



06

artículo

Antonio Maiques [[Buscar autor en Medline](#)]



Ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes

[Ver resumen y puntos clave](#)

[Ver texto completo](#)

[Volver al sumario](#)

Texto completo

Introducción

Los ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes seleccionados contenían las siguientes características: presentan resultados de enfermedad cardiovascular, más de 1500 pacientes y seguidos durante más de 3 años.

Los inhibidores de la encima hidroximetilglutaril coenzima A reductasa o estatinas (lovastatina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina y fluvastatina), los fibratos (bezafibrato, gemfibrozilo) y las resinas secuestradoras de ácidos biliares (colestiramina) constituyen los grupos de fármacos hipolipemiantes utilizados.

Descripción de los ensayos clínicos

Los ensayos clínicos que comparan una estatina frente a placebo o el tratamiento habitual son los siguientes (**tabla 1**): *Scandinavian Simvastatin Survival Study (HPS)*¹, *West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)*², *Cholesterol and Recurrent Events (CARE)*³, *Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS-TEXCAPS)*⁴, *Long term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID)*⁵, *Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)*⁶, *Heart Protection Study (HPS)*⁷, *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER)*⁸, *The Greek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE)*⁹, *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial -Lipid-Lowering Treatment (ALLHAT-LLT)*¹⁰, *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes -Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*¹¹, *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)*¹². Tres estudios utilizan los fibratos comparados con placebo (**tabla 1**): *Helsinki Heart Study (HHS)*¹⁵, *Veterans High-density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VAHIT)*¹⁶, *Bezafibrate Infarction Prevention (BIP)*¹⁷, y uno las resinas, *Lipid Research Clinics Program (LRC)*^{18,19}.

Dos ensayos comparan dos estatinas a distintas dosis (**tabla 2**): *Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial infarction (PROVE-IT)*¹³, *Early intensive vs a delayed conservative simvastatina strategy in patients with acute coronary syndromes (A to Z)*¹⁴.

La **tabla 3** muestra la clasificación de los estudios en función del tipo de prevención (primaria y secundaria, cardiopatía isquémica u otras enfermedades cardiovasculares) y factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes, ancianos). Los estudios con estatinas WOSCOPS, AFCAPS-TEXCAPS⁴ y CARDS¹², con fibrato, HHS, y con resinas, LRC, son exclusivos de prevención primaria y los ensayos 4S¹, CARE³, LIPID⁵, LIPS⁶ y GRACE⁹, con estatinas, y VAHIT y BIP, con fibratos, exclusivos de prevención secundaria; el resto tiene una proporción variable de enfermedad cardiovascular.

Efecto sobre el perfil lipídico

La **tabla 4** muestra los valores de cLDL del grupo intervención (estatinas, fibratos o resinas), control (placebo o tratamiento habitual) y la reducción porcentual. Los ensayos realizados con fibratos (VAHIT¹⁶, BIP¹⁷, HHS¹⁵) y resinas (LRC^{18,19}) consiguen descensos del cLDL inferiores al 12%. La acción fundamental de las estatinas sobre el perfil lipídico es la reducción del cLDL, consiguiendo reducciones entre un 14,2% (ALLHAT-LLT¹⁰

bibliografía

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994; 344:1383-1389.

2. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333:1301-1307.

3. Sacks F, Pfeffer M, Moye L, Rouleau J, Rutherford J, Cole T. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol events. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.

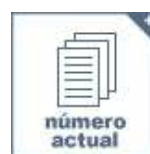
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA. Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.

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; 339:1349-1357.

Ver más

enlaces

No hay enlaces de interés



) y un 43% (estudio GREACE⁹). Los estudios con atorvastatina a una dosis de 10 mg/día (ASCOT-LLA¹¹, CARDS¹² y GREACE⁹) y el 4S¹ (simvastatina 20 a 40 mg/día) consiguen las reducciones más intensas. El cLDL del grupo intervención de la mayoría de los estudios con estatinas es inferior a 130 mg/dl. Los ensayos WOSCOPS², 4S¹ y GREACE⁹ presentan el cLDL más elevado en el grupo control (entre 192 y 169 mg/dl) y el CARDS y ASCOT-LLA los más bajos (82 mg/dl y 90 mg/dl, respectivamente).

La **tabla 5** describe los dos estudios que comparan dos estatinas a distintas dosis. El ensayo A to Z¹⁴ compara las dosis de simvastatina de 20 mg/día en el grupo control (durante los primeros 4 meses se administra placebo) con la dosis de 40 (durante el primer mes) a 80 mg/día en el grupo intervención. En el primer grupo, grupo control, la reducción del cLDL es hasta los 81 mg/dl y en el segundo hasta los 66 mg/dl. El estudio PROVE-IT¹³ compara la pravastatina a dosis de 40 mg/día frente a la atorvastatina 80 mg/día. El cLDL del grupo control fue de 95 mg/dl y en el grupo intervención 62 mg/dl.

Resultados

Los resultados analizados de las intervenciones con fármacos hipolipemiantes fueron los efectos en la reducción del infarto de miocardio, el ictus, en ambos casos fatales y no fatales, y la mortalidad total.

Comparación de un fármaco hipolipemiante con placebo o el tratamiento habitual

Reducción del Infarto de miocardio.

La reducción del número de infartos de miocardio es el resultado más consistente de los ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes (**tabla 6**). Dos estudios con estatinas no obtienen reducciones significativas: el ALLHAT-LLT¹⁰, posiblemente por su escasa reducción del cLDL, y el LIPS⁶, posiblemente por el tamaño de la muestra. El estudio con rescolestimina en prevención primaria (LRC) y con bezafibrato (BIP) en prevención secundaria tampoco presentan resultados significativos.

El estudio AFCAPS-TEXCAPS⁴ tiene el riesgo en el grupo control estimado a los 10 años más bajo (5,5%) con resultados significativos. El riesgo más alto de infarto de miocardio estimado a los 10 años se encuentra en el 4S (51,8%) seguido del PROSPER en ancianos. Los diabéticos sin enfermedad cardiovascular del CARDS tienen un riesgo estimado del 14%.

El NNT calculado a los 10 años disminuye conforme aumenta el riesgo del grupo control; así, el NNT más elevado (45) ocurre en el AFCAPS-TEXCAPS y el más bajo (6) en el estudio 4S. Existe dos excepciones llamativas, por un lado, el GREACE tiene un riesgo intermedio (21,3%), pero el NNT es de los más bajos (8); el motivo de este beneficio absoluto mayor de lo esperado puede deberse a la reducción del cLDL es la más alta de los estudios (**tabla 4**). Por otro lado, el ALLHAT con un riesgo a los 10 años del 16,9% sólo obtiene un NNT de 62 derivado de la escasa reducción del cLDL (**tabla 4**).

Otros efectos sobre el perfil lipídico distintos a la reducción del cLDL influyen en el beneficio obtenido, fundamentalmente, con los fibratos. Esto ocurre en el estudio VAHIT¹⁶ que consigue un NNT estimado a los 10 años de 12 sin modificar las cifras cLDL con la intervención o el HHS¹⁵ que con una reducción moderada del cLDL (9,4%) consigue un NNT estimado a los 10 años de 36. El VAHIT¹⁶, que incluye pacientes con un cLDL y cHDL bajos, obtiene un aumento de un 5,9% del cHDL y un descenso de un 30,7% de los triglicéridos y el HHS¹⁵, que comprende pacientes con cLDL alto, obtiene además de una reducción del cLDL del 9,4%, un aumento del 8,9% del cHDL y una reducción de los triglicéridos del 35,4%.

Ictus

La reducción del número de ictus no es un resultado tan consistente como ocurre con el infarto de miocardio. Sólo tres estudios con atorvastatina, ASCOT-LLA (mayoritariamente prevención primaria e hipertensión arterial), CARDS¹² (prevención primaria y diabéticos) y GREACE⁹ (prevención secundaria), uno con pravastatina, el CARE³, y dos con simvastatina, HPS y 4S¹, obtienen resultados significativos (**tabla 7**). El riesgo de ictus estimado a los 10 años es siempre más bajo que el de infarto de miocardio y no supera el 15% (PROSPER). El estudio GREACE de prevención secundaria y el CARDS en diabéticos sin enfermedad cardiovascular presentan el NNT más bajo (30). Si el riesgo de infarto de miocardio de los diabéticos del estudio CARDS era semejante al de los estudios de prevención primaria (**tabla 6**), no ocurre lo mismo con el riesgo de ictus, ya que este sí que es equiparable con los estudios de prevención secundaria (**tabla 7**).

El estudio PROSPER proporciona datos contradictorios: reducción significativa del infarto de miocardio (**tabla 6**) pero sin efecto en la prevención del ictus (**tabla 7**) pese a poseer el riesgo más alto.



Mortalidad total

La reducción significativa de la mortalidad total sólo se ha demostrado en los estudios exclusiva (4S¹, LIPID⁵ y GREACE⁹) o mayoritariamente (HPS) de prevención secundaria. Un aumento de la mortalidad ocurre en dos estudios con fibratos (HHS¹⁵ y BIP¹⁷) y en uno con estatinas (AFCAPS-TEXCAPS⁴), aunque sin diferencias significativas (**tabla 8**). Destacan el estudio GREACE⁹ y 4S¹ con un NNT estimado a los 10 años para evitar una muerte de 14 y 16.

Estudios que comparan dos estatinas a distintas dosis

Estos dos estudios publicados en el año 2004 comparan, por primera vez, dos estatinas a distintas dosis. Los resultados no muestran reducciones significativas del infarto de miocardio, ictus o mortalidad total con la intervención más intensiva, aunque sí existe una tendencia al descenso de estas enfermedades. Sin embargo, sí es significativo en el estudio PROVE-IT¹³ la reducción de las enfermedades cardiovasculares asociadas (disminución 16% - IC: 5-26 - de la muerte por cualquier causa y episodios cardiovasculares mayores - infarto de miocardio, angina inestable, revascularización, o ictus-).

Destaca un NNT estimado a los 10 años de 24 para evitar un infarto de miocardio en el PROVE-IT¹³ y un NNT de 21 (PROVE-IT¹³) y 16 (A to Z¹⁴) para evitar una muerte.

La utilización de dosis altas de estatinas requiere una precaución mayor en el seguimiento para evitar efectos adversos graves. Esto es así, porque el riesgo de miopatía y hepatopatía aumenta con el incremento de la dosis de estatina. El estudio A to Z¹⁴ muestra un incremento del 100% en el riesgo de hipertransaminemia (elevación de tres veces el límite superior de la normalidad) y de un 700% en el riesgo de miopatía (se han descrito 3 casos de rhabdmiolisis con la dosis de 80 mg/día de simvastatina). El PROVE-IT¹³ mezcla las mialgias y las miopatías (aumento de la creatinina y síntomas musculares) y no se puede calcular adecuadamente el incremento de los efectos adversos más graves musculares; la elevación de las transaminasas se incrementa casi un 200%. Sin embargo, la frecuencia de presentación de los efectos adversos continúa baja, inferior al 1% la miopatía e hipertransaminemia en el estudio A to Z¹⁴ y en torno al 3% en el estudio PROVE-IT¹³ (**tabla 10**).

Conclusiones ensayos clínicos.

En resumen, la valoración de los resultados de los ensayos clínicos permite obtener las siguientes conclusiones:

- La elevación del cLDL antes del tratamiento con fármacos (equivalente al cLDL del grupo control) no es un dato relevante para predecir los beneficios del tratamiento, sin embargo, el riesgo cardiovascular y el porcentaje de reducción del cLDL sí lo son (**tabla 4 y 6**).
- La reducción del cLDL debe ser superior al 20% para obtener resultados significativos y el riesgo del grupo control superior al 20% para obtener un NNT estimado a los 10 años inferior a 20.
- Los fibratos pueden obtener reducciones relevantes de la enfermedad cardiovascular actuando sobre otros componentes del perfil lipídico: reducción triglicéridos o aumento del cHDL.
- La dosis de las estatinas que han demostrado un beneficio en la prevención de la enfermedad cardiovascular son: atorvastatina 10 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, lovastatina 20-40 mg/día y pravastatina 40 mg/día.
- Utilizar dosis más elevadas de estatinas que produzcan reducciones más acusadas del cLDL obtienen beneficios si se miden conjuntamente los efectos sobre la prevención de la enfermedad cardiovascular.
- El tratamiento con estatinas en diabéticos, sobre todo si son también hipertensos, ha demostrado una reducción del infarto de miocardio e ictus.

