



### Prevención primaria cardiovascular con estatinas

#### Rosuvastatina en Jupiter

Más de siete meses han tardado en publicar sus autores los resultados del estudio Jupiter desde que el Comité de seguridad decidiera la interrupción anticipada del ensayo. Ahora el NEJM publica<sup>1</sup> los resultados, haciéndolo coincidir con su presentación oficial en las sesiones científicas de la American Heart Association, en Orlando. Vistos los resultados, merece la pena haber esperado.

El ensayo Júpiter, de prevención primaria en pacientes - aparentemente sanos- con niveles normales de LDL-col (<130 mg/dl) pero con cifras elevadas de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR  $\geq 2,0$ mg/L), dejó perplejos a todos los allí reunidos. El tratamiento con rosuvastatina 20mg, comparada con placebo, disminuyó la morbimortalidad cardiovascular a la mitad.

El ensayo reclutó 17.802 pacientes que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con rosuvastatina o placebo, durante cinco años. La variable principal fue la aparición del primer evento cardiovascular (IM no fatal, ACV, hospitalización por angina inestable, revascularización o muerte por causa cardiovascular). Las variables secundarias fueron las mismas por separado y mortalidad total.

Se interrumpió anticipadamente cuando el seguimiento medio era tan solo de 1,9 años (algunos llegaron a los 4 años). Las cifras de LDL-col y PCR disminuyeron un 50% y un 37% respectivamente en el grupo tratado con rosuvastatina. La variable principal se produjo en 142 (0,77%) y 251 (1,36%) pacientes en el grupo rosuvastatina y placebo, respectivamente, lo que significa una disminución del 44% en el riesgo de eventos cardiovasculares mayores (RR 0,56 IC95% 0,46-0,69). Pero ahí no quedó todo, también fue significativa la disminución del número de pacientes que sufrió IM fatal y no fatal (HR 0,46), ACV (HR 0,52), revascularización (HR 0,40) o muerte por cualquier causa (HR 0,8). Se necesitó tratar a 95 pacientes (NNT) durante 2 años para evitar un evento cardiovascular.

Respecto a los efectos adversos, no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en el periodo que duró el estudio, a excepción de un mayor número de pacientes diagnosticados de diabetes "de novo" (270 vs 216).

Los cometarios editoriales<sup>2</sup> no saben muy bien qué decir, y nosotros tampoco.

1- [MP Ridker, E Danielson, FA Fonseca, J Genest J, AM Jr Gotto, JJ Kastelein et al. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359\(21\):2195-207.](#)

2- [M.A Hlatky. Expanding the Orbit of Primary Prevention — Moving beyond JUPITER. N Engl J Med. 2008 Nov 20;359\(21\):2280-2.](#)

#### Revisión sistemática de la evidencia (sin Júpiter)

Desde el punto de vista de la evidencia científica, el papel de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es todavía una cuestión pendiente. Con el objetivo de clarificar este asunto, Mills y colaboradores<sup>1</sup> han publicado en la revista del Colegio Americano de Cardiología, una revisión sistemática de los ensayos publicados.

Para ello realizaron una búsqueda bibliográfica en diez bases de datos electrónicas hasta mayo de 2008 de ensayos clínicos aleatorizados de al menos un año de duración, llevados a cabo con alguna estatina (a excepción de la cerivastatina), en prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Se definieron los estudios como de prevención primaria si la mayoría de los pacientes (al menos el 50%) no presentaba antecedentes de cardiopatía coronaria. Descartaron los ensayos que solo medían variables subrogadas y aquellos que incluyeron pacientes diabéticos de alto riesgo o cuyo riesgo cardiovascular a diez años fuera mayor del 20%. Finalmente incluyeron 20 ensayos clínicos que cumplieron los criterios de selección. Curiosamente, ninguno con simvastatina ni con rosuvastatina (todavía no se había publicado el ensayo Júpiter). Los principales resultados se resumen en la tabla

Variable	ensayos	pacientes	RR (IC95%)	p
Mortalidad por cualquier causa	19	63899	0,93 (0,87-0,99)	0,03.
Mortalidad cardiovascular	17	59469	0,89 (0,81-0,98)	0,02.
Episodios cardiovasculares	17	53371	0,85 (0,77-0,95)	0,004.
Infarto de Miocardio	17	52976	0,77 (0,63-0,95)	0,01.
Cáncer	10	45469	1,02 (0,94-1,11)	0,59.
Rabdomiólisis	9	39383	0,97 (0,25-3,83)	0,96

