

Aplicabilidad en una comunidad (validez externa) de los estudios de prevención primaria de hipercolesterolemia

A. Hervás Angulo, U. Lacosta Ramírez, C. Brugarolas Brufau y J. Díez Espino

Objetivos. El objetivo principal de nuestro estudio es determinar el grado de similitud de los grandes ensayos clínicos de prevención primaria de hipercolesterolemia y nuestra población de pacientes con dislipemia, para valorar su aplicabilidad a la población general y la validez externa de los mismos.

Diseño. Estudio descriptivo retrospectivo.

Emplazamiento. Centro de Salud de Tafalla (Navarra), población de 11.500 habitantes.

Participantes. Todos los pacientes dislipémicos, mayores de 18 años, sin antecedentes de cardiopatía isquémica, del centro de salud.

Resultados. El porcentaje de pacientes de nuestra muestra que cumplen los criterios de inclusión de los grandes estudios varía del 46 al 2,4%. En el estudio AFCAPS/TexCAPS (1998) fue del 46,2%; en el estudio HPS (2002), del 46,1%; en el estudio WOSCOPS (1995), del 10,9%, en el estudio HHS (1987), del 10,6%, y en el estudio LRC-CPPT (1984), del 2,4%.

Conclusiones. Un gran número de nuestros pacientes (97-54%) con dislipemia no serían incluidos en los estudios de hiperlipidemia y prevención primaria. Comprobamos que la validez externa (aplicabilidad a la población general) de estos estudios es cuestionable. La toma de decisiones en la práctica clínica de la prevención primaria en la hipercolesterolemia deberá basarse en la relación riesgo/beneficio de la introducción de un fármaco.

Palabras clave: Hipercolesterolemia. Prevención primaria. Cardiopatía isquémica coronaria.

VALIDITY IN A COMMUNITY (WITH OUTSIDE VERIFICATION) OF PRIMARY PREVENTION STUDIES ON HYPERCHOLESTEROLAEMIA

Objectives. The main objective of this study was to determine the degree of similarity between large primary prevention trials of hypercholesterolemia and our population of patients with dyslipidemia, in order to evaluate the external validity of these studies and their applicability to the general population.

Design. Descriptive retrospective study.

Setting. Tafalla Health Center in Navarra (Northern Spain), serving a population of 11 500 inhabitants.

Participants. All patients older than 18 years assigned to our health center who had dyslipidemia with no antecedents of ischemic heart disease.

Results. The percentage of patients in our sample who satisfied the inclusion criteria used in large clinical trials ranged from 2.4% to 46%, depending on the study:

AFCAPS/TexCAPS 1998, 46.2%; HPS 2002, 46.1%; WOSCOPS 1995, 10.9%; HHS 1987, 10.6%; LRC-CPPT 1984, 2.4%.

Conclusions. Many of our patients (54%-97%) with dyslipidemia would not have been eligible for inclusion in earlier studies of hyperlipidemia and primary prevention. The external validity (applicability to the general population) of these studies is questionable. Decision-making in clinical practice for the primary prevention of hypercholesterolemia should be based on the risk/benefit ratio of pharmacological treatment.

Key words: Hypercholesterolemia. Primary prevention. Coronary heart disease.

English version available at
www.atencionprimaria.com/61.737

A este artículo sigue
un comentario editorial
(pág. 514)

Especialistas en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud de Tafalla. Navarra. España.

Correspondencia:
Adolfo Hervás Angulo.
Paseo Enamorados, 4, 5.º C.
31014 Pamplona (Navarra).
España.
Correo electrónico:
adolhervas@hotmail.com

Trabajo aceptado como
Comunicación Oral en el XXII
Congreso Nacional de la SEMFyC.
Madrid, 20-23 de noviembre de
2002.

Primer puesto en el II Premio de
investigación en atención primaria
de la Sociedad Navarra de
Medicina de Familia y Atención
Primaria (SNavMFAP).

Manuscrito recibido el 21 de
febrero de 2003.
Manuscrito aceptado para su
publicación el 25 de junio de 2003.

Introducción

La dislipemia es un factor de riesgo bien establecido para la enfermedad cardiovascular. La cardiopatía isquémica en España constituyó en el año 1998 la primera causa de muerte en los varones y la tercera en las mujeres¹. Diferentes estudios han demostrado la utilidad del tratamiento de la dislipemia en prevención secundaria de la enfermedad isquémica coronaria.

