

## Heart Protection Study: nuevos paradigmas en el tratamiento del riesgo cardiovascular

J. Mateos

Departamento médico. Merck Sharp & Dohme. Madrid.

---

La década de los noventa pasará a la historia de la medicina preventiva cardiovascular, como la “década de las estatinas”, gracias a la repercusión clínica y sociosanitaria de los “megaensayos” con estatinas. Las incontrovertibles evidencias aportadas por estos estudios se iniciaron en el año 1994 con el estudio 4S y han continuado hasta la publicación de los estudios LIPID y AFCAPS en 1998.

El inicio del siglo XXI nos ha desvelado que quedaban aún importantes cuestiones por resolver, pese a la ingente información proveniente de los grandes estudios con estatinas, tanto en prevención primaria como secundaria de la enfermedad cardiovascular. Estas preguntas sin respuesta necesitaban un abordaje específico y prospectivo utilizando la metodología del ensayo clínico aleatorio. El Heart Protection Study (HPS) ha incidido en estas preguntas y sus resultados se han presentado el pasado mes de noviembre en el congreso de la Asociación Americana de Cardiología (AHA).

El HPS se planteó la resolución de algunas importantes cuestiones pendientes en el tratamiento terapéutico de los pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Es el caso del beneficio del tratamiento hipolipemiante en poblaciones muy relevantes en la práctica clínica diaria, pero escasamente representadas en los grandes ensayos clínicos previos, como es el caso de los pacientes ancianos, las mujeres, los pacientes con enfermedad cerebrovascular y los pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria previa.

Además de estas preguntas concretas, quedaban en el aire cuestiones conceptuales de similar o mayor importancia y que podrían ayudar a una mejor comprensión de la enfermedad aterosclerótica y su abordaje terapéutico. Éste es el caso del posible beneficio del tratamiento hipolipemiante en pacientes de alto riesgo cardiovascular, pero con valores de cLDL considerados normales.

Por otra parte, las recientes recomendaciones emitidas por el ATP-III han supuesto, al menos en parte, una ruptura en la difusa línea divisoria en-

tre la “prevención primaria” y la “prevención secundaria”, estableciendo una medidas terapéuticas igualmente intensivas, tanto en los pacientes coronarios como en los no coronarios, pero con “equivalentes de riesgo coronario”, es decir, en pacientes con enfermedad aterosclerótica no coronaria, pacientes diabéticos y sujetos con 2 o más factores de riesgo y un riesgo estimado a 10 años superior al 20%. Esta “revolución” conceptual, firmemente sustentada desde un punto de vista teórico y fisiopatológico, carecía del soporte experimental aportado por un ensayo clínico que demostrase que el beneficio clínico obtenido con el tratamiento intensivo del colesterol es similar, o equiparable, entre los distintos grupos de pacientes de alto riesgo cardiovascular contemplados en el ATP-III (p. ej., en pacientes coronarios y en diabéticos sin enfermedad coronaria).

Finalmente, los sucesos acaecidos el pasado verano y que culminaron con la retirada de la cerivastatina desvelaron algunas diferencias en el perfil de seguridad de las estatinas y reforzaron la importancia de contar con datos específicos sobre la seguridad a largo plazo y en miles de pacientes de cada estatina en particular.

El Heart Protection Study (HPS) es un gran ensayo clínico aleatorio, prospectivo, con diseño factorial 2x2 y controlado con placebo, cuyo objetivo fue evaluar (en términos de reducción de mortalidad total y mortalidad por causas específicas) el efecto del tratamiento durante más de 5 años con simvastatina, 40 mg, y con un cóctel de vitaminas antioxidantes (vitamina E, vitamina C y betacaroteno), en un total de 20.536 pacientes de alto riesgo cardiovascular, entre 40 y 80 años de edad. Los pacientes incluidos debían presentar enfermedad aterosclerótica oclusiva (coronaria y/o cerebrovascular y/o vascular periférica) o diabetes (con y sin enfermedad vascular), pero sin una clara indicación o contraindicación para el tratamiento con estatinas o antioxidantes. Además, el gran tamaño

muestral permitió evaluar el efecto del tratamiento en amplios e interesantes grupos de pacientes: 6.000 pacientes diabéticos, 5.000 mujeres, 5.800 sujetos mayores de 70 años y 6.700 sujetos con valores de cLDL inferiores a 115 mg/dl, entre otros.

