

Editorial

¿Se debería intensificar el tratamiento hipolipemiente tras la implantación de un *stent* farmacoactivo?

Should We Up the Intensity of Statin Therapy After Placing a Drug-eluting Stent?

Kinjan H. Parikh y Ajay J. Kirtane*

Columbia University Medical Center/New York-Presbyterian Hospital and the Cardiovascular Research Foundation, Nueva York, Estados Unidos

Historia del artículo:

On-line el 16 de diciembre de 2017

Las estatinas, que actúan inhibiendo la HMG-CoA reductasa, se han convertido en uno de los componentes más habituales de la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA). Los efectos beneficiosos que aportan las estatinas no se deben únicamente a su capacidad de reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL), sino también a otros efectos favorables como la mejora de la función endotelial, la reducción de la inflamación vascular, la adhesión plaquetaria y la formación de trombo.

Se ha demostrado de manera uniforme en ensayos de prevención tanto primaria^{1,2} como secundaria^{3–5} que el uso de estatinas reduce el riesgo de ECVA. La eficacia del tratamiento con estatinas en todo el espectro de la ECVA se ha relacionado con la magnitud de la reducción de LDL producida por estos fármacos. En consecuencia, en ensayos previos, se ha evidenciado la importancia de la dosis de estatinas y se ha demostrado que un tratamiento con estatinas más intenso aporta un beneficio aún mayor que el tratamiento de menor intensidad. El tratamiento con estatinas de mayor intensidad puede reducir de manera más enérgica la progresión de la placa de aterosclerosis⁶. En el ensayo Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22), el tratamiento intensivo alcanzó unos resultados superiores a los del tratamiento estándar en la reducción de eventos clínicos en pacientes que ya habían sufrido un evento coronario agudo⁷. De manera análoga, en el ensayo Treating to New Targets (TNT) se observaron menos eventos adversos cardíacos mayores en los pacientes estables tratados con 80 mg de atorvastatina en comparación con los tratados con 10 mg⁸.

Aunque se ha observado que el tratamiento con estatinas produce efectos beneficiosos para una amplia variedad de indicaciones, en realidad se trata con estos fármacos a un número de pacientes menor que el esperable. Por ejemplo, estudios previos han puesto de manifiesto que solo una minoría (solo un 18–28%) de los pacientes con síndrome coronario agudo reciben tratamiento con estatinas al alta^{9,10}, y de los pacientes con angina estable o inestable tratados con *bypass* o implante de *stent*, solo el 35% recibió tratamiento con estatinas después de la intervención¹¹.

A pesar de los avances en la aplicación y la adhesión a las guías, es posible que también se esté infratratando con estatinas y modificaciones del estilo de vida a los pacientes a los que se implantan los *stents* farmacoactivos (SFA) actuales.

En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Im et al. detallan los resultados de un estudio aleatorizado de tamaño mediano-grande, en el que se evaluó la capacidad del tratamiento de alta intensidad con estatinas (en comparación con un tratamiento con estatinas menos intenso) para reducir los eventos adversos tardíos tras el implante de un SFA. Aunque se podría poner en duda que fuera equilibrada la aleatorización a tratamientos de alta frente a baja intensidad con estatinas de los pacientes con ECVA establecida, los investigadores del estudio aleatorizaron a 2.000 pacientes clínicamente estables en monoterapia con ácido acetilsalicílico que no habían sufrido eventos clínicos durante 12 meses después del implante de un SFA¹². Se asignó a los participantes en el estudio a tratamiento con estatinas de alta intensidad (atorvastatina 40 mg) o baja intensidad (pravastatina 20 mg), tras lo cual se realizó un seguimiento para la identificación de posibles eventos adversos durante el año siguiente.

El objetivo principal del estudio fue una combinación de eventos poco convencional formada por muerte, infarto de miocardio, ictus, trombosis del *stent*, nueva revascularización, deterioro de la función renal, intervención por enfermedad arterial periférica o reingreso por «eventos cardíacos significativos». Pese a emplearse una combinación de varios objetivos en el criterio de evaluación general (presumiblemente para aumentar la potencia estadística del estudio), el objetivo principal se observó solo en 65 pacientes: 25 (2,5%) del grupo de tratamiento con estatinas de alta intensidad y 40 (4,1%) del grupo de tratamiento con estatinas de baja intensidad. Aunque los autores del estudio enumeran los eventos específicos que motivaron la diferencia entre los grupos, resulta difícil llegar a conclusiones claras, dadas la multitud de eventos incluidos en el objetivo combinado y la frecuencia relativamente baja de cada tipo de evento incluido. Lo ideal en este estudio sería que se hubiera seguido a los pacientes durante un periodo más largo, en el que podrían haberse puesto de manifiesto más claramente los probables efectos beneficiosos de un tratamiento con estatinas de mayor intensidad.

El punto fuerte del estudio está en el considerable trabajo realizado por los investigadores en llevar a cabo un ensayo

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.05.028>, *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:423–431.

* Autor para correspondencia: Columbia University Medical Center, 161 Fort Washington Ave, 6th Floor, Nueva York, NY 10032, Estados Unidos.

Correo electrónico: akirtane@columbia.edu (A.J. Kirtane).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2017.09.023>

0300-8932/© 2017 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

aleatorizado para examinar una cuestión importante de la prevención secundaria en pacientes con ECVA establecida. Esto tiene cierto carácter de novedad, puesto que son escasos los estudios sobre el beneficio que aportan las estatinas específicamente tras el implante de los SFA de nueva generación. El ensayo resalta la importancia del tratamiento con estatinas, en especial las de alta intensidad, tras el implante de un SFA. Aunque se excluyó a 11.287 pacientes del conjunto inicial de 13.287, y solo el 15% cumplía los criterios de inclusión, es de destacar que los autores pudieran aleatorizar a 2.000 pacientes.

