

## Tratar intensivamente con estatinas en prevención secundaria tiene ventajas e inconvenientes.

Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2010;376:1670-81.

### Pregunta de investigación:

¿Es seguro y eficaz el tratamiento intensivo con estatinas?

### Método:

**Diseño:** metanálisis de datos individuales de ensayos controlados y aleatorizados.

**Fuentes de datos:** Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration.

**Selección y valoración de artículos:** ensayos aleatorizados con al menos 1.000 participantes tratados al menos 2 años que comparen tratamiento con estatinas a dosis estándar vs placebo; y a dosis intensivas vs estándar, y que puedan aportar datos individuales, finalizados antes del 2009. No se valora la calidad de los mismos.

**Variables resultado principales:** eventos vasculares mayores (EVM) (muerte coronaria, infarto de miocardio, revascularización coronaria e ictus isquémico). Nuevos casos de cáncer.

**Resultados:** se incluyeron 21 ensayos (n=129.526, seguimiento medio 4.8 años) de dosis convencionales vs placebo, y 5 ensayos (n=39.612, seguimiento medio 5.1 años) de dosis intensivas vs estándar.

La terapia a dosis estándar consigue una reducción media de EVM del 1.2%, reduciéndose el colesterol LDL (LDLc) en 1.07 mmol/L. Hay heterogeneidad entre estudios. La terapia con dosis intensivas frente a dosis estándar, añade una reducción de EVM del 0.8% en la población ensayada (síndrome coronario agudo ó enfermedad coronaria previa), reduciéndose adicionalmente en 0.51 mmol/L el LDLc. También hay heterogeneidad. Principalmente se evitan procedimientos de revascularización (3.2% estándar y 2.6% intensiva, al año).

### Beneficios y daños de estatinas a dosis intensivas vs dosis estándar (metanálisis de 5 ensayos clínicos)

	<b>Estatinas intensivas</b>	<b>Estatinas estándar</b>	<b>RRR (IC95%)</b>	<b>NNT / NNH</b>
<b>Evento Vascular Mayor</b>	4.5%	5.3%	15% (11-18)	125
<b>Rabdomiolisis</b>	14/20.000	6/20.000		2.500

**Intensivas** (atorvastatina 80 ó simvastatina 80). **Estándar** (atorvastatina 10, pravastatina 40, simvastatina 20). **RRR:** reducción del riesgo relativo. **NNT:** número necesario tratar para obtener un beneficio. **NNH:** número necesario a tratar para producir un daño.

No se observa disminución significativa de la mortalidad por cualquier causa. Ni aumenta la incidencia de cáncer. El tratamiento intensivo vs convencional se asocia a 4 casos adicionales de rabdomiolisis por 10.000.

**Conclusión de los autores:** Una reducción adicional de LDLc produce, de manera segura, una reducción adicional de la incidencia de ataques cardíacos, revascularizaciones e ictus isquémicos. Cada mmol/L de reducción de LDLc se reduce la tasa anual de estos eventos en torno a un 20%. No se evidencia ningún límite dentro del rango estudiado de colesterol, lo que sugiere que reducciones de LDLc de 2-3 mmol/L reduciría el riesgo un 40-50%.

**Fuente de financiación:** UK Medical Research Council, British Heart Foundation, European Community Biomed Programme, Australian National Health and Medical Research Council, and National Heart Foundation.

**Comentario:** Las reducciones en LDLc parecen ser proporcionales a las reducciones relativas del riesgo de eventos vasculares, independientemente del valor de partida y sin que se observe un valor por debajo del cual mayores disminuciones fueran perjudiciales. La población estudiada con dosis intensivas es heterogénea, enfermos coronarios y/o con síndrome coronario agudo reciente, lo que supone una limitación del análisis. Además las estatinas parecen ser eficaces solo a nivel vascular, no habiendo resultados positivos (frente a placebo) en pacientes con insuficiencia cardíaca o renal (1). Esto implica que los beneficios solo se manifiestan en pacientes de muy alto riesgo coronario basal.

Cuando se analizan independientemente las variables agregadas en EVM del metanálisis de dosis intensivas versus convencionales, se observa que la mayor parte de los beneficios son menos revascularizaciones (achacable a decisión médica en gran medida), pero no se observan ventajas claras en muerte coronaria, ni ictus hemorrágicos. Tampoco la mortalidad por cualquier causa parece mejorar.

Quizás la limitación más importante es no haber evaluado suficientemente los daños asociados al tratamiento, como la miopatía, la disfunción hepática o la incidencia de diabetes. Las tasas de abandono por mialgia se duplican con atorvastatina 80 frente a simvastatina 20 ó 40 (2.2% vs. 1.1%), así como el global de abandonos por efectos adversos (9.6% vs. 4.2%) (2).

Estas cifras hay que introducirlas en la ecuación beneficio/riesgo así como tener en cuenta la razón beneficio/coste. Dado que la diferencia de costes, a día de hoy es alta y los beneficios en términos absolutos dependen del nivel de riesgo basal del paciente, parece razonable mantener las actuales recomendaciones sobre uso de estatinas a dosis intensivas limitándolas a pacientes de muy alto riesgo en prevención secundaria (3,4).

**MENSAJE PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA:** Pueden beneficiarse de estatinas a dosis intensivas los pacientes con SCA reciente y enfermos coronarios de particular alto riesgo. Hay incertidumbre sobre algunos riesgos: diabetes, hemorragia cerebral, daño muscular y hepático.

**Bibliografía:** (1) Cheung BMY, Lam KSL. Is intensive LDL-cholesterol lowering beneficial and safe? Lancet 2010;376:1622. (2) Pedersen TR, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. JAMA 2005;294:2437-45. (3) NICE. Lipid modification. Clinical Guideline 67. Marzo 2010. (4) Osakidetza. Guía de Práctica Clínica sobre el manejo de los lípidos como factor de riesgo vascular. 2008.

### Cumple 21 de los 27 criterios PRISMA.

**Términos Mesh:** Vascular Diseases, Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors, Secondary Prevention.

**Autores:** Juan Carlos Domínguez Camacho (Servicio Andaluz de Salud), Olga Ortiz Rodríguez (Servicio Extremeño de Salud), M<sup>a</sup> Carmen Montero Balosa (Servicio Andaluz de Salud).