No obstante, existen dudas sobre la utilidad de la prevención primaria en la población general². El tratamiento de la dislipemia en pacientes sin antecedentes de enfermedad coronaria ha sido objeto de debate, utilizando argumentos fisiopatológicos, epidemiológicos, étnicos y de economía de la salud.

Los ensayos clínicos bien realizados poseen un alto grado de validez interna, pero su validez externa en la población general es cuestionable. Con frecuencia, los criterios de selección de pacientes de los grandes ensayos de hipercolesterolemia y prevención primaria son muy restrictivos respecto a la edad, las cifras de lípidos, el sexo, las enfermedades concomitantes (hipertensión arterial, diabetes mellitus...).

En la actualidad los estudios más importantes de prevención primaria de la cardiopatía isquémica son cinco: el Lipids Research Clinics Coronary Prevention Trial (LRC-CPPT, 1984)³, el Helsinki Heart Study (HHS, 1987)⁴, el West Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS, 1995)⁵, el Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS, 1998)⁶ y el Heart Protection Study (HPS, 2002)⁷. Este último estudio incluye a pacientes con y sin enfermedad coronaria.

Estos estudios han demostrado una reducción del riesgo de primer evento cardiovascular y/o de mortalidad coronaria entre el 19 y el 37%, al comparar la terapia hipolipemiante con placebo. Sin embargo, los criterios de inclusión de los diferentes estudios con frecuencia no se adaptan a la población general, y se circunscriben normalmente a los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, tan sólo en dos de estos estudios (AFCAPS/TexCAPS⁶ y HPS⁷) se incluye a mujeres.

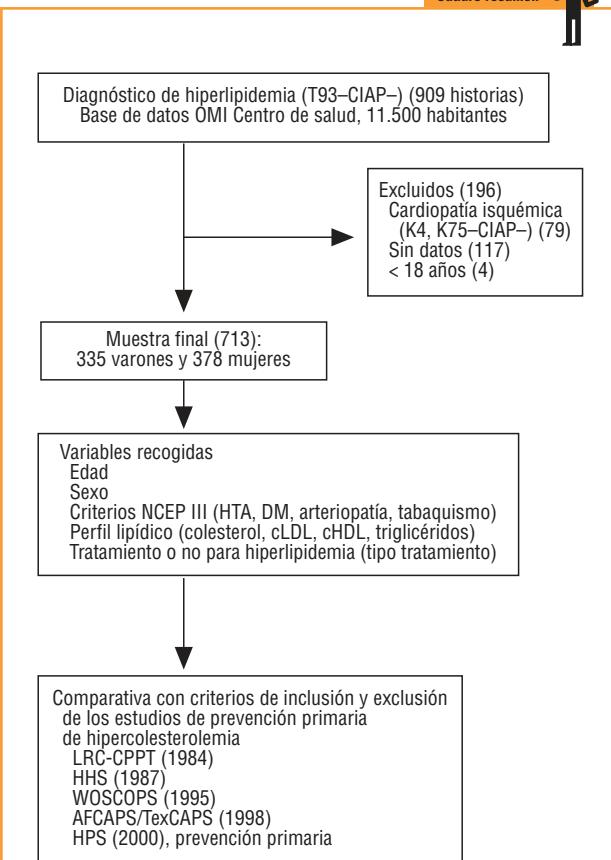
En un estudio reciente⁸, realizado sobre la base poblacional de Framingham⁹, entre el 20 y el 80% de los pacientes no cumplirían los criterios de alguno de los estudios de prevención primaria realizados hasta el momento. Por tanto, la aplicabilidad de los resultados de estos estudios a la práctica clínica real es, en cierta medida, motivo de debate. El objetivo principal de nuestro estudio es determinar el grado de validez externa de los ensayos clínicos anteriormente citados en la población con la que trabajamos, mediante la determinación del grado de similitud de las muestras de los ensayos clínicos y nuestra población de pacientes dislipémicos.

Material y métodos

El estudio se realizó en el ámbito de la zona básica de Tafalla (Navarra), a la que pertenecen aproximadamente unos 11.500 habitantes.

