

Sumario

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: ¿ESTATINAS?

■ CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR: TABLAS

■ ENSAYOS CLÍNICOS CON ESTATINAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA Y MIXTA

– ASCOT, HPS, PROSPER

– APLICABILIDAD

■ BIBLIOGRAFÍA

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: ¿ESTATINAS?

Las enfermedades del aparato circulatorio constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. En el año 2000 causaron en España 125.723 muertes, lo que supone el 35% de todas las defunciones, con una tasa bruta de mortalidad de 315 por cada 100.000 habitantes. Los dos principales componentes de las enfermedades del aparato circulatorio son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, que en conjunto suponen algo más del 60% de la mortalidad cardiovascular total (1).

Aunque la mortalidad y morbilidad cardiovasculares presentan en España tasas inferiores a otros países occidentales, existen diferencias notables entre las comunidades autónomas, y en general la tendencia será a aumentar el número de eventos coronarios agudos a lo largo de las próximas décadas, debido principalmente al mayor envejecimiento de la población, por lo que resulta necesario intensificar las estrategias preventivas (1).

La enfermedad cardiovascular se caracteriza por tener una etiología multifactorial. Los denominados factores de riesgo cardiovascular se potencian entre sí y, además, se presentan frecuentemente asociados. Por ello, el abordaje más correcto de la prevención cardiovascular requiere una valoración conjunta de los factores de riesgo por medio del cálculo del riesgo cardiovascular (1).

El PAPPS recomienda las tablas de Framingham (Anderson 1991) para estimar el RCV.

CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El riesgo cardiovascular (RCV) establece la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) en un determinado período de tiempo, generalmente 10 años, mientras que el riesgo coronario (RC) hace referencia sólo al de sufrir una cardiopatía isquémica (1).

Utilidades más importantes del cálculo del RCV (1):

- establecer prioridades de prevención cardiovascular.
- decidir la intensidad de la intervención con la introducción o no de tratamiento farmacológico en pacientes que no han padecido un evento cardiovascular, es decir, en prevención primaria.

Hasta ahora en España, para el cálculo del riesgo cardiovascular se han venido utilizando mayoritariamente las estimaciones que provienen del estudio de Framingham (2), que presentan como ventajas la facilidad de uso y la mayor precisión en el cálculo del riesgo ya que proporcionan un valor numérico en lugar de un rango de valores (1). Sin embargo, la utilización del riesgo basado en este estudio tiene sus limitaciones (véase INFAC VOL 7- Nº 8) y quizá la más importante es que está

basado en población norteamericana que presenta un riesgo basal alto y por tanto, debe utilizarse con cautela para predecir el riesgo cardiovascular, ya que claramente sobrestima el riesgo en las poblaciones con tasa de incidencia de enfermedad coronaria baja como la mediterránea (3), lo cual puede inducir a una sobreutilización de medidas farmacológicas.

Actualmente se dispone de tablas elaboradas a partir de estudios europeos: Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (4) y también de tablas de riesgo coronario total de Framingham calibradas para la población española: Registre Gironí de Coronariopaties (REGICOR) (5). En la Tabla 1 se recogen las características más importantes de estos estudios.

Existen importantes diferencias entre ambos sistemas de cálculo (SCORE y REGICOR), y se desconocen las implicaciones potenciales a corto y a largo plazo, que se derivarían de su uso en nuestra población (6).

A la espera de disponer de los resultados de la validación retrospectiva o la adaptación con los datos de mortalidad española, la última recomendación del Programa de Activida-

La relación coste-efectividad del tratamiento con estatinas es favorable sólo en pacientes con RCV alto.

des Preventivas y Promoción de Salud (PAPPS) en la Guía de Prevención Cardiovascular en Atención Primaria es la de no introducir cambios de momento, y seguir utilizando las tablas de Framingham (Anderson 1991) para la estimación del riesgo, teniendo en cuenta una serie de matices, sobre todo para el tratamiento de la hipercolesterolemia (1):

■ Diversos estudios y datos epidemiológicos plantean que en poblaciones del sur de Europa el nivel sérico de colesterol presenta menos poder predictivo de mortalidad por cardiopatía isquémica a 6 años que otras variables como el tabaco, la hipertensión arterial, la edad o el índice de masa corporal. Esta situación puede ser debida a un mejor perfil lipídico por influencia de la dieta mediterránea u otros factores no bien conocidos.