Los autores concluyen que las estatinas tienen un claro papel en la prevención primaria de muertes o eventos clínicos significativos de origen cardiovascular y esperan que sus resultados centren el debate en criterios clínicos y farmacoeconómicos para iniciar el tratamiento. Añaden que los beneficios, riesgos y costes de un tratamiento para toda la vida deberían ponderarse cuidadosamente con otras estrategias preventivas, como la aspirina. Terminan reclamando la necesidad de disponer de evidencia que permita conocer si existen diferencias entre las distintas estatinas. Como limitaciones de su metanálisis exponen el posible sesgo de publicación, no haber encontrado ningún ensayo con simvastatina que cumpliera sus criterios o no haber podido examinar la diferencia de efectos adversos entre las distintas estatinas por falta de estudios.

Deberemos estar atentos a la posible repercusión que estos y/o otros estudios puedan tener en nuevas guías o recomendaciones de actuación clínica y su aplicabilidad en países que, como España, el riesgo basal de la población es 3,5 veces menor que en el Reino Unido. Otra cuestión, ahora que la simvastatina (la estatina de mayor uso en la práctica) es barata, fuera de patente y sin aparente interés por parte de ningún promotor, ¿se quedará fuera de este debate?

1.- [EJ Mills, B Rachlis, P Wu, PJ Devereaux, P Arora, D Perri. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments. A Network Meta-Analysis Involving More Than 65,000 Patients. J Am Coll Cardiol. 2008; 52:1769-1781](#)

## Las glitazonas siempre dando que hablar

Desde la descripción de las primeras alertas sobre la seguridad de las glitazonas en pacientes diabéticos tipo-2, allá por el 2001, las inquietudes y los problemas por los que atraviesan se están haciendo cada vez más patentes. Tras el consenso de las sociedades científicas americana y europea<sup>1</sup>, donde expresan un rechazo total a la rosiglitazona, hemos leído varias noticias interesantes:

1.- La revista *Pharmacoepidemiol Drug Saf*<sup>2</sup> publica un estudio de casos y controles anidados realizado por GlaxoSmithKline (fabricante de rosiglitazona) utilizando la base de datos americana IHCIS. El estudio muestra que el riesgo de infarto de miocardio asociado a glitazonas en tratamientos de menos de doce meses no difiere del observado para otros antidiabéticos orales (1,03 y 0,92 para pio o rosiglitazona, respectivamente). Por el contrario, **sí** que es significativamente mayor, tanto con rosiglitazona (1,15 IC95% 1,04-1,27) como con pioglitazona (1,13 IC95% 1,02-1,26) para tratamientos de más de doce meses.

2.- El boletín australiano RADAR<sup>3</sup> anuncia que la rosiglitazona deja de recomendarse -y por tanto de financiarse en el sistema sanitario público (Pharmaceutical Benefits Scheme)- como monoterapia (que nunca lo estuvo) ni en combinación con insulina o como triple terapia. La falta de evidencias sobre un beneficio clínico claro a largo plazo y los estudios recientes que hacen alusión a su seguridad, la relegan al tercer escalón en el tratamiento de la diabetes... y con precaución.

3.- Fue el ensayo ADOPT<sup>4</sup> quien destapó casualmente el mayor riesgo de fracturas distales observado en mujeres tratadas con glitazonas. Ahora, el CMAJ<sup>5</sup> publica anticipadamente un metanálisis que cuantifica mejor este efecto. El metanálisis incluye 10 ensayos clínicos con un total de 13.715 pacientes y dos estudios observacionales que registran a 31.678 pacientes más.

Los resultados del estudio son categóricos: rosiglitazona y pioglitazona disminuyen la densidad mineral ósea e incrementan globalmente el riesgo de fracturas un 45% (OR 1,45 IC95% 1,18-1,79). Los cinco ensayos que aportan datos en

mujeres y hombres por separado, muestran que el incremento de riesgo se produce en mujeres (OR 2,2 IC95% 1,65-3,01), pero no en hombres (OR 1,00 IC95% 0,73-1,39), con un NNH de 55 y 21 en mujeres con riesgo basal bajo o alto, respectivamente.