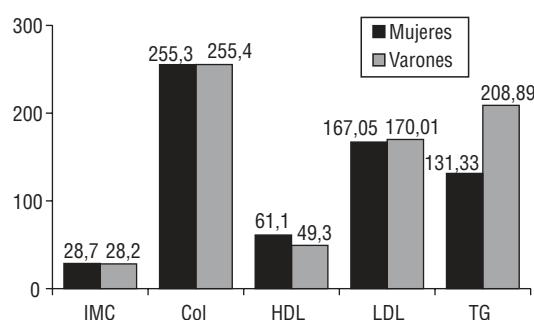
Se escogió a pacientes mayores de 18 años de edad con el diagnóstico de hiperlipidemia (código T93 de CIAP) registrado en la base OMI (historia clínica informatizada), sin antecedentes personales de enfermedad cardiovascular —infarto agudo de miocardio (K74 de CIAP), angina (K75 de CIAP)—, susceptibles por tanto de prevención primaria. Se utilizó la historia clínica «formato papel» cuando fue necesario. Los criterios de exclusión fueron dos: haber cursado algún evento cardiovascular (IAM, angina) antes del diagnóstico de dislipemia, y falta de disponibilidad de los datos del perfil lipídico antes del inicio del tratamiento.

Material y métodos
Cuadro resumen



Esquema general del estudio

Estudio descriptivo retrospectivo para valorar la aplicabilidad de los grandes ensayos de prevención primaria de hipercolesterolemia en una base poblacional.



*Se indican los valores medios de cada grupo
 IMC: índice de masa corporal (kg/m^2)
 Col: colesterol total (mg/dl)
 cHDL: colesterol HDL (mg/dl)
 cLDL: colesterol LDL (mg/dl)
 TG: triglicéridos (mg/dl)

FIGURA 1

TABLA 1 Criterios NCEP-ATP III

Hipertensión arterial (presión arterial $\geq 140/\geq 90 \text{ mmHg}$ o tratamiento antihipertensivo)
Diabetes mellitus
Vasculopatía
Aneurisma de aorta
Claudicación intermitente
Arteriopatía periférica
Enfermedad de la arteria carótida sintomática
Tabaquismo

TABLA 2 Criterios de inclusión de los estudios de prevención primaria

Molécula	LRC-CPPT (1984)	HHS (1987)	WOSCOPS (1995)	AFCAPS/TexCAPS (1998)	HPS (2002)
Perfil lipídico (mg/dl) y otros factores	Colesterol total 265 cLDL 190 TG 300	Gemfibrozilo	Pravastatina	Lovastatina	Simvastatina
Sexo	Varones	Varones	Varones	Varones y mujeres	Varones y mujeres
Edad (años)	35-39	40-55	45-64	45-73 y 55-73	40-80

cHDL: colesterol de las HDL; cLDL: colesterol LDL; TG: triglicéridos; IA: índice aterotrombótico; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial.

Se recogieron diferentes datos: sociodemográficos (edad, sexo, año de nacimiento, año de diagnóstico de hiperlipemia), clínicos (cifras de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos), peso, talla, índice de masa corporal (IMC) en kg/m^2 , tratamiento farmacológico o no para el colesterol y tipo de fármaco (simvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina, fluvastatina, fibratos y otros).

Utilizamos los factores de riesgo según los criterios de la NCEP III¹⁰ (tabla 1), por ser los que en este momento se consideran más importantes con respecto a la toma de decisiones clínicas.

En los casos en los que se administraba medicación para el control del colesterol, la cifra de los parámetros registrada al inicio del tratamiento fue la primera determinación que constara en la historia previa; para los pacientes que no estaban tomando tratamiento farmacológico se registró la última determinación en los 6 meses previos.

La base de datos creada se comparó con los criterios de inclusión empleados en los estudios realizados en prevención primaria de enfermedad isquémica coronaria descritos en la bibliografía hasta el momento: LRC-CPPT (1984)³, HHS (1987)⁴, WOSCOPS (1995)⁵, AFCAPS/TexCAPS (1998)⁶, HPS (2002)⁷, tal como se detalla en la tabla 2.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS.10.

Resultados

Se revisaron 909 historias, de las que se aceptaron 713. De las 196 excluidas, 79 lo fueron por tener registrado algún evento cardiovascular, 117 por no disponer de datos sobre las cifras de colesterol antes del inicio del tratamiento y 4 historias correspondían a pacientes menores de 18 años. De las 713 incluidas, 335 eran varones (47%), y 378 (53%) mujeres, con una edad media \pm desviación estándar de 61 años \pm 13,7.

