

paramos con los resultados recogidos en nuestra muestra, ya que un gran número de nuestros pacientes (54-97%) con dislipemia no serían incluidos en los estudios. En nuestra opinión, en la prevención primaria de enfermedad coronaria, la indicación de la terapia farmacológica hipolipemiente en la actualidad debe realizarse individualizando cada caso según su riesgo cardiovascular, y nunca bajo la exclusiva perspectiva de las cifras de colesterol.

average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998;279:1615-22.

7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
8. Lloyd-Jones D, O'Donnell J, D'Agostino R, Massaro J, Silbershatz H, Peter WF, et al. Applicability of cholesterol-lowering primary prevention trials to a general population. Arch Intern Med 2001;161:949-54.
9. Dawber TR. Estudio Framingham. The Framingham Study. The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Cambridge

ilar papers at core.ac.uk

Bibliografía

1. Llacer A, Fernández Cuenca R, Martínez Aragón MV. Mortalidad en España en 1998. Evolución en la década 1989-1998 (I). Principales causas de muerte y de años potenciales de vida perdidos. Boletín Epidemiológico Semanal 2001;9:242-8.
2. Primary prevention of Coronary Heart Disease. Where do we go from here? [editorial]. Arch Intern Med 2001;161:922-4.
3. Lipids Research Clinics Program. The Lipids Research Clinics Coronary Prevention Trial results (I). Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984;251:351-64.
4. Frick MH, Elo O, et al. Helsinki Heart Study: Primary Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-Aged Men with Dislipemia. N Engl J Med 1987;317:1237-45.
5. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. for the West Scotland Coronary Prevention Study. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hipercolesterolemia. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary Prevention of Acute coronary events with lovastatin in men and women with Blood Cholesterol in Adults. 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.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Cobbe SM, Bollen EL, Buckley BM, et al. The Design of a Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). PROSPER Study Group. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Am J Cardiol 1999;84:1192-7.
12. Piñeiro F, Gil VF, Pastor R, Donis M, Torres MT, Merino J. Factores implicados en el incumplimiento del tratamiento farmacológico de las dislipemias. Aten Primaria 1998;21:425-30.
13. García Navarro MD, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Carratalça Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control, en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. Med Clin (Barc) 2001;116(Supl 2):141-6.
14. Capella D, Bosch M. Estatinas ¿beneficio o riesgo? Med Clin (Barc) 2002;118:335-6.

COMENTARIO EDITORIAL

Validez externa de los estudios de prevención primaria de hipercolesterolemia

C. Brotons

EAP Sardenya. Servei Català de la Salut. Barcelona. España.

Una de las limitaciones de los ensayos clínicos es la extrapolación de sus resultados a una población diferente de la del estudio propiamente dicho en dos aspectos: *a*) cuando los criterios de inclusión y exclusión son tan estrictos que un número no despreciable de pacientes en la práctica clínica diaria no hubieran podido ser seleccionados, por un motivo u otro, en el ensayo clínico, y *b*) la extrapolación de los resultados en una población perteneciente a una comunidad con características epidemiológicas diferentes. El caso de los ensayos clínicos de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular mediante tratamiento hipolipemiente es un ejemplo muy debatido en la bibliografía médica acerca de los problemas en la extrapolación de estos resultados a otras comunidades.

lipemiente es un ejemplo muy debatido en la bibliografía médica acerca de los problemas en la extrapolación de estos resultados a otras comunidades.

Un primer problema en la validez externa en estos ensayos clínicos ha sido el sesgo de la edad y el sexo. Tras analizar los ensayos clínicos publicados en prevención primaria en la última década, encontramos 4 estudios significativos (tabla 1). El número total de pacientes aleatorizados en estos 4 ensayos fue de 14.557, y fueron los estudios WOSCOPS¹ y AFCAPS² los que contribuyeron con un mayor número de pacientes, con una edad media de 56,9 años.

