

### ***Efectos de la atorvastatina sobre los episodios isquémicos recurrentes precoces en los síndromes coronarios agudos. The MIRACL Study: ensayo aleatorizado controlado***

*Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial*

**G.G. Schwartz, A.G. Olsson, M.D. Ezekowitz, P. Ganz, M.F. Oliver, D. Waters, A. Zeiher, B.R. Chaitman, S. Leslie y T. Stern, en representación del Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study**

**JAMA 2001; 285: 1711-1718**

**Contexto.** Los pacientes presentan la mayor tasa de mortalidad y episodios isquémicos recurrentes durante el período temprano después de un síndrome coronario agudo, pero se desconoce si el inicio precoz del tratamiento con una estatina reduciría la incidencia de dichos episodios tempranos.

**Objetivo.** Determinar si el tratamiento con 80 mg/día de atorvastatina, iniciado 24-96 h después de un síndrome coronario agudo, reduce la muerte y los episodios isquémicos no fatales.

**Diseño y ámbito.** Estudio aleatorizado, doble ciego, llevado a cabo desde mayo de 1997 a septiembre de 1999 con un seguimiento durante 16 semanas en 122 centros clínicos de Europa, Norteamérica, Sudáfrica y Australia.

**Pacientes.** Un total de 3.086 adultos de más de 18 años de edad o más con angina inestable o infarto de miocardio agudo sin onda Q.

**Intervenciones.** Los pacientes fueron estratificados por centro y asignados aleatoriamente para recibir un tratamiento con atorvastatina (80 mg/día) o el correspondiente placebo entre 24 y 96 h después del ingreso hospitalario.

**Principales parámetros analizados.** Objetivo final primario definido como la muerte, infarto de miocardio agudo no fatal, paro cardíaco reanimado o isquemia miocárdica sintomática recurrente con pruebas objetivas y la necesidad de una rehospitalización urgente.

**Resultados.** Se produjo un episodio final primario en 228 pacientes (14,8%) del grupo tratado con atorvastatina y en 269 pacientes (17,4%) del grupo placebo (riesgo relativo [RR], 0,84; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,70-1,00;  $p = 0,048$ ). No se identificaron diferencias significativas en el riesgo de muerte, infarto de miocardio no fatal, o paro cardíaco entre el grupo atorvastatina y el grupo placebo, aunque en el grupo tratado con atorvastatina se identificó un menor riesgo de isquemia sintomática con pruebas objetivas y la necesidad de una rehospitalización urgente (el 6,2 comparado con el 8,4%; RR, 0,74; IC del 95%: 0,57-0,95;  $p = 0,02$ ). Se encontraron diferencias significativas entre el grupo atorvastatina y el grupo placebo en la incidencia de los objetivos secundarios, procedimientos de revascularización coronaria, empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o empeoramiento

de la angina, a pesar de que se encontró un menor número de ictus en el grupo atorvastatina que en el grupo placebo (12 comparado con 24 episodios;  $p = 0,05$ ). En el grupo atorvastatina, los valores medios de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad disminuyeron desde 124 mg/dl (3,2 mmol/l) hasta 72 mg/dl (1,9 mmol/l). Los valores anómalos de las transaminasas (más de tres veces el límite superior de lo normal) fueron más frecuentes en el grupo atorvastatina que en el grupo placebo (el 2,5 frente al 0,6%;  $p < 0,001$ ).

**Conclusión.** En los pacientes con un síndrome coronario agudo, la terapia hipolipemiante con 80 mg/día de atorvastatina reduce los episodios isquémicos recurrentes en las primeras 16 semanas, principalmente la isquemia sintomática recurrente con necesidad de rehospitalización.

#### COMENTARIO

*Las complicaciones graves y la muerte en los pacientes con una crisis coronaria aguda se acumulan principalmente en la fase inicial de la misma, como lo ejemplifica el hecho de que sea de capital importancia el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta la llegada del paciente al hospital. En el primer mes, la tasa de complicaciones sigue siendo muy elevada, y disminuye gradualmente a lo largo de los primeros 6 meses; transcurrido este período, y durante los años siguientes, se estabilizan las tasas de reinfarcto y de muerte coronaria. Durante la fase aguda de la enfermedad, el tratamiento antitrombótico junto con otras medidas terapéuticas ha demostrado de forma indiscutible que disminuye la morbilidad inicial. Una vez pasado el período agudo de la enfermedad, el hecho de dejar de fumar, los bloqueadores beta y el tratamiento antiagregante han demostrado plenamente su eficacia y, por lo que respecta a las estatinas, los estudios 4S, CARE y LIPID han establecido de manera concluyente que a largo plazo disminuye la morbilidad cardiovascular y total. En estos estudios, la aleatorización de pacientes para formar el grupo activo y placebo se llevó a cabo varios meses después del episodio coronario agudo, por lo que hasta el momento presente no disponíamos de evidencias del posible efecto beneficioso de las estatinas en las fases precoces de la enfermedad cardíaca coronaria. A esta cuestión responde el Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL), un estudio de intervención que compara el efecto de una dosis elevada de una estatina, atorvastatina (80 mg diarios), con placebo en pacientes con angina inestable o con infarto sin onda Q. Por otra parte, en el primer trimestre del presente año han aparecido otros tres estudios con metodologías muy distintas cuyo objetivo ha sido contestar la misma pregunta.*