El valor medio de colesterol total fue de $255,04 \pm 37,4$ mg/dl, sin diferencias entre ambos sexos (fig. 1). La media del cHDL fue de $55,7 \pm 16,2$ mg/dl, que fue mayor en las mujeres ($61,1 \pm 16$ mg/dl). Destaca que un 60,4% de la

**TABLA
3****Características de la población estudiada con respecto a la población del estudio de Framingham y a los estudios de prevención primaria**

Características	Varones						Mujeres				
	FHS	Tafalla	LRC-CPPT	HHS	WOSCOPS	AFCAPS/ TexCAPS	HPS*	FHS	Tafalla	AFCAPS/ TexCAPS	HPS*
Edad media (rango)	48 (30-74)	57 (26-90)	47 (35-59)	47 (40-55)	55 (45-64)	58 (45-73)	55 (40-80)	49 (30-74)	65 (27-92)	58 (55-73)	55 (40-80)
Colesterol (mg/dl)	213 ± 40	255 ± 41	279 ± 35	289 ± 32	272 ± 23	221 ± 21	227 ± 38	218 ± 45	255 ± 34	222 ± 21	227 ± 38
HDL (mg/dl)	45 ± 12	49 ± 14	45 ± 10	47 ± 11	44 ± 10	36 ± 5	41 ± 13	58 ± 16	61 ± 16	40 ± 5	41 ± 13
Fumadores (%)	40,5	38,8	Excluidos	36,2	44,0	12,4	3,6	37,6	11,1	12,4	3,6
Diabetes mellitus (%)	5,2	11,3	Excluidos	2,6	1,0	3,6	13,1	3,9	11,9	3,6	13,1
Hipertensión arterial (%) ^a	35,8	40,0 ^d	Excluidos	14,0 ^b	15,7 ^c	21,9	10,4	29,8	52,5 ^d	21,9	10,4

Tabla basada en el artículo de Lloyd-Jones et al⁸.^aSe exponen los datos no separados por sexos. Se trata de un estudio combinado de prevención primaria y secundaria.FSH: Framingham Heart Study⁹; LRC-CPPT: Lipids Research Clinics Coronary Prevention Trial³; HHS: Helsinki Heart Study⁴; WOSCOPS: West Scotland Coronary Prevention Study⁵; AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study⁶; HPS: Heart Protection Study⁷.^bHTA ≥ 140/≥ 90 mmHg. ^cHTA > 170 o diastólica > 105 mmHg o en tratamiento. ^dHTA ≥ 140/≥ 90 mmHg o en tratamiento.**TABLA
4**

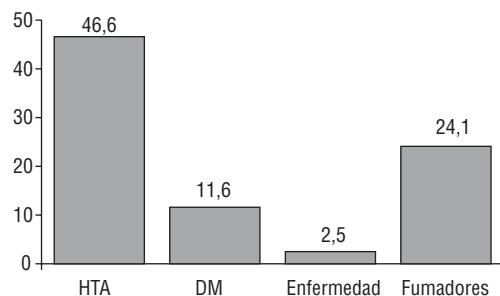
LRC-CPPT 1984	HHS (1987)	WOSCOPS (1995)	AFCAPS/TexCAPS (1998)	HPS (2002)
Colestiramina	Gemfibrozilo	Pravastatina	Lovastatina	Simvastatina
2,4%	4,0%	10,6%	46,2%	46,1%

muestra tenía un cHDL mayor de 50 mg/dl. La media de cLDL fue 168,4 ± 35,1 mg/dl, sin diferencias entre sexos. Se encontraron diferencias en el valor medio de los triglicéridos, que era mayor en los varones (208,9 ± 177,2 mg/dl) que en las mujeres (131,33 ± 72 mg/dl). El 38,8% de los pacientes con el diagnóstico de hiperlipemia seguían un tratamiento hipolipemiante. El fármaco

más utilizado fue atorvastatina (27,4%), seguido de simvastatina (22,4%) y lovastatina (20,2%).

El 46,6% de los pacientes estudiados tenían hipertensión arterial (≥ 140/≥ 90 mmHg) o estaban en tratamiento antihipertensivo (fig. 2), y el 52,2% de esta muestra eran mujeres. La diabetes mellitus (DM) se encontró en un 11,6% de la muestra. La enfermedad vascular estaba presente en un 2,5% de las historias revisadas. El porcentaje de fumadores fue del 24,1%, el 7,2% de los pacientes eran ex fumadores y un 51,2% no fumaban ni lo habían hecho nunca; el resto se corresponde con datos no registrados. Un 72,5% de los pacientes eran obesos, con un IMC medio de 28,5 ± 4,3 kg/m². Las características de la muestra se compararon con las de la población del estudio de Framingham⁹ y las de los estudios de prevención primaria que se han realizado hasta la fecha (tabla 3). Resaltamos el porcentaje de varones hipertensos de la muestra estudiada (40,0%) con respecto al resto y el de la DM (11,3%); también el valor medio del cHDL era mayor. Con respecto a las mujeres, cabe señalar que nuestra muestra tiene una edad media superior (65 años), un colesterol total (255 ± 34 mg/dl) y un cHDL mayores (61 ± 16 mg/dl), así como el porcentaje de DM (11,9%) y HTA (52,5%).

El porcentaje de nuestra muestra, que cumple los criterios de inclusión en los estudios de prevención primaria, se recoge en la tabla 4. El mayor grado de inclusión corresponde al estudio AFCAPS/TexCAPS⁶ (46,2%), seguido del HPS⁷ (46,1%), el WOSCOPS⁵ (10,9%) y el HHS⁴ (10,6%); el menor porcentaje de concordancia es el del estudio LRC-CPPT³, con un 2,4% de la población.



HTA: hipertensión arterial (140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo)
DM: diabetes mellitus

**FIGURA
2**

Discusión

Los criterios de selección de los diferentes estudios de prevención primaria de hipercolesterolemia realizados hasta la



Lo conocido sobre el tema

- La cardiopatía isquémica en España, en el año 1998, constituyó la primera causa de muerte en los varones y la tercera en las mujeres.
- Los ensayos de prevención primaria que actúan sobre la dislipemia han demostrado una reducción del riesgo de primer evento cardiovascular y/o de mortalidad coronaria.
- Los criterios de inclusión de los diferentes estudios se circunscriben normalmente a los pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Los ensayos clínicos bien realizados poseen un alto grado de validez interna, pero su validez externa en la población general es cuestionable.

Qué aporta este estudio

- Un elevado número de los pacientes de nuestra muestra (54-97%) con dislipemia no serían incluidos en los grandes estudios de hiperlipidemia.
- El grado de validez externa de los grandes estudios de prevención primaria e hipercolesterolemia es bajo si lo comparamos con los resultados recogidos en nuestra muestra.
- La indicación de la terapia farmacológica hipolipemiante en la actualidad debe realizarse individualizando cada caso según su riesgo cardiovascular, y nunca bajo la exclusiva perspectiva de las cifras de colesterol.

fecha no se ajustan a la realidad diaria de los pacientes que acuden a las consultas de los centros de salud. Es decir, la validez interna (grado en que los resultados de un estudio se aproximan a la «verdad» en la población estudiada) está bien establecida; sin embargo, la validez externa (o grado en que los resultados de un estudio son generalizables a otros individuos) está más cuestionada.

En nuestro caso, los estudios que con sus criterios de inclusión se aproximan más a las características de nuestra población dislipémica son el AFCAPS/TexCAPS⁶ y el HPS⁷, con un 46% de concordancia. En los otros estudios, WOSCOPS⁵, HHS⁴ o LRC-CCPT³, el grado de concordancia está tan sólo entre el 10 y el 2%. Esto es similar a lo recogido por Lloyd-Jones et al⁸ —que utilizan como base poblacional el estudio de Framingham⁹—, en el cual el 40% de los varones y el 80% de las mujeres con dislipemias no han sido adecuadamente evaluados en los grandes estudios de hiperlipidemia.

Se hace necesario recordar que en los grandes estudios de prevención primaria e hiperlipidemia, los sujetos que se incluyen para el análisis son generalmente personas que, sin haber sufrido un evento cardiovascular, tienen alto riesgo de padecerlo. Es decir, se selecciona más frecuentemente a sujetos varones y en edad media de la vida (normalmente entre 45 y 65 años) con algún factor de riesgo cardiovascular asociado (tabaquismo, hipertensión arterial leve-moderada, diabetes mellitus bien controlada, etc.). Sin embargo, en nuestra muestra, el porcentaje de mujeres dislipémicas es aproximadamente el 50% del total de pacientes con este factor de riesgo cardiovascular. De los grandes estudios de prevención primaria tan sólo en el AFCAPS-TexCAPS⁶ y en el HPS⁷ se incluye como sujetos de estudio a las mujeres y, a pesar de ello, el grado de similitud con nuestra muestra tan sólo se aproxima al 45%. También encontramos en nuestros pacientes con alteraciones en el perfil lipídico que la edad media es elevada. En los estudios de prevención primaria, la edad de los pacientes seleccionados, salvo excepciones (AFCAPS-TexCAPS⁶ o HPS⁷), no suele pasar de los 70 años. El envejecimiento progresivo de la población, así como el aumento de la calidad de vida en estos grupos de «tercera y cuarta edad», hace que el porcentaje de ancianos con hipercolesterolemia sea cada vez mayor. Los diferentes laboratorios farmacéuticos se están afanando en realizar estudios de prevención primaria y secundaria en pacientes con edades cada vez más avanzadas; un ejemplo es el PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly Risk (PROSPER)¹¹, comenzado en 1999, en el que se selecciona a pacientes exclusivamente de 70 a 82 años con un seguimiento de 3,5 años.