■ Sólo en el caso de pacientes de RCV alto la relación coste-efectividad del tratamiento con estatinas es favorable (8), y por tanto, según el PAPPS el tratamiento con estatinas en prevención primaria estaría indicado en las situaciones descritas en la tabla 2.

Tabla 2
Recomendaciones de tratamiento farmacológico con estatinas en prevención primaria (1)

1. PACIENTE DE RIESGO CARDIOVASCULAR ALTO:

Estos pacientes requieren en la mayoría de los casos tratamiento farmacológico, que debe iniciarse si tras 6 meses de seguimiento de las recomendaciones de cambio en la dieta y en el estilo de vida la colesterolemia sigue en cifras ≥ 250 mg/dl o el c-LDL ≥ 160 mg/dl.

En el caso de pacientes diabéticos se aconseja tratamiento farmacológico si el colesterol total se encuentra entre 200 y 249 mg/dl y su riesgo cardiovascular es $\geq 30\%$. Si el riesgo está entre 20% y 30%, se individualizará el tratamiento farmacológico.

2. PACIENTE DE RIESGO CARDIOVASCULAR MODERADO:

Se aconseja tratamiento con estatinas cuando las cifras de colesterol total sean ≥ 300 mg/dl o bien c-LDL ≥ 190 mg/dl, tras 6 meses como mínimo de intentar reducir las cifras por medio de medidas higiénico-dietéticas y de cambios en el estilo de vida.

ENSAYOS CLINICOS CON ESTATINAS

Hasta ahora, los datos provenientes de los ensayos clínicos (EC) realizados con estatinas en prevención primaria muestran que lovastatina y pravastatina disminuyen la morbi-mortalidad coronaria, ya que reducen de forma estadísticamente significativa el número de infartos fatales y no fatales (9,10). Sin embargo, a diferencia de los resultados en prevención secundaria, no han demostrado reducir la mortalidad global de forma significativa.

Tres EC más recientes, ASCOT-LLA, HPS y PROSPER, realizados con atorvastatina, simvastatina y pravastatina, respecti-

vamente, proporcionan más evidencias sobre los beneficios de las estatinas en prevención primaria que es importante valorar. Hay que destacar que los ensayos HPS y PROSPER son mixtos (prevención primaria y secundaria) (Tabla 3).

ASCOT-LLA

El ensayo ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) valora el papel de atorvastatina 10 mg/día en 10.305 pacientes (edad media 63 años y 81% hombres) hipertensos y con al menos 3 factores de riesgo adicionales (media de 3,7), pero sin hipercolesterolemia franca (cifras