*El primero es un estudio retrospectivo que incluía 66 pacientes con infarto de miocardio en los que en las primeras 24 h después de la presentación del cuadro clínico se inició tratamiento con estatinas a dosis convencionales y los resultados se compararon con 198 pacientes similares a los que no se había prescrito estatinas; los primeros presentaron una menor mortalidad intrahospitalaria y una menor tasa de reinfartos que los segundos<sup>1</sup>. El segundo, es un estudio observacional que utilizó los datos del GUSTO IIb y el PURSUIT en el que se compararon 3.653 pacien-*

tes que al alta de un síndrome coronario agudo recibían tratamiento con hipolipemiantes con 17.156 pacientes que no los recibían. En los primeros 30 días se observó una disminución no significativa de la mortalidad en los primeros, y a los 6 meses las diferencias llegaron a ser estadísticamente significativas con una mortalidad del 1,7 y el 3,5%, respectivamente<sup>2</sup>. El tercero, es un estudio multicéntrico prospectivo llevado a cabo en Suecia con más de 19.000 pacientes que ingresaron por un infarto de miocardio, una tercera parte de éstos recibieron tratamiento con estatinas iniciado durante su estancia en el hospital y los demás fueron dados de alta sin que en la prescripción se incluyeran hipolipemiantes<sup>3</sup>. Después de un seguimiento de un año, la mortalidad en los primeros fue del 4,0% y en los segundos del 9,3%, y el análisis de regresión ajustado para factores confundentes reveló que el riesgo relativo en el grupo tratado fue de 0,75 (IC del 95%: 0,63-0,89;  $p = 0,001$ ) sin que se observasen diferencias en relación con la edad, el sexo, las características basales de los pacientes o el resto de la medicación administrada. Aunque este estudio por ser prospectivo y por el gran número de pacientes incluidos tiene más fiabilidad que el primero, adolece de la limitación de que no se controló si a los pacientes a los que se había prescrito estatinas se adherieron correctamente el tratamiento y, por contra, tampoco se tuvo en cuenta si pacientes del grupo sin tratamiento recibieron posteriormente la administración de hipolipemiantes. Los resultados del estudio MIRACL están claros y se detallan de forma pormenorizada en el resumen del artículo y por tanto a los mismos nos remitimos. La eficacia de esta intervención hubiera sido inesperada o sorprendente hasta hace pocos años, ya que al ser la arteriosclerosis una enfermedad "degenerativa" y de evolución muy lenta no cabría esperar resultados clínicos favorables en relación con una intervención corta y en la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, con el actual estado de los conocimientos, no deben sorprendernos los hallazgos, si tenemos en cuenta que la arteriosclerosis es una enfermedad inflamatoria y que las estatinas además de su acción hipocolesterolemizante tienen además efectos beneficiosos sobre la inflamación, la función endotelial, la agregación plaquetaria y la trombosis. Hay algunos aspectos del estudio MIRACL que merecen ser comentados. En primer lugar, en el momento del inicio del estudio la media del colesterol unido a LDL (cLDL) era de 124 mg/dl, lo que implica que a muchos de los pacientes incluidos en el mismo no se les habría indicado tratamiento con estatinas si se hubiera seguido las guías terapéuticas más usuales. En segundo lugar, con una dosis convencional e incluso baja de estatinas hubiera sido en muchos casos suficiente para conseguir que el cLDL descendiera por debajo de los 100 mg/dl. En el estudio MIRACL, con 80 mg diarios de atorvastatina, el cLDL medio descendió a 72 mg/dl, lo que está en sintonía con la idea que ha ido cobrando fuerza en los últimos años de "el colesterol cuanto más bajo mejor". La pregunta clave en la práctica clínica es si con una dosis más convencional de atorvastatina, de 10 a 40 mg diarios, se hubieran conseguido los mismos resultados que con los 80 mg diarios utilizados en el MIRACL. A esta cuestión responde en gran parte el segundo estudio que hemos comentado, ya que en éste las dosis de las distintas

estatinas utilizadas se supone que serían las que los médicos considerasen adecuadas para conseguir los niveles deseables de cLDL, en general por debajo de 100 mg/dl. Un último hecho que se debe destacar del estudio MIRACL es la buena tolerancia sin efectos indeseables utilizando la atorvastatina a la dosis de 80 mg diarios. Como conclusión final, en el momento presente puede afirmarse de forma contundente que está indicado instaurar tratamiento hipocolesterolemizante con estatinas en los primeros días, cuando el paciente está ingresado todavía en la unidad de cuidados coronarios ya que con ello se consigue reducir significativamente la morbimortalidad cardiovascular.

J. Rubiés-Prat

## Bibliografía

1. Bybee KA, Wright RS, Williams BA, Murphy JG, Holmes DR, Kopecty SL. Effect of concomitant a very early statin administration on in-hospital mortality and reinfarction in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 87: 771-774.
2. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, Houghtaling PL, Wolksi KE, Lincoff AM et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet* 2001; 357: 1063-1068.
3. Stenestrand U, Wallentin Z, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-436.

## Tratamiento con dosis bajas de aspirina y vitamina E en individuos con riesgo cardiovascular: estudio aleatorizado en medicina general

*Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project*

**Collaborative Group of the Primary Prevention Project (PPP)**

*Lancet* 2001; 357: 89-95

**Fundamento.** Además del tratamiento de los factores específicos de riesgo cardiovascular, una intervención que interfiriera con los mecanismos generales de la aterosclerosis reduciría de forma adicional la incidencia de los episodios cardiovasculares. El objetivo del presente estudio fue investigar en el ámbito de la medicina general la eficacia de los fármacos antiplaquetarios y antioxidantes en la prevención primaria de los episodios cardiovasculares en individuos con uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular.

**Métodos.** Llevamos a cabo un ensayo aleatorizado, controlado abierto con un diseño factorial de  $2 \times 2$  con el objetivo de investigar los efectos de una dosis baja de aspirina (100 mg/día) y de vitamina E (300 mg/día) en la prevención de los episodios cardiovasculares en individuos con uno o más de los siguientes factores: hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad, historia familiar de infarto de miocardio prematuro, o indivi-