Por tanto, en función de estos resultados podemos decir que no se incluye a muchos de nuestros pacientes dislipémicos en los grandes estudios de prevención primaria e hiperlipidemia. Con los resultados de nuestra muestra, el porcentaje de pacientes no estudiados sería del 54 al 97%. Otro factor a tener en cuenta para valorar la validez externa de los estudios es el cumplimiento terapéutico, con un compromiso y un control superior, al menos en principio, en los ensayos clínicos. Se habla de que la tasa de los pacientes dislipémicos crónicos que no cumplen el tratamiento ronda el 50-60%^{12,13}.

Si a todo esto añadimos que estos grandes estudios están realizados en una población diferente de la nuestra, con otras dietas e incidencias de cardiopatía isquémica mayores que las de nuestro entorno, es necesario, por tanto, valorar la aplicabilidad en nuestra población y el riesgo/beneficio de la introducción de estatinas frente a otras medidas (higienicodietéticas, etc.) en el tratamiento de la prevención primaria de la hipercolesterolemia¹⁴.

Conclusiones

El grado de validez externa de los grandes estudios de prevención primaria e hipercolesterolemia es bajo si lo com-

paramos con los resultados recogidos en nuestra muestra, ya que un gran número de nuestros pacientes (54-97%) con dislipemia no serían incluidos en los estudios. En nuestra opinión, en la prevención primaria de enfermedad coronaria, la indicación de la terapia farmacológica hipolipemiante en la actualidad debe realizarse individualizando cada caso según su riesgo cardiovascular, y nunca bajo la exclusiva perspectiva de las cifras de colesterol.

Bibliografía

1. Llacer A, Fernández Cuenca R, Martínez Aragón MV. Mortalidad en España en 1998. Evolución en la década 1989-1998 (I). Principales causas de muerte y de años potenciales de vida perdidos. Boletín Epidemiológico Semanal 2001;9:242-8.
2. Primary prevention of Coronary Heart Disease. Where do we go from here? [editorial]. Arch Intern Med 2001;161:922-4.
3. Lipids Research Clinics Program. The Lipids Research Clinics Coronary Prevention Trial results (I). Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251:351-64.
4. Frick MH, Elo O, et al. Helsinki Heart Study: Primary Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-Aged Men with Dislipidemia. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
5. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. for the West Scotland Coronary Prevention Study. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hipercholesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. 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.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
8. Lloyd-Jones D, O'Donnell J, D'Agostino R, Massaro J, Silbershatz H, Peter WF, et al. Applicability of cholesterol-lowering primary prevention trials to a general population. Arch Intern Med 2001;161:949-54.
9. Dawberg TR. Estudio Framingham. The Framingham Study. The Epidemiology of Arteriosclerotic Disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The 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). JAMA 2001;285:2486-97.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, et al. The Design of a Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PROSPER Study Group. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Am J Cardiol 1999;84:1192-7.
12. Piñeiro F, Gil VF, Pastor R, Donis M, Torres MT, Merino J. Factores implicados en el incumplimiento del tratamiento farmacológico de las dislipemias. Aten Primaria 1998;21:425-30.
13. García Navarro MD, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Carratalça Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control, en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. Med Clin (Barc) 2001;116(Supl 2):141-6.
14. Capella D, Bosch M. Estatinas ¿beneficio o riesgo? Med Clin (Barc) 2002;118:335-6.

COMENTARIO EDITORIAL

Validez externa de los estudios de prevención primaria de hipercolesterolemia

C. Brotons

EAP Sardenya. Servei Català de la Salut. Barcelona. España.

Una de las limitaciones de los ensayos clínicos es la extrapolación de sus resultados a una población diferente de la del estudio propiamente dicho en dos aspectos: *a)* cuando los criterios de inclusión y exclusión son tan estrictos que un número no despreciable de pacientes en la práctica clínica diaria no hubieran podido ser seleccionados, por un motivo u otro, en el ensayo clínico, y *b)* la extrapolación de los resultados en una población perteneciente a una comunidad con características epidemiológicas diferentes. El caso de los ensayos clínicos de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular mediante tratamiento hipolipemiante es un ejemplo muy debatido en la bibliografía médica acerca de los problemas en la extrapolación de estos resultados a otras comunidades.