Tabla 1

	TABLAS CALIBRADAS PARA LA POBLACIÓN ESPAÑOLA FRAMINGHAM –REGICOR (5)	SCORE (4)
Población	Cohorte de Framingham adaptada a la población de Girona.	Cohortes de 12 países europeos (incluyendo 3 cohortes españolas).
Medida	Riesgo coronario (todos los eventos coronarios, mortales o no, incluyendo todo tipo de angina, IAM asintomáticos e IAM sintomáticos, mortales o no).	Riesgo de muerte cardiovascular (incluye sólo eventos letales) por enfermedad isquémica cardíaca, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y otras enfermedades vasculares ateroscleróticas.
VARIABLES	Edad (35-74 años); sexo; HDL-c; colesterol total; PAS/PAD (mmHg); tabaquismo; diabetes.	Edad (40-65 años); sexo; colesterol total/HDL-c; colesterol total; PAS/PAD (mmHg); tabaquismo.
Diabetes	Existen tablas específicas para diabéticos.	Considera a los diabéticos tipo 2 y tipo 1 con microalbuminuria como pacientes de alto riesgo cardiovascular, de ahí que no existan tablas específicas para la diabetes.
Paciente de alto riesgo	Riesgo coronario $\geq 20\%$. El porcentaje de pacientes con riesgo $>20\%$ a 10 años es 13 veces menor que con la ecuación de Framingham (3).	Riesgo de muerte cardiovascular $\geq 5\%$. Se equipara el 5% de riesgo de muerte cardiovascular con el 20% de riesgo coronario total.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> Evita la limitación de Framingham de sobrevaloración del riesgo, al basarse en población mediterránea. 	<ul style="list-style-type: none"> Se basa en muertes de origen cardiovascular, lo que permite estimar el riesgo cardiovascular global. Ofrece la posibilidad de obtener tablas para países de alto y bajo riesgo (España), además de obtener por separado tablas para acontecimientos coronarios, cerebrovasculares y cardiovasculares.
Limitaciones	<ul style="list-style-type: none"> Toma datos de incidencia de IAM en Girona (15% inferior a la media de España en el estudio IBERICA), y por tanto la validez externa de la ecuación para otras zonas de España debe aceptarse con las debidas precauciones. Necesidad de realizar una estimación de la tasa de incidencia de la angina y de IAM silente basada en la proporción observada en el estudio de Framingham. 	<ul style="list-style-type: none"> No tiene en cuenta los eventos no letales, lo que puede distanciarse del objetivo del cálculo de riesgo en prevención primaria, que no es sólo detectar pacientes con alto riesgo de morir, sino también de sufrir un episodio cardiovascular que puede causar secuelas y afectar a la calidad de vida (2). Puede no ser válida la aplicación directa de los resultados de los ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria que valoran morbi-mortalidad coronaria (6).
Observaciones	<ul style="list-style-type: none"> No hay ninguna recomendación que indique a partir de qué nivel de riesgo hay que realizar la intervención preventiva. La aplicación directa del umbral del 20% de las tablas de Framingham para catalogar las personas de alto riesgo puede no ser adecuada, y podría privar a una parte importante de nuestra población de los beneficios de la prevención primaria cardiovascular. Adjudica una categoría de riesgo coronario más baja que la de Framingham en más del 50% de mujeres y casi el 90% de los hombres. Como consecuencia, se reduce la necesidad de instaurar tratamiento farmacológico (6). 	<ul style="list-style-type: none"> Para el cálculo del riesgo de muerte cardiovascular en España se deben utilizar las tablas para países de bajo riesgo. La equivalencia del 5% de riesgo de muerte cardiovascular con el 20% de riesgo coronario no está probada y se desconocen las consecuencias clínicas de su aplicación (1). Recomendadas por la Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica (Third Joint Task Force Europeo 2003) (7).

Tabla 3
Ensayos con estatinas en prevención primaria y mixtos (adaptada de 1)

CARACTERÍSTICAS	ENSAYOS EN PREVENCIÓN PRIMARIA			ENSAYOS MIXTOS	
	WOSCOPS	AFCAPS	ASCOT-LLA	HPS	PROSPER
Fármaco	pravastatina	lovastatina	atorvastatina	simvastatina	pravastatina
Dosis (mg/día)	40	20-40	10	40	40
Duración (años)	4,9	5,2	3,3	5	3,2
Nº de pacientes	6.595	6.605	10.305	20.536	5.804
Edad media o rango (años)	55	57,5 ♂ 62,5 ♀	63	40-80	75
Hombres (%)	100	85	81	75	48
Ancianos (%)	–	–	–	28	100
Diabetes(%)	1,0	5,6	24,5	29	10,7
Cardiopatía isquémica (%)	5	0	0	65,2	26,9
RESULTADOS					
REDUCCIÓN DE COLESTEROL TOTAL					
Colesterol control (mg/dl)	272	228	201,2	227,8	220,1
Colesterol intervención (mg/dl)	217,6	184	162,5	196,9	–
Reducción colesterol	20 %	19,3 %	19,2 %	13,6 %	–
INFARTO MIOCARDIO *					
• RRR	30%	37%	36%	26%	n.s.
• RRA	2,26	2,03	1,06	3,1	
• NNT	44	49	94	33	
ICTUS					
• RRR	n.s.	–	27%	24%	n.s.
• RRA			0,63	1,4	
• NNT			158	73	
MORTALIDAD CORONARIA					
• RRR	n.s.	n.s.	–	17%	n.s.
• RRA				1,2	
• NNT				85	
MORTALIDAD TOTAL					
• RRR	n.s.	n.s.	n.s.	12%	–
• RRA				1,7	
• NNT				57	

* En el estudio AFCAPS se valora: IM mortal o no, angina inestable y muerte súbita cardíaca. Al eliminar la angina inestable los resultados pasan a ser RRR: 41,7%; RRA:1,21 y NNT: 82.

En los estudios WOSCOPS, ASCOT, HPS y PROSPER se valora: IM no mortal y enfermedad coronaria mortal.

NOTA: Los resultados del ensayo HPS se refieren al total de los pacientes incluidos en el mismo, de los cuales sólo el 14% eran de prevención primaria. En cambio, en el ensayo PROSPER los resultados corresponden sólo al subgrupo de pacientes de prevención primaria.

RRR: Reducción relativa del riesgo.

RRA: Reducción del riesgo absoluto.

NNT: Nº de pacientes que será necesario tratar para evitar un evento.

n.s.: resultado sin significación estadística.

de colesterol ≤ 250 mg/dl) (11). El estudio, diseñado con una duración de 5 años, fue suspendido tras 3,3 años de seguimiento al apreciarse una reducción significativa del 36% en la variable principal del estudio (infarto no fatal incluido el infarto silente y enfermedad coronaria fatal). Este resultado debe matizarse por varios motivos (12-14):

- El nº necesario de pacientes a tratar (NNT) para evitar un episodio coronario o un accidente cerebrovascular (ACV) a 3,3 años es elevado, NNT de 94 y 158 respectivamente.
- No se obtuvieron los efectos beneficiosos anteriores en los subgrupos de mujeres y pacientes diabéticos.
- A pesar de que los **pacientes** eran de **alto riesgo** no se obtuvieron beneficios en la mortalidad, si bien hay que tener en cuenta que el ensayo se interrumpió prematuramente.
- La reducción del riesgo absoluto es de 3,4 casos/1000 pacientes/año en la reducción de infartos de miocardio no mortales y enfermedad coronaria mortal y de 2 casos/1000 pacientes/año en la reducción de ACV. Es decir, los pacientes aleatorizados al grupo placebo presentaban una probabilidad del 95% de no sufrir un acontecimiento coronario en 5 años frente al 97% de probabilidad en el grupo tratado con atorvastatina. Se trata, por tanto, de un beneficio discreto.

La prevención primaria de la enfermedad cardiovascular debe dirigirse hacia pacientes con alto RCV.

HPS

El ensayo HPS (Heart Protection Study) es un ensayo mixto, en el que **sólo el 14% de los pacientes incluidos eran de prevención primaria**. Simvastatina 40 mg/día durante 5 años redujo la aparición de eventos coronarios mayores (infarto de miocardio no fatal o muerte por enfermedad coronaria) en un 26%, y en un 24% la incidencia de ACV. Estos resultados fueron independientes de la edad, sexo, niveles basales de colesterol y disminución de cifras de colesterol. Así mismo, la mortalidad total se redujo en un 12% (15).

Sin embargo, los criterios de inclusión del estudio (antecedentes previos de enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral o periférica, diabetes o hipertensión tratada en varones mayores de 65 años), hicieron que muchos pacientes quedaran excluidos del mismo, y por lo tanto, los resultados no pueden utilizarse para predecir la seguridad y eficacia de simvastatina en población general (15,16).

PROSPER

Al igual que en el ensayo HPS se trata de un EC mixto (prevención primaria y secundaria), ya que el 44% de los

pacientes presentaba enfermedad cardiovascular previa. Se trata de un ensayo específico en población de **edad avanzada (70-82 años)** en el que tras 3,2 años de duración, pravastatina 40 mg/día no redujo la aparición de infartos ni de ACV en el subgrupo de pacientes de prevención primaria (17).

APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

Una vez conocidos los resultados de los ensayos clínicos es necesario tener en cuenta una serie de cuestiones que van a repercutir en la aplicabilidad de los resultados de los ensayos en nuestra población:

- Los ensayos se han realizado en pacientes que presentan un RCV más elevado y una incidencia mayor de enfermedad cardiovascular que la población mediterránea. Por lo tanto, es posible que un resultado positivo o favorable de un ensayo resulte más modesto en nuestra población. El NNT para prevenir un episodio adicional se incrementa al disminuir el RCV.

- Los beneficios obtenidos no siempre se pueden extrapolar a mujeres y ancianos, ya que la mayoría de los EC se realizan en varones.

- La mayoría de los ensayos se han realizado en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

- El cumplimiento terapéutico de estatinas en España es sólo del 50%, a diferencia de lo que ocurre en los EC donde el cumplimiento de los pacientes está controlado o se excluyen del mismo los pacientes con problemas de cumplimiento. Por lo tanto, los resultados del estudio van a ser mucho menores en nuestro medio (13).

- Ningún tratamiento está exento de efectos adversos. En algunos casos, pueden ser graves, como en el ensayo PROSPER en el que se observó un aumento del 25% de cáncer de nuevo diagnóstico en el grupo tratado con pravastatina (17).

Por todo esto deberíamos ir más allá de los propios resultados de los EC y realizar una valoración global del impacto que sobre la salud del paciente tendría la instauración de un tratamiento farmacológico (balance beneficio-riesgo), todo ello sin olvidar que estamos hablando de prevención primaria (12). Además, la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular se centra por definición en personas sanas en las que una intervención con fármacos debe meditarla cuidadosamente y dirigirse hacia las personas con mayor riesgo cardiovascular (1).

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC). Guía de Prevención Cardiovascular en Atención Primaria. Madrid: PAPPS-SEMFYC; 2003. [Monografía en internet]. Disponible en: <http://www.papps.org/guiacardio/cardiovascular.pdf>
2. Brotons C. Mejoremos la predicción del riesgo coronario en España. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3): 225-7.
3. Brotons C, Cascant P, Ribera A, Moral I, Permanyer G. Utilidad de la medición del riesgo coronario a partir de la ecuación del estudio de Framingham: estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(9):327-30.
4. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003; 24: 987-1003.
5. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):253-61.
6. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfis I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(14):521-6.
7. Executive Summary. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-1610
8. National Cholesterol Education Program. 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(19):2486-2497.
9. Dows JR, Clearfield M, Weiss S, Whitney E, Shapiro DR, Beeze PA, et al. Prevención primaria de los eventos coronarios agudos con lovastatina en varones y mujeres con concentraciones promedio de colesterol. Resultados del AFCAPS/TexCAPS. *JAMA (ed. Esp.)*. 1998;7: 305-313.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al; the Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-7.
11. 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 Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:1149-58.
12. Do statins have a role in primary prevention?. *Therapeutics Initiative. Therapeutics Letter*. 2003;48.
13. Erviti J, Brugos A. Estudio "ASCOT-LLA" (Atorvastatina en hipertensos con colesterol normal): Revisión bibliográfica y evaluación crítica. *BIT*. 2003;11(3):17-22.
14. What are the odds at ASCOT today?[commentary]. *Lancet*. 2003;361:1144-5.
15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360:7-22.
16. Statin's benefit for secondary prevention confirmed. *Therapeutics Initiative. Therapeutics Letter*. 2003: 49.
17. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al; grupo de estudio PROSPER. Pravastatina en individuos ancianos con riesgo de enfermedad vascular (PROSPER): un ensayo controlado y aleatorizado. *Lancet (ed.esp)*. 2002; 360:1623-30.

Fecha revisión bibliográfica: marzo 2004

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáriz, Maite Callén, Aritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloquiegui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD