

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-

duos de edad avanzada.

**Hallazgos.** Se incluyeron en el estudio 4.495 individuos (2.583 mujeres, edad media 64,4 años). Después de un seguimiento medio de 5 años el estudio se interrumpió prematuramente por razones éticas cuando las nuevas pruebas disponibles procedentes de otros estudios sobre los beneficios de la aspirina en la prevención primaria fueron consistentes. La aspirina redujo la frecuencia de todos los objetivos finales, siendo significativa para la mortalidad cardiovascular (1,4-0,8%; riesgo relativo [RR]: 0,56; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,31-0,99) y los episodios cardiovasculares totales (8,2-6,3%; RR: 0,77; IC del 95%: 0,62-0,95). Las hemorragias agudas fueron más frecuentes en el grupo tratado con aspirina que en el grupo no tratado (el 1,1 frente al 0,3%;  $p < 0,0008$ ). Para la vitamina E no se demostraron efectos sobre ningún objetivo final. Todos los análisis se basaron en el principio de la intención de tratar.

**Interpretación.** En mujeres y varones con riesgo de presentar un episodio cardiovascular debido a la presencia de como mínimo un factor mayor de riesgo, las dosis bajas de aspirina administradas además del tratamiento de los factores específicos de riesgo contribuyen a un efecto preventivo "adicional", con un perfil de seguridad aceptable. Los resultados sobre la prevención primaria cardiovascular con vitamina E no son concluyentes en sí, a pesar de que los resultados del presente estudio son consistentes con los resultados negativos de otros grandes estudios publicados sobre prevención secundaria.

## COMENTARIO

*A pesar de que la medicina de atención primaria es el ámbito natural donde llevar a cabo las estrategias de prevención cardiovascular, en este medio los ensayos clínicos importantes no son demasiado frecuentes. El Primary Prevention Project (PPP) es, sin embargo, un estudio clínico realizado fundamentalmente en el ámbito de la atención primaria y con medicación no enmascarada (aunque controlado y con aleatorización centralizada), diseñado para comprobar si, en condiciones de práctica real, el tratamiento crónico con aspirina y vitamina E reduce la frecuencia de episodios cardiovasculares mayores, fatales y no fatales, sin implicaciones relevantes en cuanto a su seguridad. Se incluyó a varones y mujeres de más de 50 años, con al menos uno de los factores de riesgo mayores y sin historia previa de haber sufrido ningún episodio cardiovascular. Los participantes fueron seleccionados para su inclusión entre los que acudían a la consulta de su médico general por cualquier razón. Una pequeña proporción de pacientes fue reclutada entre individuos hipertensos atendidos de forma ambulatoria en unidades de hipertensión hospitalarias.*

*Las dos hipótesis terapéuticas puestas a prueba en el estudio PPP se seleccionaron sobre la base de dos factores: en primer lugar, los resultados prometedores obtenidos en dos estudios prospectivos en varones<sup>1</sup> y en mujeres<sup>2</sup>, que sugerían que el uso de suplementos de vitamina E se asociaba con una reducción significativa del riesgo para la enfermedad coronaria. Se conocía que la aspirina reducía*

*la incidencia de eventos vasculares en pacientes con enfermedades cardiovasculares previas, pero su eficacia en personas aparentemente sanas no era clara. Por otra parte, en un estudio realizado entre médicos estadounidenses<sup>3</sup> se había observado una reducción significativa en el riesgo de infarto de miocardio, acompañada de un aumento de la incidencia de accidentes cerebrovasculares (principalmente hemorrágicos), con ninguna ventaja sustantiva en términos de mortalidad cardiovascular; en otro estudio, realizado esta vez entre médicos británicos, no hubo una reducción significativa de la incidencia de infarto de miocardio<sup>4</sup>. En el estudio PPP se esperaba, si embargo, que cualquier intervención en los mecanismos generales de la arteriosclerosis (la vitamina E en el daño oxidativo y la aspirina en la trombosis), sumada al tratamiento específico de los factores de riesgo cardiovascular presentes, reduciría la incidencia de las enfermedades cardiovasculares en los individuos con riesgo. Para el caso de la vitamina E, se eligió una dosis de 300 mg diarios, basándose en los resultados de los dos estudios epidemiológicos mencionados anteriormente (que informaban de efectos positivos para las dosis superiores a los 100 mg/día) y en la evidencia que la vitamina E parece no ser tóxica aún en cantidades elevadas. En el caso de la aspirina, se eligió la dosis más baja disponible comercialmente, 100 mg diarios. El estudio PPP se inició formalmente en 1993, con el objetivo de reclutar una población de aproximadamente 20.000 pacientes, muestra necesaria para verificar la hipótesis de una reducción del 25% en la incidencia acumulada de una combinación de los siguientes episodios: mortalidad cardiovascular total, infarto de miocardio no fatal e ictus no fatal, así como, también, evaluar la incidencia de otras manifestaciones clínicas de arteriosclerosis (angina, isquemia cerebral transitoria, enfermedad arterial periférica, y procedimientos de revascularización), cáncer y cataratas. Pero, en 1996, los investigadores publicaron un primer informe preliminar en el que manifestaban que de los 600 médicos que inicialmente habían aceptado colaborar en el estudio, solamente 237 estaban participando de forma activa, habiendo incluido hasta la fecha únicamente 4.350 pacientes. En esas condiciones los propios investigadores admitieron que, si bien el proyecto no podía considerarse fracasado, estaba claro que no sería posible completar el reclutamiento de los 20.000 pacientes inicialmente previstos y, por tanto, era improbable que el estudio PPP pudiera proporcionar los resultados esperados en cuanto a los efectos de la aspirina y la vitamina E. Por fin, en 1998, en un segundo análisis intermedio sobre la marcha del estudio, y a la vista de la recomendación del comité externo de monitorización de seguridad y eficacia, se tomó la decisión de la finalización anticipada de éste sobre la base de: a) consideraciones éticas para el grupo de aspirina: aparición de nuevas evidencias sobre el beneficio de aspirina en prevención primaria en pacientes con riesgo cardiovascular constatado<sup>5,6</sup>, en consistencia además con el hallazgo de una clara y significativa reducción del principal criterio de valoración del estudio, puesta de manifiesto en el análisis preliminar de los datos disponibles hasta ese momento, y b) razones de viabilidad para el grupo de vitamina E, ya que la baja tasa total de episodios encontrada (por debajo*

de la esperada) y la ausencia del mínimo indicio de diferencia entre las dos poblaciones aleatorizadas hubiera implicado la necesidad de tener que llevar a cabo un prolongado período de seguimiento (tremendamente complicado por la ausencia de fuentes de financiación específica). Así pues, se fijó el final del seguimiento para el 31 de diciembre de 1998 y se abortó la aleatorización.

A pesar de las limitaciones sobrevenidas al estudio, los resultados respecto a la eficacia de la aspirina fueron bastante satisfactorios: el grupo que recibió aspirina presentó una manifiesta reducción en todos los criterios de valoración del estudio que fue claramente significativa para la mortalidad cardiovascular y para el conjunto de episodios cardiovasculares totales. Como se intuía en el análisis preliminar, la falta de evidencia del efecto favorable del tratamiento con vitamina E fue constatable tanto para los criterios de valoración principales, como para cada uno de los secundarios, si se exceptúa la incidencia de enfermedad arterial periférica que fue significativamente más baja entre los pacientes que recibían vitamina E que en los controles. En cuanto a los criterios de seguridad, cabe comentar que, aunque la tasa de mortalidad no cardiovascular y la de cáncer fue similar en todos los grupos, en el grupo de aspirina se observó una mayor proporción de episodios adversos no fatales, debido fundamentalmente, como era de esperar, a complicaciones hemorrágicas (el 1,1 frente al 0,3%). Por otra parte, no se observaron diferencias respecto a la proporción de ictus hemorrágicos entre el grupo que tomaba aspirina y el que no.

Los datos aportados por este estudio en coherencia con los del Thrombosis Prevention Trial<sup>5</sup> y el HOT<sup>6</sup> sugieren la posibilidad de ampliar las indicaciones del tratamiento antiagregante más allá de la prevención secundaria, extendiéndolas a pacientes con riesgo cardiovascular elevado. No obstante, parece lógico pensar que, antes de generali-

zar esta indicación, aún sean necesarios otros estudios en grupos individualizados de riesgo que permitan comprobar la eficacia y seguridad de la aspirina para la prevención primaria en distintos subgrupos de pacientes con diferentes perfiles de riesgo. Por el momento, y a la espera de nuevas evidencias, en los pacientes con un riesgo cardiovascular bajo o intermedio el beneficio de la terapia profiláctica con aspirina debe sopesarse con el riesgo de complicaciones hemorrágicas. Por lo que respecta a la vitamina E, en consonancia con el actual estado de conocimientos, parece que, hasta el momento, no existen razones que avalen la inclusión del tratamiento antioxidante dentro las estrategias de prevención.

J. Fernández Pardo

### Bibliografía

1. Rimm EB, Stampfer MJ, Ascherio A, Giovannucci E, Colditz GA, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart diseases in men. *N Engl J Med* 1993; 328: 1450-1460.
2. Stampfer MJ, Henneken CH, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Willett WC. Vitamin E consumption and the risk of coronary heart diseases in women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1444-1449.
3. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. *N Engl J Med* 1989; 321: 129-135.
4. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K et al. Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J* 1988; 269: 313-316.
5. Thrombosis Prevention Trial. Randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. *Lancet* 1998; 351: 233-241.
6. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.