Un primer problema en la validez externa en estos ensayos clínicos ha sido el sesgo de la edad y el sexo. Tras analizar los ensayos clínicos publicados en prevención primaria en la última década, encontramos 4 estudios significativos (tabla 1). El número total de pacientes aleatorizados en estos 4 ensayos fue de 14.557, y fueron los estudios WOSCOPS¹ y AFCAPS² los que contribuyeron con un mayor número de pacientes, con una edad media de 56,9 años.

Puntos clave

- Los ensayos realizados en prevención primaria se han hecho mayoritariamente en varones de hasta 79 años de edad y raza blanca.
- Para un mismo valor de colesterol total, el riesgo de mortalidad coronaria puede ser hasta 5 veces mayor en el norte de Europa que en los países del Mediterráneo.
- Los nuevos estudios con hipolipemiantes tienen un enfoque diferente, ya que el tratamiento no se basa en los valores de colesterol, sino en el grado de riesgo.
- Así como en prevención secundaria la nueva evidencia apunta a que todos los pacientes se podrían beneficiar de las estatinas, en prevención primaria no está claro que todos los pacientes de alto riesgo, independientemente de sus cifras de colesterol, se beneficien del tratamiento hipolipemiante.

Los estudios WOSCOPS y KAPS³ reclutaron sólo a varones; en el estudio AFCAPS un 85% eran varones, y el estudio ACAPS⁴ fue el que tuvo una mayor representación de mujeres (un 48%).

Globalmente, de los 14.557 participantes, 13.129 eran varones (90%). Los estudios WOSCOPS y AFCAPS fueron los únicos que obtuvieron resultados significativos (el segundo estudio incluyó a pacientes hasta los 73 años de edad). La información sobre la etnia sólo la proporcionaron los estudios ACAPS y AFCAPS; ambos se realizaron en Estados Unidos, y el 92 y el 89% de las poblaciones, respectivamente, eran de raza blanca. Por tanto, los ensayos realizados en prevención primaria se han llevado a cabo mayoritariamente en varones de raza blanca, lo cual hace difícil, hoy por hoy, extrapoluar sus resultados a poblaciones de ancianos, mujeres y de otras razas diferentes a la blanca. Un metaanálisis de los estudios de prevención primaria con estatinas confirmó la falta de beneficio en la mortalidad

dad total, seguramente debido a que la reducción en la enfermedad coronaria era demasiado pequeña como para que influyese en la mortalidad total.

El estudio WOSCOPS fue el primero en encontrar beneficios netos con una estatina en prevención primaria. El estudio AFCAPS confirmó esos beneficios incluso extendiéndolos a individuos de más bajo riesgo (colesterol medio de 5,7 mmol/l). El número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un infarto de miocardio en el primer ensayo resultó ser de 42 y en el segundo, de 50. Mediante una simulación de la aplicación de los resultados del estudio WOSCOPS en nuestro medio, se estimó que, si el ensayo se hubiera realizado en España y suponiendo la misma reducción del riesgo relativo (RRR) (31%), se obtendría un NNT de 161, por tanto, 4 veces superior en nuestro medio, probablemente debido a que el riesgo basal de nuestra población es muy inferior al de Escocia, donde se realizó este ensayo⁵. Además, diversos estudios de cohortes, como el estudio de los 7 Países, demostraron que para un mismo valor de colesterol el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria variaba entre los diferentes países⁶. Concretamente, para valores de colesterol de 5,2 mmol/l, el riesgo de mortalidad coronaria era 5 veces mayor en el norte de Europa que en los países del Mediterráneo (el 15 frente al 3%). De ahí vino la denominada «paradoja francesa» (probablemente aplicable a España), que viene a indicar que con un perfil de riesgo igualmente desfavorable (p. ej., unos valores medios de colesterol total de 6,1 mmol/l para varones y 6,5 mmol/l para mujeres en Francia, entre los años 1985 y 1990, y prácticamente igual en el Reino Unido), las tasas de enfermedad isquémica del corazón en Francia eran alrededor de un 25% respecto a las del Reino Unido.

Los estudios más recientes con hipolipemiantes⁷⁻⁸ se han realizado en población de alto riesgo, donde se incluía a pacientes con una enfermedad cardiovascular previa o con otros factores de riesgo pero sin enfermedad previa. Estos dos estudios representan un nuevo enfoque en el diseño de estudios de intervención con hipolipemiantes, ya que el tratamiento no se basa en los valores de colesterol, sino en el grado de riesgo. El estudio HPS⁷ se realizó en el Reino Unido y participaron más de 20.000 personas, por lo que

TABLA 1 Características de los ensayos clínicos en prevención primaria con estatinas

Nombre y año	Pacientes	Seguimiento (meses)	Edad media (intervalos)	Varones (%)	Reducción de LDL (%)	Resultados significativos	Etnias
ACAPS, 1994	910	34	62 (40-79)	52	28	No	92% blancos
WOSCOPS, 1995	6.595	57	55,3 (45-64)	100	26	Reducción de infarto de miocardio y muerte	No se comenta
KAPS, 1995	447	36	57 (44-65)	100	27	No	No se comenta
AFCAPS, 1998	6.605	62	58 (45-73)	85	25	Reducción de infarto de miocardio	89% blancos 3% negros 7% hispanos

se pudo hacer análisis de subgrupos para diferentes categorías; incluyó la edad, el sexo, los valores de colesterol total y la enfermedad coronaria previa. Aunque los beneficios fueron muy espectaculares, y prácticamente para todos los subgrupos de pacientes, el análisis de la aplicación de los resultados en la práctica clínica resulta más complejo que en los ensayos clínicos «puros» de prevención primaria antes comentados. A modo de ejemplo, cuando se comparan los pacientes sin enfermedad coronaria previa entre los asignados a simvastatina y placebo, no sabemos cuántos pacientes con alguna enfermedad vascular no coronaria estaban incluidos y en qué proporción en cada uno de los grupos, o cuando se compara el subgrupo de mujeres, o de individuos mayores de 70 años, qué proporción de pacientes tenían una enfermedad coronaria previa. Es previsible que esos subgrupos incluyeran a pacientes con una enfermedad vascular previa, ya que el 41% del total de la población de estudio había tenido un infarto de miocardio previo, y el 24% tenía historia de otro tipo de enfermedad coronaria. Del 35% restante que no tenía historia de enfermedad coronaria, el 25% tenía historia de enfermedad cerebrovascular y el 38%, historia de enfermedad vascular periférica. Por tanto, alrededor del 87% de la población de estudio padecía una (o más de una) enfermedad cardiovascular, por lo que se puede considerar un estudio de prevención secundaria. En función de los resultados del estudio HPS, muy probablemente todos los pacientes que han padecido un episodio cardiovascular se beneficiarían del tratamiento con una estatina, independientemente de los valores de colesterol.

El estudio ASCOT⁸ se realizó en el Reino Unido y los países nórdicos, en pacientes hipertensos de alto riesgo sin enfermedad coronaria previa, por lo que podría considerarse un estudio de prevención primaria de la enfermedad coronaria (que no de enfermedad cardiovascular, ya que casi un 20% de los pacientes tanto del grupo asignado a atorvastatina como del grupo asignado a placebo tenían como antecedente alguna otra enfermedad cardiovascular).

En este ensayo los valores de colesterol debían ser inferiores a 6,5 mmol/l (alrededor de 260 mg/dl), y la media de ambos grupos, de 5,5 mmol/l (alrededor de 220 mg/dl), ligeramente inferior al estudio AFCAPS antes comentado. El estudio ASCOT demostró una reducción significativa de un 36% en el resultado combinado de muerte e infarto

de miocardio después de 3,3 años de seguimiento en una población de edad comprendida entre 40 y 79 años. Sin embargo, llama la atención que no se observaron diferencias significativas en algunos de los subgrupos analizados, como en las mujeres, los diabéticos o los pacientes con enfermedad vascular previa.

En definitiva, algunas de las cuestiones que se planteaban en los estudios ya clásicos de prevención primaria, como el beneficio en las mujeres o en los mayores de 75 años de edad, siguen sin estar resueltas. Tampoco está resuelto el tema del beneficio esperado si se hubieran realizado estos ensayos en poblaciones de más bajo riesgo, como las del área mediterránea.

Bibliografía

1. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90:1679-87.
2. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lormier AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
3. Salonen R, Nyssonen K, Porkkala E, Rummakainen J, Belder R, Park J, et al. A population based primary prevention trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-64.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol level. *JAMA* 1998;279:1615-22.
5. Brotons Cuixart C. Implicaciones en la práctica clínica de los megaestudios sobre prevención primaria con estatinas. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:295-9.
6. Kromhout D. On the waves of the Seven Countries Study. A public health perspective on cholesterol. *Eur Heart J* 1999;20:796-802.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
8. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. 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 Outcome Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.