

Los resultados del estudio JUPITER cambian los criterios de prevención primaria en la práctica clínica

Agonista

ALFREDO LOZADA

Los resultados del estudio JUPITER (1) aumentarán la cantidad de pacientes con indicación de tratamiento con estatinas. Para desarrollar la razón de esta afirmación me enfocaré en los siguientes tres puntos: deficiencias del puntaje de riesgo de Framingham del APT III, la creciente importancia de la proteína C reactiva (PCR) en la predicción del riesgo cardiovascular (RCV) y, finalmente, los resultados del estudio JUPITER.

La mayoría de los expertos aceptan ampliamente la utilización del puntaje de riesgo de Framingham (PRF) y es de uso masivo en la práctica clínica. Pero el PRF tiene algunas deficiencias en las mujeres, en los añosos y en las personas con historia familiar de enfermedad coronaria precoz. Esas deficiencias del PRF han llevado a que se realizaran estudios que permitan mejorar su *performance*.

Por ejemplo, Ridker en el largo seguimiento del Women's Health Study (WHS) mostró que en las mujeres se podía mejorar la predicción del riesgo estimada con los lípidos. Se detectó que la predicción era aún mejor con niveles de colesterol bajos y PCR elevada (Figura 1). (2)

Posteriormente, Ridker demostró que la PCR sumada al PRF era el mejor predictor de riesgo de todos los factores de riesgo no tradicionales evaluados en estudios anteriores. Con esos y otros resultados relacionados con la historia familiar de enfermedad coronaria precoz se creó el puntaje de riesgo de Reynolds. Sus diferencias con el PRF radican en que

éste no incluye en el cálculo de puntos la historia familiar ni la PCR, en tanto que el de Reynolds lo hace.

En un análisis posterior de 14.719 pacientes de las 28.263 del WHS también se observó que las que tenían PCR elevada y síndrome metabólico (SM) tenían un riesgo cardiovascular mucho más elevado que las mujeres sin estos dos componentes.

Muchos de los métodos para evaluar la presencia de aterosclerosis subclínica o inflamación tienen peor *performance* en los pacientes con riesgo alto y en aquellos que tienen riesgo bajo. Los estudios de la PCR se orientaron a los pacientes de riesgo moderadamente alto e intermedio y es ahí donde todos estos métodos para detectar aterosclerosis subclínica tienen la mejor *performance*.

Algunas objeciones recientes al uso de la PCR provienen de un análisis de los autores del Copenhagen City Heart Study. Concluyen que habría una causalidad inversa entre enfermedad cardiovascular y PCR; por lo tanto, la PCR no es un buen marcador dado que está determinada genéticamente. Varios comentarios posteriores a este estudio objetan la aleatorización mendeliana utilizada en el Copenhagen City Heart Study.

El estudio JUPITER se diseñó para evaluar los efectos del tratamiento con estatina *versus* placebo en ese tipo de pacientes de riesgo intermedio. Sus tres criterios de inclusión lo diferencian claramente de estudios previos. Esos tres criterios son: edad mayor de 60 años en las mujeres y mayor de 50 años en los hom-

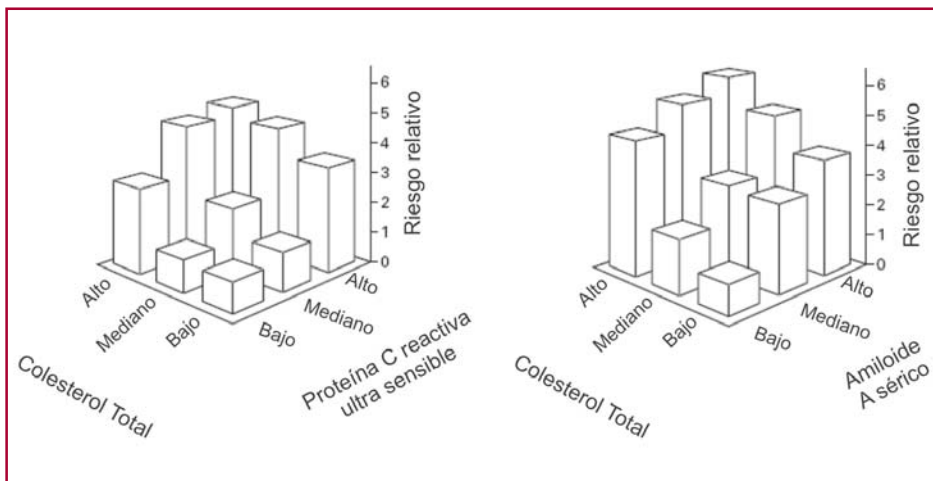


Fig. 1. Marcadores de inflamación y riesgo cardiovascular en mujeres (1).

bres, LDL < 130 mg y proteína C reactiva > 2 mg/L. Por lo tanto, sus resultados se aplican fundamentalmente a los grupos de pacientes con esas mismas características.

Investigadores de la Universidad de Yale publicaron un análisis que aplica los resultados del estudio JUPITER a la población de la National Health and Nutrition Examination Survey y los compararon con aquellos que tenían características similares a los participantes del JUPITER (Figura 2). (3)

En ese análisis entre la muestra del NHANES y los resultados del estudio JUPITER, los autores concluyen que éste va a impactar en las recomendaciones de tratamiento de alrededor del 20% de los pacientes añosos o de edad mediana, aumentándolas.

También concluyeron que los nuevos pacientes que ahora tendrán indicación terapéutica tenderán a ser mujeres, más viejos y a padecer de obesidad, hipertensión y síndrome metabólico.

Luego, los autores calcularon el número de individuos de la población estadounidense que presenta características similares y llegaron a la conclusión de que también debería haber una indicación terapéutica para lo que ellos llamaron grupo JUPITER extendido, es decir, con las características del JUPITER pero con LDL entre 130 y 160 mg/dl.

Por lo general, los resultados que se trasladan rápidamente a la práctica clínica provienen de estudios con diseño y control adecuados, se repiten en algún otro estudio similar y que los consensos de expertos y sus recomendaciones los respaldan.

En el poco tiempo transcurrido desde la publicación del estudio JUPITER, las opiniones de expertos han sido mayoritariamente favorables. Por lo tanto,

es posible que sus resultados se apliquen rápidamente a ese gran grupo de la población con riesgo incrementado que se beneficia con el tratamiento y que incluye a los de riesgo intermedio y PCR elevada.

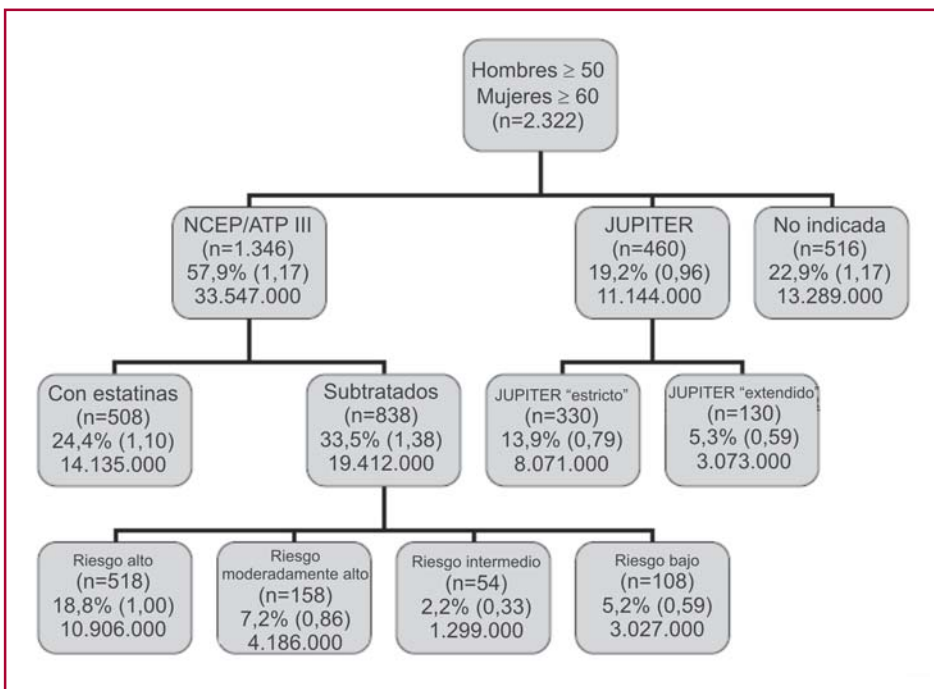
En el estudio JUPITER, el grado de reducción del LDL fue el más potente obtenido en un estudio de morbimortalidad con estatinas y se debió a la dosis de 20 mg/día utilizada. La reducción de puntos finales también fue la más pronunciada alcanzada en estudios y la más temprana en el tiempo (un tiempo promedio de menos de 2 años de duración del tratamiento) (Figura 3). (1)