Dada la evidencia abrumadora que respalda el efecto favorable de las estatinas en la prevención y el tratamiento de la enfermedad cardiovascular, lo que requiere más estudio es el posible motivo de que estos fármacos se infrautilicen en la práctica clínica real¹³. Los motivos del escaso uso de tratamientos establecidos, como las estatinas, pueden ser multifactoriales, e incluyen cuestiones logísticas, ambientales, sociales y culturales. Por ejemplo, los obstáculos debidos a los costes, las transiciones en la asistencia sanitaria entre el contexto de hospitalización y el ambulatorio, la pérdida para el seguimiento, la preocupación por los posibles efectos adversos y las creencias culturales son factores que pueden influir en el uso de estos tratamientos. Se ha planteado la hipótesis de que determinados subgrupos de pacientes (como los muy ancianos, los que sufren una enfermedad renal crónica y los pacientes dializados) puedan obtener menos efectos beneficiosos del tratamiento intensivo con estatinas^{14,15}. No obstante, las guías actuales respaldan el uso de estatinas de alta intensidad para los pacientes con una ECVA establecida, como los tratados con una intervención coronaria percutánea. Además, las complicaciones graves del tratamiento con estatinas son raras. La tasa general de toxicidad hepática es inferior al 1%, pero es ligeramente superior con el tratamiento con estatinas de alta intensidad: en el ensayo TNT, esta complicación se produjo solo en el 0,2% de los pacientes tratados con atorvastatina 10 mg y en el 1,2% de los tratados con 80 mg¹⁶. La rabdomiolisis es también rara, aunque su frecuencia puede aumentar si las estatinas se toman de manera concomitante con otras medicaciones que afectan al sistema del citocromo P450 3A4.

Tal vez el obstáculo más importante para el uso de estatinas sea la percepción de otros efectos adversos, como los síntomas musculares o incluso la disfunción cognitiva. A pesar de los ensayos que indican los pocos efectos de las estatinas en estos ámbitos, la percepción de un posible daño o efecto «nocebo» con las estatinas puede ser profunda. En el estudio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, los autores utilizaron un diseño secuencial con una fase con enmascaramiento y una sin él para estudiar este efecto¹⁷. En la fase con enmascaramiento, la mayor parte de los efectos adversos se dieron con frecuencias similares en los participantes tratados con estatinas y con placebo. En la fase sin enmascaramiento, los acontecimientos adversos de tipo muscular se dieron con una frecuencia significativamente superior en el grupo de tratamiento con estatinas que en el no tratado con estos fármacos, sin que se apreciaran diferencias en otros acontecimientos adversos.

En última instancia, este fenómeno podría constituir el obstáculo más importante para el uso más efectivo de los tratamientos con estatinas. Queda por determinar si una mayor concienciación y más instrucción sanitaria sobre los beneficios totales (y los escasos riesgos) del tratamiento con estatinas de mayor intensidad podrían contrarrestar esta percepción. Las

medidas que conduzcan a un aumento del uso de los tratamientos con estatinas de mayor intensidad en los pacientes en máximo riesgo (los que tienen una ECVA establecida) son imprescindibles en salud pública, en especial teniendo en cuenta el crecimiento acelerado de la ECVA en todo el mundo.

CONFLICTO DE INTERESES

A.J. Kirtane declara subvenciones institucionales a la Columbia University y/o la Cardiovascular Research Foundation por parte de Medtronic, Boston Scientific, Abbott Vascular, Abiomed, CSI, CathWorks, Siemens, Philips y ReCor Medical.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. West of Scotland Coronary Prevention study group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995;333:1301–1308.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS: Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention study. *JAMA*. 1998;279:1615–1622.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4 S). *Lancet*. 1994;344:1383–1389.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events trial investigators. *N Engl J Med*. 1996;335:1001–1009.
5. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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.
6. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1071–1080.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2004;350:1495–1504.
8. Waters DD, Guyton JR, Herrington DM, et al. Treating to New Targets (TNT) Study: does lowering low-density lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am J Cardiol*. 2004;93:154–158.
9. Aronow HD, Topol EJ, Roe MT, et al. Effect of lipid-lowering therapy on early mortality after acute coronary syndromes: an observational study. *Lancet*. 2001;357:1063–1068.
10. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1 year survival. *JAMA*. 2001;285:430–436.
11. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multi-vessel disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1117–1124.
12. Im E, Cho YH, Suh Y, et al. High-intensity Statin Treatments in Clinically Stable Patients on Aspirin Monotherapy 12 Months After Drug-eluting Stent Implantation: A Randomized Study. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71: 423–431.
13. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Degree of Lipid Control in Patients With Coronary Heart Disease and Measures Adopted by Physicians. REPAR Study. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:931–938.
14. Wanner C, Krane V, Arz W, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*. 2005;353:1640.
15. Krane V, Winkler K, Drechsler C, et al. German Diabetes and Dialysis Study Investigators Effect of atorvastatin on inflammation and outcomes in patient with type 2 diabetes mellitus on hemodialysis. *Kidney Int*. 2008;74:1461–1467.
16. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425–1435.
17. Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomized double-blind placebo-controlled trial and its non-randomized non-blind extension phase. *Lancet*. 2017;389:2473–2481.