Puntos clave

- Los ensayos realizados en prevención primaria se han hecho mayoritariamente en varones de hasta 79 años de edad y raza blanca.
- Para un mismo valor de colesterol total, el riesgo de mortalidad coronaria puede ser hasta 5 veces mayor en el norte de Europa que en los países del Mediterráneo.
- Los nuevos estudios con hipolipemiantes tienen un enfoque diferente, ya que el tratamiento no se basa en los valores de colesterol, sino en el grado de riesgo.
- Así como en prevención secundaria la nueva evidencia apunta a que todos los pacientes se podrían beneficiar de las estatinas, en prevención primaria no está claro que todos los pacientes de alto riesgo, independientemente de sus cifras de colesterol, se beneficien del tratamiento hipolipemiente.

Los estudios WOSCOPS y KAPS³ reclutaron sólo a varones; en el estudio AFCAPS un 85% eran varones, y el estudio ACAPS⁴ fue el que tuvo una mayor representación de mujeres (un 48%).

Globalmente, de los 14.557 participantes, 13.129 eran varones (90%). Los estudios WOSCOPS y AFCAPS fueron los únicos que obtuvieron resultados significativos (el segundo estudio incluyó a pacientes hasta los 73 años de edad). La información sobre la etnia sólo la proporcionaron los estudios ACAPS y AFCAPS; ambos se realizaron en Estados Unidos, y el 92 y el 89% de las poblaciones, respectivamente, eran de raza blanca. Por tanto, los ensayos realizados en prevención primaria se han llevado a cabo mayoritariamente en varones de raza blanca, lo cual hace difícil, hoy por hoy, extrapolar sus resultados a poblaciones de ancianos, mujeres y de otras razas diferentes a la blanca. Un metaanálisis de los estudios de prevención primaria con estatinas confirmó la falta de beneficio en la mortali-

dad total, seguramente debido a que la reducción en la enfermedad coronaria era demasiado pequeña como para que influyese en la mortalidad total.

El estudio WOSCOPS fue el primero en encontrar beneficios netos con una estatina en prevención primaria. El estudio AFCAPS confirmó esos beneficios incluso extendiéndolos a individuos de más bajo riesgo (colesterol medio de 5,7 mmol/l). El número necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un infarto de miocardio en el primer ensayo resultó ser de 42 y en el segundo, de 50. Mediante una simulación de la aplicación de los resultados del estudio WOSCOPS en nuestro medio, se estimó que, si el ensayo se hubiera realizado en España y suponiendo la misma reducción del riesgo relativo (RRR) (31%), se obtendría un NNT de 161, por tanto, 4 veces superior en nuestro medio, probablemente debido a que el riesgo basal de nuestra población es muy inferior al de Escocia, donde se realizó este ensayo⁵. Además, diversos estudios de cohortes, como el estudio de los 7 Países, demostraron que para un mismo valor de colesterol el riesgo de mortalidad por enfermedad coronaria variaba entre los diferentes países⁶. Concretamente, para valores de colesterol de 5,2 mmol/l, el riesgo de mortalidad coronaria era 5 veces mayor en el norte de Europa que en los países del Mediterráneo (el 15 frente al 3%). De ahí vino la denominada «paradoja francesa» (probablemente aplicable a España), que viene a indicar que con un perfil de riesgo igualmente desfavorable (p. ej., unos valores medios de colesterol total de 6,1 mmol/l para varones y 6,5 mmol/l para mujeres en Francia, entre los años 1985 y 1990, y prácticamente igual en el Reino Unido), las tasas de enfermedad isquémica del corazón en Francia eran alrededor de un 25% respecto a las del Reino Unido.

Los estudios más recientes con hipolipemiantes⁷⁻⁸ se han realizado en población de alto riesgo, donde se incluía a pacientes con una enfermedad cardiovascular previa o con otros factores de riesgo pero sin enfermedad previa. Estos dos estudios representan un nuevo enfoque en el diseño de estudios de intervención con hipolipemiantes, ya que el tratamiento no se basa en los valores de colesterol, sino en el grado de riesgo. El estudio HPS⁷ se realizó en el Reino Unido y participaron más de 20.000 personas, por lo que

TABLA 1 Características de los ensayos clínicos en prevención primaria con estatinas

Nombre y año	Pacientes	Seguimiento (meses)	Edad media (intervalos)	Varones (%)	Reducción de LDL (%)	Resultados significativos	Etnias
ACAPS, 1994	910	34	62 (40-79)	52	28	No	92% blancos
WOSCOPS, 1995	6.595	57	55,3 (45-64)	100	26	Reducción de infarto de miocardio y muerte	No se comenta
KAPS, 1995	447	36	57 (44-65)	100	27	No	No se comenta
AFCAPS, 1998	6.605	62	58 (45-73)	85	25	Reducción de infarto de miocardio	89% blancos 3% negros 7% hispanos

se pudo hacer análisis de subgrupos para diferentes categorías; incluyó la edad, el sexo, los valores de colesterol total y la enfermedad coronaria previa. Aunque los beneficios fueron muy espectaculares, y prácticamente para todos los subgrupos de pacientes, el análisis de la aplicación de los resultados en la práctica clínica resulta más complejo que en los ensayos clínicos «puros» de prevención primaria antes comentados. A modo de ejemplo, cuando se comparan los pacientes sin enfermedad coronaria previa entre los asignados a simvastatina y placebo, no sabemos cuántos pacientes con alguna enfermedad vascular no coronaria estaban incluidos y en qué proporción en cada uno de los grupos, o cuando se compara el subgrupo de mujeres, o de individuos mayores de 70 años, qué proporción de pacientes tenían una enfermedad coronaria previa. Es previsible que esos subgrupos incluyeran a pacientes con una enfermedad vascular previa, ya que el 41% del total de la población de estudio había tenido un infarto de miocardio previo, y el 24% tenía historia de otro tipo de enfermedad coronaria. Del 35% restante que no tenía historia de enfermedad coronaria, el 25% tenía historia de enfermedad cerebrovascular y el 38%, historia de enfermedad vascular periférica. Por tanto, alrededor del 87% de la población de estudio padecía una (o más de una) enfermedad cardiovascular, por lo que se puede considerar un estudio de prevención secundaria. En función de los resultados del estudio HPS, muy probablemente todos los pacientes que han padecido un episodio cardiovascular se beneficiarían del tratamiento con una estatina, independientemente de los valores de colesterol.

El estudio ASCOT⁸ se realizó en el Reino Unido y los países nórdicos, en pacientes hipertensos de alto riesgo sin enfermedad coronaria previa, por lo que podría considerarse un estudio de prevención primaria de la enfermedad coronaria (que no de enfermedad cardiovascular, ya que casi un 20% de los pacientes tanto del grupo asignado a atorvastatina como del grupo asignado a placebo tenían como antecedente alguna otra enfermedad cardiovascular).

En este ensayo los valores de colesterol debían ser inferiores a 6,5 mmol/l (alrededor de 260 mg/dl), y la media de ambos grupos, de 5,5 mmol/l (alrededor de 220 mg/dl), ligeramente inferior al estudio AFCAPS antes comentado. El estudio ASCOT demostró una reducción significativa de un 36% en el resultado combinado de muerte e infarto

de miocardio después de 3,3 años de seguimiento en una población de edad comprendida entre 40 y 79 años. Sin embargo, llama la atención que no se observaron diferencias significativas en algunos de los subgrupos analizados, como en las mujeres, los diabéticos o los pacientes con enfermedad vascular previa.

En definitiva, algunas de las cuestiones que se planteaban en los estudios ya clásicos de prevención primaria, como el beneficio en las mujeres o en los mayores de 75 años de edad, siguen sin estar resueltas. Tampoco está resuelto el tema del beneficio esperado si se hubieran realizado estos ensayos en poblaciones de más bajo riesgo, como las del área mediterránea.

Bibliografía

1. Furberg CD, Adams HP, Applegate WB, Byington RP, Espeland MA, Hartwell T, et al. Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. *Circulation* 1994; 90:1679-87.
2. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lormier AR, Macfarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
3. Salonen R, Nyyssönen K, Porkkala E, Rummikainen J, Belder R, Park J, et al. A population based primary prevention trial of the effect of LDL lowering on atherosclerotic progression in carotid and femoral arteries. *Circulation* 1995;92:1758-64.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol level. *JAMA* 1998;279:1615-22.
5. Brotons Cuixart C. Implicaciones en la práctica clínica de los megastudios sobre prevención primaria con estatinas. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:295-9.
6. Kromhout D. On the waves of the Seven Countries Study. A public health perspective on cholesterol. *Eur Heart J* 1999;20:796-802.
7. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
8. 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 Outcome Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial.