



ESTUDIO MULTICÉNTRICO JUPITER ¿NUEVOS NIVELES DE PREVENCIÓN PRIMARIA?

Nicolás F. Renna, MD

Laboratorio de Fisiopatología Cardiovascular- IMBECU-CONICET

Area de Fisiología Patológica. Departamento de Patología. Facultad de Ciencias Médicas. UNCuyo

JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive protein. N Engl J Med, November 20 2008, 359:21 2195-2206.

Los factores de riesgo de la enfermedad aterosclerosa tradicionales son bien conocidos y su control disminuye en forma importante la aparición de la enfermedad. Estos factores son la carga genética, la dislipidemia, el tabaquismo, la hipertensión arterial, la diabetes, la obesidad, el sexo, la edad, el estrés, los niveles estrogénicos en la mujer y el estilo de vida. En la última década han aparecido sin embargo, nuevos factores de riesgo de la enfermedad aterosclerosa sobre todo coronaria y cerebrovascular, entre los cuales el proceso inflamatorio ha sido señalado en forma relevante y en el cual participan reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva, la cuenta leucocitaria, la sedimentación globular, múltiples citoquinas, el factor de necrosis tumoral alfa, moléculas de adhesión vascular y celular, algunas metaloproteinasas, la proteína A ligada al embarazo, la proteína ligada a la fosfolipasa A2, la angiotensina II y muy probablemente también la infección. Este artículo discute el mecanismo de participación de estos marcadores en el proceso ateroscleroso y su valor como predictores de futuros eventos coronarios. Y en qué medida la terapéutica actual puede contribuir al descenso de ellos y a la mejoría del paciente.

El pasado domingo 10 de noviembre, durante la convención de la Sociedad Americana de Cardiología (AHA) celebrada en New Orleans se presentaron los resultados del ya famoso estudio multicéntrico JUPITER (Justification for the

Use de Statin in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). Posteriormente fue publicado en: New England Journal of Medicine el artículo en forma completa

El mismo intentaba contestar el interrogante referido al uso de estatinas, en este caso rosuvastatina, en individuos sin antecedentes de enfermedad coronaria con un nivel de colesterol-LDL normal (menor a 130 mg/dL o 3.4 mmol/L) y un nivel elevado de la Proteína C Reactiva ultrasensible (hs-CRP) mayor a 2,0 mg/L, la cual se ha vinculado a un riesgo elevado de eventos coronarios.

Los pacientes incluidos en el estudio no tenían diferencias significativas en otras variables como tensión arterial sistólica y diastólica, raza, índice de masa corporal (BMI), historia familiar de enfermedad coronaria, hábito tabáquico, presencia de síndrome metabólico y uso de aspirina.

JUPITER incluyó 17802 participantes, hombres mayores de 50 años y mujeres mayores de 60 años, de 26 países distintos, quienes no tenían antecedentes ni historia o síntomas de enfermedad coronaria y tenían un nivel de c-LDL bajo y de hs-CRP alto. Los individuos fueron asignados aleatoriamente, doble ciego a 2 grupos de tratamiento: rosuvastatina 20 mg al día versus placebo. El estudio fue diseñado para durar 5 años, sin embargo, el comité científico decidió detenerlo prematuramente debido a los resultados positivos que se fueron observando luego de 1.9 años de seguimiento.

El uso de 20 mg de rosuvastatina se asoció a los siguientes efectos:

- **El riesgo de Infarto agudo de miocardio disminuyó 54% (31 vs. 68, grupo rosuvastatina y placebo respectivamente, HR 0.46 p< 0,0002)**
- **El riesgo de accidente cerebro vascular se redujo 48% (33 vs. 64, grupo rosuvastatina y placebo respectivamente, HR 0.52 p< 0,002)**
- **Punto final primario de los sujetos bajó significativamente (83 vs. 157, grupo rosuvastatina y placebo respectivamente, HR 0.85 p< 0,00001)**

El punto final primario estuvo definido por evento cardiovasculares mayores, definidos como IAM no fatal, ACV no fatal, hospitalización por angina inestable, revascularización, o muerte confirmada por evento cardiovascular.

Los sujetos que fueron asignados a utilizar 20 mg de rosuvastatina al día y experimentaron una disminución de 50% en el nivel de c-LDL, de 37% en el nivel de hs-CRP y de 17% en el nivel de triglicéridos. No se registraron eventos adversos significativos entre los dos grupos experimentales (rosuvastatina versus placebo).

Ridker et al., en el estudio JUPITER abren una nueva posibilidad en el área de la prevención primaria de la enfermedad coronaria: el tratamiento con estatinas en la población con un nivel normal de c-LDL. El Dr. Paul Ridker (Brigham and Women's Hospital, Boston, Estados Unidos) presentó los resultados completos de JUPITER el 9 de noviembre en la reunión de la AHA 2008, en Nueva Orleans (Estados Unidos).

Como ya informó previamente heartwire, AstraZeneca, el promotor del estudio, anunció que había detenido el mismo la pasada primavera, con 17.802 pacientes incorporados, después de que un análisis provisional demostrase que la muerte, el infarto de miocardio y otros episodios adversos habían disminuido entre los pacientes asignados aleatoriamente a 20 mg de rosuvastatina.

Dependiendo de los matices en los resultados, JUPITER podría conllevar en última instancia la ampliación de la indicación de las estatinas a millones de adultos que en la actualidad no son idóneos para recibir este tratamiento.

En su comentario sobre la repercusión potencial de este estudio (sin conocer sus resultados), el Dr. Michael Miller (Universidad de Maryland, Baltimore, Estados Unidos), señaló que ya se conocían los efectos antiinflamatorios de las estatinas, incluso en ausencia de una LDL elevada, como se demostró en el estudio ASCOT.

Pero en el ASCOT, señaló, los pacientes también presentaban factores de riesgo de coronariopatía distintos de la hs-CRP elevada; el Dr. Miller señala que sería importante ver qué otros factores de riesgo pueden tener los

pacientes del JUPITER. “¿La PCR elevada del JUPITER estaba presente por sí sola, o estaba siempre acompañada por otros factores de riesgo?”

Un análisis de la base de datos NHANES descubrió que sólo existía una PCR elevada en una de cada 2.000 personas en ausencia de los factores de riesgo tradicionales (Framingham Heart Study), indicando por consiguiente que una hs-CRP elevada es un biomarcador, más que un promotor directo de la coronariopatía”, Además algunos autores señalan que si el artículo sobre el JUPITER demuestra que existe una alta prevalencia de personas sin otros factores de riesgo aparte de una hs-CRP elevada como base de sus tasas aumentadas de eventos cardiovasculares, esto implicaría la detección sistemática rutinaria de hs-CRP en este grupo de personas de mediana edad”.

Existen, además, paralelismos entre los estudios JUPITER y METEOR, que también abordó la cuestión de tratar a pacientes de bajo riesgo basándose en un biomarcador (aumento del grosor de la íntima y la media), y no en un umbral de colesterol, pero el JUPITER amplía ese hallazgo a un biomarcador mucho más extendido hs-CRP y muestra el criterio de valoración que más nos interesa: los episodios cardiovasculares.

El estudio JUPITER es un estudio histórico. Demuestra algo que todos habíamos sospechado: que algunas personas tienen un riesgo mayor del que aparentan, y que tienen mejores resultados si se les consigue identificar y tratar”.

Sin embargo, también nos plantea nuevos interrogantes:

- ¿A qué se debe el hecho de que se observó una incidencia mayor de diabetes y un nivel más alto de hemoglobina glicosilada en aquellos pacientes que utilizaron rosuvastatina? ¿Hubiese sido mayor la incidencia si los sujetos se hubiesen seguido por más tiempo?
- Los sujetos que utilizaron rosuvastatina alcanzaron niveles de LDL tan bajos como 55 mg/dl. ¿Es beneficioso una disminución tan significativa de LDL?
- El estudio no prueba de forma aleatoria que el enviar un estudio del nivel de hs-CRP en un paciente y determinar el tratamiento de acuerdo al nivel es una estrategia beneficiosa. El estudio no fue diseñado de esa manera.

- Los autores no presentan en el artículo datos referentes a los efectos de la estatina respecto al nivel de hs-CRP. ¿En otras palabras, se observó un aumento en beneficio mientras más alto el nivel de CRP?

No hay duda de que el estudio es sumamente interesante y promete retar la práctica médica actual de los pacientes representados en el mismo. Por un lado, parece ser que exista un beneficio significativo en cuanto al uso de estatinas en pacientes con un LDL normal y un CRP elevado, independientemente de que el beneficio sea por la reducción en hs-CRP o la reducción en c-LDL (o ambas). Por otro lado, existen aun interrogantes importantes como el aumento en la incidencia de diabetes relacionada al uso de rosuvastatina y el hecho de que el estudio prueba más bien el uso de estatinas en estos pacientes y no el uso como tal de la prueba de CRP. La polémica va a continuar por los próximos meses. Seguiremos pendientes y al tanto de la situación.

La importancia de estos resultados presentados ha sido reflejada incluso en los más importantes medios de comunicación estadounidenses, como el New York Times.

REFERENCIAS

1. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein J, Koenig W, Libby P, Lorenzatti A, MacFadyen J, Nordestgaard B, Shepherd J, Willerson J, Glynn R, from JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-Reactive protein. *N Engl J Med*, November 20 2008, 359:21 2195-2206.
2. Schunkert H, Samani N. Elevated C-reactive protein in atherosclerosis- Chicken or Egg? *N Engl J Med*, October 30, 2008 359:18 1953-55.
3. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention- Moving beyond JUPITER. *N engl J Med* 359;21 November 2008, 2280-2282
4. Tuzcu E, Nicholls S. Statin: Targeting inflammation by lowering low-density lipoprotein?. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49;2010-2012

5. Ridker P, and behalf of the JUPITER study group. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-Reactive protein. *Circulation* 2003;108;2292-2297
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield MJ, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J and for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet* 2005; 366(9489):895-906
7. Sever PS, Poulter NR, Dahlof B, Wedel H, Collins R, Beevers G, Caulfield M, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Reduction in Cardiovascular Events with Atorvastatin in 2,532 Patients with Type 2 Diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005 vol 28 (5): May:1 151-1 157
8. Crouse J et al. Effect of Rosuvastatin on Progression of Carotid Intima-Media Thickness in Low-Risk Individuals With Subclinical Atherosclerosis. The METEOR Trial. *JAMA* 2007 297:1344-1353
9. Nissen SE et al. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA*. 2006;295:1556-1565.
10. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
11. Renna NF, Vazquez MA, Lama MC, González ES, Miatello RM. Effect of chronic aspirin administration on an experimental model of metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2008 Sep 10
12. Renna NF, Vazquez MA, Lama MC, González ES, Cruzado MC, Miatello RM. Expresión vascular de factores de transcripción proinflamatorios en un modelo de síndrome metabólico. *Rev Argent Cardiol* 2007;75:36-41.