Debido a la dosis utilizada en el estudio JUPITER, es auspiciosa la ausencia de rhabdomiólisis (un caso por trauma e influenza luego de suspender la droga), junto con la similar frecuencia de mialgia, envaramiento o debilidad muscular entre ambos grupos. También en los grupos placebo y rosuvastatina hubo 9 y 10 casos, respectivamente, de miopatía, definida como mialgia más elevación persistente de CPK.

Ninguno de los estudios de morbimortalidad con intervención con estatinas en prevención primaria mostró la magnitud del efecto que se evidenció en el JUPITER. Tampoco ninguno mostró el rápido comienzo de los beneficios en los eventos cardiovasculares que se observó en el JUPITER. La excepción en el rápido comienzo de acción estuvo dada en otros tipos de pacientes, como los de los estudios en síndromes coronarios agudos. Ese grupo es muy diferente de los pacientes de los estudios con estatinas en prevención primaria o de riesgo *no* alto. A ese grupo están orientados los resultados del JUPITER.

Los costos de las estatinas serán una consideración muy importante para trasladar los beneficios del

Fig. 2. Proyección potencial para EE.UU. del uso de estatinas de aplicarse los criterios de tratamiento del estudio JUPITER (3).



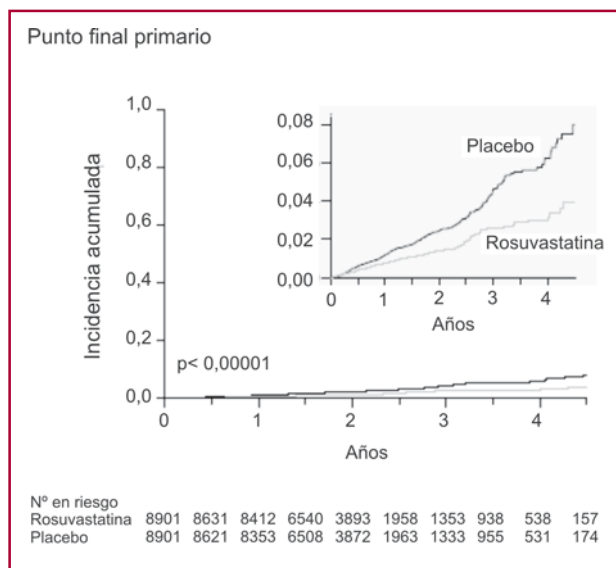


Fig. 3. Evolución acumulada del punto final primario comparando placebo con Rosuvastatina en el estudio JUPITER (1)

Antagonista

ARTURO CAGIDE^{MTSAC}

La conclusión de los autores del recientemente comunicado estudio JUPITER (1) fue la siguiente: "En personas aparentemente sanas sin hiperlipidemia pero con elevación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad, la rosuvastatina reduce significativamente la incidencia de eventos vasculares mayores".

