

ASCOT-LLA: ¿estatinas en la hipertensión?

J.A. Arnaiz y X. Carné

Servicio de Farmacología Clínica-UASP. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Cuando en 1994 se publicaron en *The Lancet* los resultados del estudio 4S¹, muchos médicos y profesionales interesados en la terapéutica farmacológica recibieron con alegría la prueba de que un medicamento hipolipemiente de una de las familias más prometedoras, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa o “estatinas”, mostraba por primera vez un efecto beneficioso sobre la supervivencia de los pacientes con cardiopatía isquémica e hipercolesterolemia. Durante el año siguiente la simvastatina duplicó su cuota del mercado de hipolipemiantes en Estados Unidos². La publicación del ensayo WOSCOPS³ a finales de 1995 confirmó el efecto beneficioso sobre la mortalidad cardiovascular de la pravastatina, otra de las estatinas que competía en el mercado, en pacientes con hipercolesterolemia que no habían tenido un infarto de miocardio. En 1996 el estudio CARE⁴ y, en 1998, el estudio LIPID⁵ mostraron que la pravastatina reduce el riesgo de muerte, reinfarto e ictus en pacientes con cardiopatía isquémica con niveles normales de colesterol. Las enseñanzas derivadas de los resultados de estos estudios provocaron un cambio en las recomendaciones internacionales de tratamiento de la hipercolesterolemia y de la cardiopatía isquémica^{6,7} y en los hábitos de prescripción de los hipolipemiantes. Además, los estudios contribuyeron a conocer mejor y a cuantificar el efecto de los distintos factores de riesgo cardiovascular. Los conceptos relativamente simplistas de prevención primaria o secundaria del infarto de miocardio dieron paso a intentos, con mayor complejidad metodológica, de estratificar a la población según su riesgo. Estas clasificaciones se han utilizado a efectos de recomendar o no el tratamiento de los pacientes individuales, para definir los objetivos de reducción del colesterol total y de la

fracción LDL y, también, en el diseño de nuevos ensayos clínicos.

En los últimos años, la incorporación de las recomendaciones de los expertos a la práctica general se ha ido extendiendo, y el aumento de consumo de estatinas ha sido imparable. Sus ventas se han incrementado exponencialmente en todo el mundo –se calcula que en 2001 se elevaron a 16.000 millones de dólares⁸– y han relegado al resto de hipolipemiantes, con excepción de los fibratos en la hipertrigliceridemia, a segunda línea. Los prescriptores han asumido un efecto de clase para las estatinas en cuanto a su eficacia, pero también a su seguridad. Si exceptuamos el desgraciado episodio de la cerivastatina, cuya toxicidad provocó decenas de muertes antes de ser retirada del mercado⁸, las estatinas se consideran fármacos seguros. La revisión de los datos de los megaensayos descritos anteriormente confirma que su uso no se asocia a un incremento de mortalidad por causas no cardiovasculares, aspecto que inicialmente había causado preocupación⁹. Esta asunción de equivalencia ha llevado a que la selección entre unas y otras no dependa tanto de la redacción de su ficha técnica, es decir, de si los resultados de los ensayos clínicos se han observado sobre variables intermedias o sobre variables clínicas.

A la luz de los conocimientos derivados de los estudios clínicos, las estatinas tienen como población diana los sujetos con hipercolesterolemia y los pacientes con cardiopatía isquémica con independencia de sus niveles de lípidos plasmáticos.

En este contexto, el diseño del estudio ASCOT¹⁰ es estratégicamente muy inteligente. La atorvastatina no había demostrado eficacia más que en variables intermedias, y aunque los médicos asumían un efecto sobre la morbimortalidad comparable al de la simvastatina o la pravastatina, era preciso llevar a cabo un gran ensayo clínico para confirmarlo. Sin embargo, el objetivo de este megaensayo era ahora aún más ambicioso: ampliar el espectro de la población en la que demostrar un beneficio clínico

Correspondencia: Juan Alberto Arnaiz.
Servicio de Farmacología Clínica-UASP. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jaarnaiz@clinic.ub.es

y poder, así, extender las recomendaciones de tratamiento con estatinas a una mayor proporción de sujetos. La nueva población diana eran los pacientes con hipertensión arterial, enfermedad que afecta a una de cada 4 personas y que conlleva un riesgo de cardiopatía y de acontecimientos cerebrovasculares. ¿Qué características debían tener los pacientes? ¿Cuántos eran necesarios? Para poder demostrar un efecto sobre la morbimortalidad son requisitos indispensables:

1. Que la incidencia de los acontecimientos que determinan la variable principal sea muy alta en la población en estudio durante el período inmediatamente posterior a la intervención.

2. Que la muestra sea de un tamaño suficientemente grande.

3. Que el seguimiento sea lo suficientemente prolongado.

El estudio ASCOT se realizó en población escandinava y anglosajona, en la que los estudios epidemiológicos han mostrado una muy elevada incidencia de infarto de miocardio y de mortalidad por cardiopatía isquémica. Los estudios 4S y WOSCOPS se realizaron en estas poblaciones con éxito. Los pacientes incluidos en el ASCOT tenían, además de hipertensión, 3 o más factores de riesgo coronario: sexo masculino, edad superior a 55 años, hipertensión arterial, diabetes, microalbuminuria, claudicación intermitente, hábito tabáquico, ciertas alteraciones electrocardiográficas, historia familiar de cardiopatía isquémica precoz, ictus, hipertrofia ventricular izquierda, niveles de HDL bajos. Gran parte de estos factores ya fueron identificados en el estudio 4S como factores de riesgo independientes del nivel de colesterol¹¹.

La variable principal del estudio era la combinación de incidencia de muerte por cardiopatía isquémica e infarto no mortal. Se calculó que el tamaño de la muestra necesario para demostrar diferencias significativas en esta variable era de 18.000 pacientes, y el seguimiento, de 5 años. Todos los pacientes recibieron una pauta antihipertensiva que incluía, o bien un betabloqueante con o sin tiazidas, o bien un antagonista de los canales del calcio con o sin inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Los pacientes que tenían el colesterol dentro de la normalidad se aleatorizaron a recibir atorvastatina o placebo. El diseño factorial 2 por 2 debía dar información de la interacción entre el efecto antihipertensivo y el hipolipemiante.

El estudio ha finalizado de manera prematura tras hallarse diferencias significativas en la variable principal entre las 2 ramas de la comparación

de atorvastatina con placebo. Los resultados de esta comparación se han publicado tras un seguimiento de poco más de 3 años y no incluyen análisis en función del tratamiento antihipertensivo recibido, comparación que continúa abierta¹².

Detener un ensayo clínico antes del plazo preestablecido en el protocolo es una medida excepcional, tomada por un comité independiente y motivada por resultados tan incontrovertibles que no dejen lugar a la duda de que la decisión obedece a otra causa distinta que proteger a los pacientes. Una vez detenido el estudio, la decisión ya no es reversible. En el caso de un ensayo clínico factorial como el ASCOT, la finalización precoz de una de las comparaciones pone en peligro alguno de los objetivos del ensayo. Los autores sostienen que los comités de seguridad y de dirección del ensayo actuaron con independencia del promotor, pero no es fácil justificar una decisión de esta naturaleza ante la comunidad científica cuando no existen diferencias en cuanto a la supervivencia entre las dos ramas en estudio.

La detención prematura de este estudio pone en cuestión los resultados de la investigación en determinados subgrupos importantes, como las mujeres y los diabéticos, el conocimiento de los cuales se hubiera beneficiado de un seguimiento mayor. Es probable que las estatinas puedan añadir un beneficio adicional al tratamiento de determinados pacientes con hipertensión arterial, pero al haber finalizado precozmente el estudio se ha impedido calcular mejor la magnitud del efecto, conocer qué subgrupos de pacientes se pueden beneficiar más y evaluar el efecto de la interacción con las distintas pautas de tratamiento antihipertensivo.

Bibliografía

1. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
2. Wang TJ, Stafford RS, Ausiello JC, Chaisson CE. Randomized clinical trials and recent patterns in the use of statins. *Am Heart J* 2001;141:957-63.
3. Shepherd 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;333:1301-7.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. 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. 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.

6. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Pyörälä K, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270.
7. Anónimo. 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.
8. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001;2:205-7.
9. Herbert PR, Graziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278:313-21.
10. Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. ASCOT (consultado el 15 de octubre de 2003). Disponible en <http://www.ascot-study.co.uk>
11. Wilhelmsen L, Pyörälä K, Wedel H, Cook T, Pedersen T, Kjeldshus J, et al. Risk factors for a major coronary event after myocardial infarction in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Impact of predicted risk on the benefit of cholesterol-lowering treatment. *Eur Heart J* 2001;22:1119-27.
12. 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 Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.