El editorial<sup>6</sup> cuestiona si la forma en la que se lleva a cabo la autorización de medicamentos para tratamiento de la diabetes es la más apropiada. En este caso, se pregunta: con estas pruebas ¿todavía los beneficios de las glitazonas superan sus riesgos?

4.- Con todo lo que les está cayendo encima a las *glitazonas*, el Comité Mixto de Evaluación de Medicamentos publica una evaluación actualizada de la especialidad Glimepiride /Rosiglitazona (Avaglim®), (ver en [CADIME](#) o en [CEVIME](#)).. La evaluación puede resumirse en la siguiente frase: "Por todo lo anterior, la asociación GL/RO [AVAGLIM®] no supone un avance terapéutico frente a las alternativas previamente disponibles para el tratamiento de los pacientes con DM2 en los que está indicada, al no haber mostrado una eficacia superior y existir datos desfavorables respecto a su seguridad".

1.- [Nathan, DM et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. \*Diabetes Care\* 31:1-11, 2008](#)

2.- [Koro CE, Fu Q, Stender M. An assessment of the effect of thiazolidinedione exposure on the risk of myocardial infarction in type 2 diabetic patients. \*Pharmacoepidemiol Drug Saf\*. 2008, 17\(10\): 989-96](#)

3.- [RADAR. Racional Assessment of Drug And Research. Dic 2008](#)

4.- [S.E. Kahn, S.M. Haffner, M.A. Heise, W. H. Herman, R.R. Holman, N.P. Jones, M.A., for the ADOPT Study Group \\* Glycemic Durability of Rosiglitazone, Metformin, or Glyburide Monotherapy. \*N. Engl J Med\* 2008 Dec 7, 355:23. 2427-443](#)

5.- [Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. \*CMAJ\* 2009;180\(1\). DOI:10.1503.](#)

6.- [Lipscombe LL. Thiazolidinediones: Do harms outweigh benefits?. \*CMAJ\* 2009;180\(1\)](#)

## TANAKENE, no, gracias

El extracto de *Ginkgo biloba* (*EGB*) se utiliza por sus efectos sobre la memoria, aunque la falta de evidencia suficiente ha motivado que se clasifique como medicamento de utilidad terapéutica baja. Ahora, el ensayo clínico aleatorizado (*Ginkgo Evaluation of Memory study*) publicado en *JAMA*<sup>1</sup> concluye que, para reducir la incidencia demencia o su progresión, el *EGB* no es más efectivo que un placebo. En el ensayo se incluyeron 3.069 pacientes mayores de 75 años sin demencia o con deterioro cognitivo leve a los que se les administró *EGB* 120 mg dos veces al día o placebo. El seguimiento medio fue de 6,1 años. La administración de *EGB* se realizó con una formulación (la de mayor uso en EE.UU) que coincide con la financiada en España (Tanakene®). Los resultados no muestran diferencias significativas ni para la incidencia de demencia por cualquier causa (HR 1.12 IC95% 0.94-1.33; p=0.21), por enfermedad de

Alzheimer (HR 1.16 IC95% 0.97-1.39; p=0.11) o la progresión en el subgrupo de pacientes con deterioro cognitivo leve (HR 1.13 IC95% 0.85-1.50; p=0.39). Concluyen que, en base a los resultados, no se debería recomendar su uso para prevenir la demencia.

En EE.UU. se estima que el gasto anual en *EGB* es de, aproximadamente, 100 millones de dólares. En nuestra Comunidad se consumieron, financiados públicamente, más de 350.000 envases (1,6 millones de euros) en el año 2007. Muchos de ellos con esta indicación. A la vista de estos resultados, pensamos que se debería dar un mejor uso a todo ese dinero.

1.- [S.T. DeKosky, J.D. Williamson, A.L. Fitzpatrick, R.A. Kronmal, D.G. Ves, J. A. Saxton; et al. Ginkgo biloba for Prevention of Dementia. A Randomized Controlled Trial. \*JAMA\*. 2008;300\(19\):2253-2262.](#)