Esta conclusión se sostiene en que luego de incluir cerca de 18.000 individuos (seguimiento proyectado a 4 años, pero interrumpido en forma anticipada a los 1,9 años), la incidencia de episodios vasculares mayores con rosuvastatina se redujo de 1,36%/año a 0,77%/año (*hazard ratio* 0,56; [IC 95], 0,46-0,69). Complicaciones como miopatía, daño hepático y cáncer no fueron mayores en el grupo tratado con estatinas.

El traslado a la práctica asistencial de la conclusión anterior implica que, en todo paciente sin antecedentes vasculares (prevención primaria) con LDL inferior a 130 mg/L, debería dosarse proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR) y, en caso de que resultara elevada (2 mg/L o más), iniciar el tratamiento con rosuvastatina (20 mg/día).

Las guías de prevención primaria deberían modificarse en dos puntos fundamentales: 1) se reduce, sin límite inferior, el nivel de LDL a tratar con estatinas y 2) se incluye el "conjunto" PCR-estatinas como estrategia pronóstico-terapéutica.

La generalización de esta conducta tendría implicaciones en su aplicación individual, pero sobre

JUPITER a individuos con características similares a los del estudio. En otros países, esos costos habitualmente se minimizan con la utilización de genéricos de bajo precio, pero en la Argentina esa instancia será difícil a causa de los intereses creados en esa área. Inmediatamente después de la presentación de los resultados aparecieron nuevas copias de rosuvastatina con precios similares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
2. Ridker PM, et al. C- Reactive Protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000;342:836-43.
3. Spatz ES, et al. From here to Jupiter. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:41-8.
4. Zacho J, et al. Genetically elevated C Reactive Protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 2008;359:1897-908.
5. HPS Collaborative Group. MRC HPS study. *Lancet* 2002;360:7-22.

todo en el sistema de salud como estrategia poblacional.

¿QUÉ SABÍAMOS ANTES DEL JUPITER?

1. La reducción de episodios vasculares mayores por estatinas está asociada con la disminución del colesterol LDL. La reducción relativa es de 0,26 (IC 0,18-0,33) por cada mmol/L (39 mg/dl) de reducción del colesterol LDL; el efecto es pleno al cabo de 2 años de tratamiento. Esta relación se deriva del análisis en conjunto de pacientes con antecedentes vasculares y sin ellos (53% en prevención primaria). (2)
2. El "efecto clínico cuantitativo" (número de pacientes que es necesario tratar para prevenir un episodio) depende del riesgo vascular global independientemente del nivel de LDL pretratamiento (Figuras 1 y 2; Tabla 1).
3. La reducción proporcional de eventos vasculares mayores por mmol/L (39 mg/dl) de reducción del colesterol LDL también es cercana al 25% en todos los subgrupos analizados.
4. Específicamente, en el metaanálisis (Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators) (2) los autores señalan respecto de los subgrupos: "incluyendo los individuos con colesterol LDL pretratamiento de 2,6 mmol/L (100 mg/dl) o menos se ob-

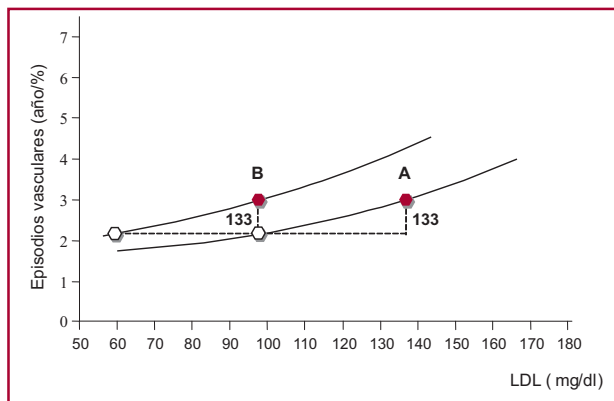


Fig. 1. Beneficio clínico del tratamiento con estatinas en relación con el riesgo y descenso del LDL. Dos poblaciones (A y B) con diferente LDL basal tienen un riesgo similar por el efecto de otras variables pronósticas. El descenso de 40 mg/dl del LDL induce un beneficio clínico similar, expresado por el número a tratar. En el ejemplo por cada 133 individuos tratados se evita un episodio vascular mayor. Ambas curvas tienen igual pendiente: con un descenso de 39 mg del LDL, el riesgo se reduce un 25%.

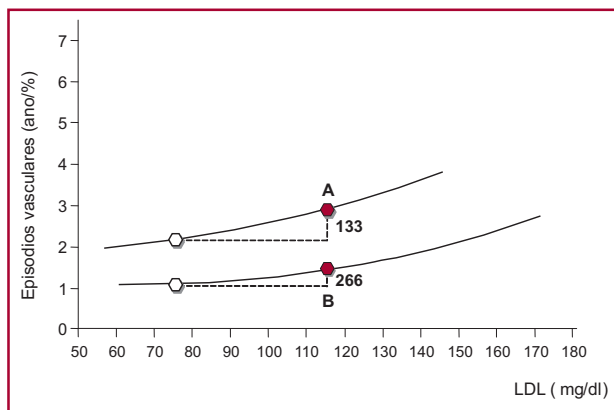


Fig. 2. En este caso, dos poblaciones (A y B) con la misma concentración basal de LDL difieren en el riesgo. Al descender 39 mg/dl el LDL, el beneficio clínico expresado por el número a tratar es de 133 individuos en la población A y de 266 en la B. Las curvas tienen la misma pendiente que las curvas de la Figura 1.

Tabla 1. Efecto del tratamiento con estatinas sobre los eventos vasculares mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización y muerte al reducir 1 mm (3 mg/dl) el nivel de colesterol LDL

%/año	RRR/%	RA	N° a tratar
3,0	25	0,75	133
2,5	25	0,63	160
2,0	25	0,50	200
1,5	25	0,36	266
1,0	25	0,25	400

%/año: Tasa de eventos anuales en grupo control. RRR: Reducción relativa del riesgo. RA: Reducción absoluta. N a tratar: Número de individuos que es necesario tratar para evitar un episodio vascular mayor por año de tratamiento.

servaron menos eventos vasculares: (200 [6,0%] estatinas vs 247 [7,4%] control; RR 0,75, 99% IC: 0,56-1,01; p = 0,01)". (2)

¿QUÉ SABEMOS DESPUÉS DEL JUPITER?

1. Que 20 mg diarios de rosuvastatina disminuyeron el 44% la tasa de episodios vasculares mayores (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización, internación por angina inestable o muerte vascular).
2. Que la reducción del colesterol LDL fue de aproximadamente el 50%, con un valor postratamiento cercano a 55 mg/dl, sin efectos colaterales significativos durante 1,9 años de seguimiento.
3. Que la reducción del 46% en la incidencia de eventos vasculares mayores fue superior a la esperada (el cálculo de la muestra estimó una disminución del 25%). Esto se debió posiblemente a un doble mecanismo: descenso pronunciado del LDL por dosis elevada de rosuvastatina y mayor efecto clínico por unidad de descenso del LDL.
4. Que la presunción acerca del efecto de las estatinas en pacientes sin enfermedad vascular clínica y LDL inferior a 2,6 mmol/L (100 mg/dl) resultó correcta, ya que se confirmó en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con un gran número de pacientes. El nivel de evidencia se elevó del grado B (metaanálisis) al grado A (estudio clínico aleatorizado).

¿EN QUÉ NO PODEMOS CONCLUIR LUEGO DEL JUPITER?

1. Que la del JUPITER sea una población de bajo riesgo (igual o inferior a 1%/año) por puntaje de Framingham, de la cual la PCR permitió seleccionar un subgrupo individuos de riesgo moderado. Dos razones excluyen esta posibilidad: en primer lugar, porque el valor pronóstico de la PCR tiene un riesgo relativo reducido (3) y capacidad de discriminación limitada, (4) y en segundo lugar, porque el 40% de los pacientes tenían síndrome metabólico, el 25% un índice de masa corporal superior a 32, triglicéridos mayor de 169 mg/dl o glucemia superior a 102 mg/dl, situaciones clínicas asociadas con riesgo vascular no consideradas en el Framingham. (1)
2. Que en individuos sin antecedentes vasculares con LDL < 130 mg/L, el efecto de la rosuvastatina que de limitado a aquellos con PCR elevada, ya que no conocemos el efecto del tratamiento con PCR normal. Para concluir con este punto, el diseño del JUPITER tendría que haber sido otro: aleatorizar el empleo de estatinas a estrategia guiada por PCR versus estrategia clínica habitual.
3. Que la ausencia de efectos colaterales asegura una relación riesgo-beneficio adecuada, ya que un seguimiento de sólo 1,9 años es particularmente breve, sobre todo en prevención primaria. De hecho, en el grupo activo hubo un exceso del 0,6% del diagnóstico de nuevos casos de diabetes.

Es crucial conocer las implicaciones clínicas de mantener con estatinas el LDL en 55 mg/dl durante 10 o 15 años.

¿CUÁL ES EL HALLAZGO DESAFIANTE PERO NO CONSISTENTE?

1. La pendiente de la relación reducción de episodios vasculares por unidad de descenso de LDL fue más pronunciada que la comunicada previamente. La reducción de riesgo disminuye del 44% al 35% si para el descenso de 55 mg/del LDL se considera la pendiente estimada en el metaanálisis (reducción del riesgo del 25% por cada 39 mg de disminución de LDL/dl).

Resulta atractivo concluir que existe una interacción entre elevación de PCR como expresión de actividad inflamatoria o aterosclerótica subclínica y la reducción pronunciada de eventos clínicos por estatinas. Pero se trata sólo de una inferencia al comparar el hallazgo del JUPITER con datos bibliográficos. Como ya señalamos, para concluir con este punto, el diseño del ensayo tendría que haber sido otro, que incluyera individuos con y sin PCR elevada.

DECISIONES DESPUÉS DEL JUPITER

En prevención primaria con LDL inferior a 130 mg/dl, la indicación de estatinas según el valor de PCR implica la exclusión de pacientes que podrían beneficiarse con el tratamiento. No corresponde concluir que con PCR normal la población, por ser de bajo riesgo o sin actividad inflamatoria, no se beneficiará con el tratamiento.

La decisión de tratar debe fundamentarse en el riesgo global estimado por Framingham y ajustado a otras variables pronósticas no contempladas en él, como antecedentes familiares, glucemia, obesidad, diámetro de cintura, síndrome metabólico, imágenes de aterosclerosis subclínica, etc. Varios estudios han demostrado fallas cuando en la evaluación del riesgo se considera exclusivamente el puntaje de Framingham.

El JUPITER ha elevado a evidencia A que, en poblaciones de riesgo intermedio, el tratamiento con rosuvastatina 20 mg tiene efecto estadística y clínicamente significativo: por cada 172 individuos tratados durante un año se evita un episodio vascular mayor (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, revascularización o muerte vascular, excluida internación por angina inestable).

En la decisión final es crítico el criterio individual en cuanto al número de individuos que estamos dispuestos a tratar para evitar un episodio vascular. En lo personal, creo que este ensayo ha demostrado que ese número, al no resultar sustancialmente superior al recomendado en las guías, justifica la intervención en pacientes en riesgo moderado a alto.

Sólo queda por comprobar que los efectos colaterales no alteren la relación riesgo-beneficio cuando el tratamiento se extiende por períodos prolongados. Seguramente, este punto no será aclarado por un nuevo estudio aleatorizado, sino por el registro prospectivo de datos observacionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
3. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557-65.
4. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006;355:2631-9.

RÉPLICA DEL AGONISTA

Es muy bueno tener puntos de coincidencia con un contrincante de controversia tan afilado como el Dr. Cagide.

En el punto 1 de ¿Qué sabíamos antes del JUPITER?, el Dr. Cagide menciona que el 53% de los pacientes del metaanálisis del Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) estaban en prevención primaria y eso es correcto. Pero del punto 1 de ¿En qué no podemos concluir.?, deseo resaltar que allí se menciona que en el JUPITER, a diferencia del CTT, los pacientes tenían síndrome metabólico, obesidad, triglicéridos e intolerancia a la glucosa. Esas características los ponen en una categoría diferente, de mayor riesgo y con más beneficio potencial por estatinas que los que no las tienen.

Esta categoría diferente o de riesgo intermedio son aquellos que no son capturados adecuadamente por el puntaje de riesgo de Framingham (PRF). No describiré aquí las falencias de una herramienta tan útil como el PRF, pero sí mencionaré que el puntaje de Reynolds se complementa al PRF por el agregado de PCR y de la historia familiar, que no son contabilizados en el puntaje del PRF.

Deseo también hacer un comentario sobre la pregunta que, apropiadamente, se hace el Dr. Cagide sobre la seguridad a largo plazo. La lovastatina se utiliza desde el año 1987, ahora como genérico, sin que haya causado problemas según estudios de farmacoepidemiología. La simvastatina es de venta sin receta en dos países de Europa. La advertencia sobre mayor frecuencia de diabetes es un hecho y se ha observado en varios estudios con diferentes estatinas.

En el punto 3 de ¿Qué sabemos después del JUPITER? menciona que con rosuvastatina hay un efecto mayor sobre eventos por unidad de descenso de LDL. Desconocemos por qué esto es así, pero comparando alternativas como agregar ezetimibe y eligiendo el camino del menor riesgo, debemos tomar las evidencias que tenemos disponibles.

Dr. Alfredo Lozada

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

Si se aplica estrictamente el JUPITER, en prevención primaria la indicación de estatinas en pacientes con LDL inferior a 130 mg/dl queda condicionada a la PCR, independientemente del riesgo global estimado. Esta conclusión es cuestionable por dos motivos.

1. En el análisis de subgrupos, la reducción de riesgo relativo es similar en individuos con puntaje de Framingham igual/inferior a 1%/año (8.882) o superior a 1%/año (8895) (RR 0,56, similar al grupo total). Pero en el subgrupo con riesgo menor, el intervalo de confianza es claramente mayor, acorde con la menor tasa de eventos. Considerando un riesgo de 0,80-0,90%/año (probablemente el 50% de la población del JUPITER se encuentra en este rango), es necesario tratar a 267 individuos por año para evitar un episodio vascular mayor. Este número puede no ser costo-

efectivo, sobre todo tratándose de una estrategia ilimitada en el tiempo con efectos colaterales no conocidos a largo plazo.

2. Mi colega cita el estudio “From here to Jupiter” en el cual se analizan tres poblaciones en prevención primaria: la que ya recibe estatinas por aplicación del criterio de NCEP/ATP III, la que debería recibirlo por el JUPITER y la que no tendría indicación.

En el último grupo con LDL promedio de 114 mg/dl y PCR inferior a 2 mg/L, el 27% de los individuos tienen un puntaje de Framingham del 1-2% año y del 13% más de 2%/año, el 43% tiene intolerancia a la glucosa o diabetes, el 37% padece de prehipertensión y el 34% tiene síndrome metabólico. Este grupo que, por alto riesgo, tiene una indicación precisa de estatinas quedaría fuera del tratamiento debido a que la PCR es inferior a 2 mg/L.

En conclusión, la estrategia por PCR independiente del riesgo tiene defectos en menos (no trata pacientes con riesgo alto) y en más (trata individuos en los que la relación costo-riesgo/beneficio es cuestionable).

El JUPITER agrega información pero no modifica sustancialmente el concepto de que el efecto de las estatinas depende del riesgo vascular global estimado, por lo que podríamos llamar “Framingham ajustado” a variables no contempladas en ese puntaje.

Dr. Arturo Cagide