Los resultados preliminares del HPS, presentados en el congreso de la AHA, demostraron un efecto totalmente nulo del tratamiento con vitaminas antioxidantes sobre todos y cada uno de los parámetros clínicos analizados. Sin embargo, el HPS demostró un beneficio evidente y significativo del tratamiento con simvastatina, 40 mg: los parámetros primarios de eficacia (mortalidad total y mortalidad por enfermedad coronaria) se redujeron de forma significativa. De igual modo, también se redujeron significativamente, entre otros, el riesgo de ictus y el de episodios vasculares importantes (aproximadamente un 25%). En el HPS se permitió un tratamiento adicional con estatinas (sin exceder la dosis de 40 mg de simvastatina o equivalente) en aquellos casos en los que el médico así lo consideraba oportuno (por un cambio en la situación clínica del paciente o según las evidencias que iban surgiendo sobre el beneficio clínico de las estatinas), de forma que un 18% (como promedio) de los pacientes asignados a placebo, en realidad recibieron terapia con estatina, por el contrario, un 15% de los pacientes asignados a simvastatina, en la práctica no tomaron tratamiento activo. Teniendo en cuenta estos hechos, los investigadores del estudio estiman que el tratamiento con simvastatina reducía el riesgo de episodios vasculares en aproximadamente un tercio.

Además, los análisis preespecificados, realizados en grupos concretos de pacientes, demostraron un similar beneficio del tratamiento, tanto en los pacientes mayores de 75 años como en los pacientes más jóvenes. También el beneficio fue comparable entre varones y mujeres (a pesar del menor riesgo vascular absoluto en las mujeres frente a los varones). Asimismo, el beneficio del tratamiento con simvastatina fue comparable entre los pacientes diabéticos sin enfermedad coronaria y en aquellos

con enfermedad coronaria previa. Además, la reducción del riesgo cardiovascular observada con la estatina fue independiente de los valores basales de colesterol, es decir, similar tanto en sujetos con colesterol elevado como en aquellos con valores normales de colesterol. Resultó remarcable la consistencia de las reducciones del riesgo cardiovascular observadas en cada uno de los grupos de pacientes y territorios vasculares analizados. Asimismo, los investigadores del estudio observaron que los beneficios se fueron incrementando a lo largo del período de estudio.

Finalmente, el HPS aporta nuevas evidencias sobre la seguridad a largo plazo del tratamiento con simvastatina, no presentando diferencias significativas ni en la incidencia de elevación de transaminasas (0,8 frente a 0,6% con placebo) ni en la elevación de la CPK (0,09 frente a 0,05%) frente a placebo.

En definitiva, el estudio HPS ha demostrado el beneficio y la seguridad a largo plazo del tratamiento hipolipemiente con simvastatina, 40 mg, en una amplia muestra de pacientes con riesgo cardiovascular elevado, población que, además, encaja en la categoría del ATP-III (pacientes coronarios, pacientes con otras formas de enfermedad aterosclerótica y pacientes con diabetes) en la que se requiere una intervención terapéutica hipolipemiente más intensiva. De forma especialmente novedosa, el beneficio clínico observado fue independiente de la edad o el sexo de los pacientes, la presencia o ausencia de enfermedad coronaria previa, así como de los valores basales de colesterol, lo cual demuestra que, incluso en pacientes con cifras basales de cLDL inferiores a 100 mg/dl (2,59 mmol/l), el beneficio clínico era similar al de los pacientes con concentraciones más elevadas. Tal y como concluyó en sus comentarios al estudio el Profesor Yusuf, quizá ya no sea necesario determinar los valores de colesterol en los pacientes de alto riesgo: el posible beneficio del tratamiento será igualmente efectivo, de forma independiente de los valores iniciales de colesterol.