de seguimiento, muchos acabaron también tratados con estatinas, con lo que la diferencia de colesterol total y cLDL entre el grupo asignado a tratamiento y el asignado a estatinas fue sólo del 9 y del 17%, respectivamente, lo cual parece explicar que la proporción de episodios coronarios y cerebrovasculares entre los 2 grupos no fuera diferente en este ensayo.

Una información también de importancia que han proporcionado tanto el estudio ASCOT-LLA como el HPS es que los efectos secundarios no han sido significativos respecto al grupo placebo, con lo que se reafirma la seguridad de las estatinas.

Aunque en el estudio PROSPER¹⁴ se detectó una tendencia no significativa al incremento de diagnósticos de cáncer, ni en los estudios previos sobre estatinas a los que antes nos referíamos ni en el ASCOT se apreció repercusión sobre la mortalidad no vascular, y en el ASCOT los cánceres fatales fueron similares en los 2 grupos de tratamiento, y tampoco hubo diferencia en cuanto a elevación de enzimas hepáticas.

Aunque el estudio ASCOT-LLA pone de manifiesto el resultado favorable de la asociación de 10 mg de atorvastatina al tratamiento antihipertensivo, alguno de los objetivos secundarios y terciarios no se vieron favorecidos por dicho tratamiento. Así, resulta curioso que la aparición de diabetes mellitus fue ligeramente superior, aunque sin significación estadística, en el grupo tratado con atorvastatina, lo que contrasta con la reducción en un 30% de comienzo de diabetes que se observó entre los tratados con pravastatina en el estudio WOSCOPS³.

En todo caso, tanto la falta de constatación de un efecto beneficioso en cuanto a la aparición de nuevos casos de diabetes, como en cuanto a insuficiencia cardíaca y daño renal, puede ser debida, según los autores, al escaso número de estos acontecimientos.

Tengamos en cuenta una vez más que el hecho de "cerrar" precozmente el ensayo (debido al resultado significativamente favorable de la atorvastatina sobre el infarto de miocardio total de episodios coronarios y cardiovasculares e ictus fatales o no fatales, con una mejoría aunque no significativa de

la mortalidad total) pudo dificultar la información sobre otros episodios que pueden aparecer en el curso evolutivo de la enfermedad hipertensiva.

Tanto el estudio ASCOT-LLA como otros de los ensayos anteriormente citados plantean algunas cuestiones:

– El efecto beneficioso de las estatinas sobre el riesgo cardiovascular global se hace evidente no sólo de forma general, sino en distintos grupos de pacientes, desde los de bajo riesgo hasta los de alto riesgo cardiovascular.

– El beneficio de la reducción de la colesterolemia se sigue produciendo incluso entre pacientes que presentan concentraciones moderadamente elevadas o incluso deseables de cLDL. No se conoce pues, por ahora, un límite inferior de cLDL por debajo del cual desaparezcan los efectos beneficiosos del tratamiento con estatinas. Estudios en curso podrían darnos respuestas sobre esta cuestión.

– Se plantea también si el beneficio en parte se debe a los efectos pleiotrópicos de las estatinas (acción favorable sobre la función endotelial, acciones antiinflamatorias y antitrombóticas), e incluso si las distintas moléculas pueden contribuir de forma diferente a los resultados favorables que hemos visto.

Sin embargo, lo que parece deducirse por ahora de estos ensayos es que el beneficio que han logrado distintas estatinas se produce siempre en asociación con la reducción de la colesterolemia (reducción que puede ser más o menos intensa en relación con las dosis y con las distintas clases de estatinas utilizadas), y lo que puede plantearse es la conveniencia de ser más exigentes en los objetivos de reducir la concentración de colesterol en hipertensos con riesgo cardiovascular asociado.

No parece exactamente igual el caso de algunos ensayos en los que se evidencia protección cardiovascular con diferentes antihipertensivos. En tales ensayos se demuestra por una parte que la reducción de cifras tensionales es fundamental para la protección de "órganos diana", sea con unos u otros fármacos. Pero, por otra parte, algunos estudios recientes, como el HOPE¹⁵ o el LIFE¹⁶, demuestran la reducción de riesgo en el primero con un inhibidor de la ECA, y en el segundo con un bloqueante de receptores de angiotensina-II, sin que la reducción significativa de cifras tensionales en los grupos tratados con dichos fármacos justifique su efecto de protección cardiovascular.

Quedan, por tanto, muchos aspectos por demostrar en cuanto a la acción de fármacos como los que manejamos y de otros que se anuncian para fechas próximas. Pero lo que sí parece evidente es que con una visión integradora de nuestro paciente

tendremos que aplicarnos cada vez más a reducir no sólo tal o cual factor de riesgo, sino a una protección global del riesgo cardiovascular.

Bibliografía

1. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
2. Randomised trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford J, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al, for The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
5. Post Coronary Bypass Graft Trial Investigators. The effect 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;336:153-62.
6. 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 a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
8. Serruys PW, De Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002;287:3215-22.
9. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals. *Lancet* 2002;360:7-22.
10. Sever P, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al, for the ASCOT. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
11. Sever P, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al, for the ASCOT. Justificación, diseño, métodos y características demográficas basales de los participantes en el estudio ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *Journal of Hypertension* 2001;19:1139-47.
12. Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2003.
13. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin versus Usual Care. *JAMA* 2002;288:2998-3007.
14. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in individuals ancianos con riesgo de enfermedad vascular (PROSPER): un ensayo controlado y aleatorio. *Lancet* 2002;360:1623-30.
15. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
16. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE). *Lancet* 2002;359:995-1003.