

Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

2 - Morbimortalidad Cardiovascular en Pacientes Hipertensos con Riesgo Cardiovascular Alto y Bajo

Franklin S, Wachtell K, Dahlöf B y colaboradores

University of California Irvine Medical Center, Irvine, EE.UU.; Copenhagen County University Hospital, Glostrup, Dinamarca; Sahlgrenska University Hospital, Gotemburgo, Suecia

[Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hypertensive Patients with Lower Versus Higher Risk]

Hypertension 46(3):492-499, Sep 2005

El losartán es superior al atenolol para reducir eventos cardiovasculares en pacientes con riesgo cardiovascular alto y bajo, independientemente de su efecto sobre la presión arterial.

El estudio *Losartan Intervention For Endpoint Reduction (LIFE)* mostró la eficacia del losartán en comparación con el atenolol para reducir la morbimortalidad de causa cardiovascular (accidente cerebrovascular) ante disminuciones similares de presión arterial en pacientes hipertensos con hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) confirmada por electrocardiograma. Publicaciones posteriores de LIFE demostraron similares o mayores ventajas del losartán sobre el atenolol para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares en el grupo de alto riesgo (GAR) con diabetes, hipertensión sistólica aislada y antecedentes de fibrilación auricular. Otros informes del estudio LIFE confirmaron las ventajas del losartán sobre el atenolol en la reducción del accidente cerebrovascular mortal y no mortal en pacientes sin evidencia clínica de enfermedad vascular.

El presente estudio representa un análisis *post hoc* de subgrupos de pacientes distribuidos al azar, a doble ciego, designados como grupo de bajo riesgo (GBR), sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes, presión sistólica aislada o HVI. El resto de los pacientes formaron parte del GAR.

El objetivo de la presente investigación LIFE fue confirmar la hipótesis de que el losartán, en comparación con el atenolol, tiene efectos preventivos que exceden el mero control de la presión arterial en pacientes con menos factores de riesgo cardiovascular que fueron incluidos en la población inicial del estudio LIFE.

Métodos

Los autores dividieron en forma aleatoria a 9 193 pacientes hipertensos con HVI, de entre 55 y 80 años, para recibir atenolol o losartán luego de 1 a 2 semanas de haber recibido placebo y que, en posición sedente, tenían presión arterial sistólica y diastólica de 160 a 200 mm Hg y de 95 a 115 mm Hg, respectivamente, o ambas. El seguimiento duró más de 4 años, con visitas regulares y modificación de la medicación hasta alcanzar el objetivo de presión sistólica < 140 mm Hg y de presión diastólica < 90 mm Hg. La presión arterial con el paciente sentado se medía luego de 24 horas de la última toma de medicación.

La población de estudio fue dividida en dos grupos: 4 282 pacientes dentro del GBR, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, presión arterial sistólica e HVI en el menor de tres cuartiles según los criterios

electrocardiográficos de voltaje de Cornell. El GAR incluyó 4 911 pacientes con HVI en los cuartiles más altos que no cumplían con los criterios de bajo riesgo.

El criterio principal de valoración fue el primer episodio de muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. Otros criterios de valoración fueron componentes del criterio principal, como mortalidad total, internación por precordialgia, insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria o periférica, reanimación del paro cardíaco, diagnóstico de diabetes mellitus durante la investigación y fibrilación auricular.

Los autores utilizaron modelos de regresión de Cox para valorar las diferencias entre los grupos en relación con eventos clínicos ajustados por grado de HVI y el puntaje basal de riesgo de Framingham.

Resultados

Se incluyeron 9 139 pacientes para recibir aleatoriamente losartán o atenolol. En cada grupo había pacientes que formaron parte del GBR y del GAR. Todos fueron apareados según las características demográficas, el grado de hipertensión arterial, las enfermedades coexistentes y las características electrocardiográficas en relación con la HVI. Los pacientes pertenecientes al GBR eran más jóvenes, tenían menor índice de masa corporal y mejores niveles de glucosa, lípidos, creatinina y urea en sangre que los participantes del GAR; además de menor presión arterial sistólica y mayor presión arterial diastólica que éstos. No hubo diferencias significativas respecto de los factores de riesgo cardiovascular en el GBR tratado con losartán y con atenolol.

El tiempo de seguimiento desde el inicio de la investigación hasta la muerte, pérdida del seguimiento o final del estudio fue de 4.8 años. En ambos grupos de tratamiento (atenolol y losartán) y en cada subgrupo (GAR y GBR) hubo reducciones sustanciales de la presión arterial sistólica (PAS), de la presión arterial diastólica (PAD) y de la frecuencia cardíaca. Al final del seguimiento, los investigadores encontraron leves diferencias en la presión arterial (con el paciente sentado) entre los dos grupos y subgrupos de tratamiento.

La reducción de la PAS fue de 29.1 ± 18.3 mm Hg en el GBR tratado con losartán y de 27.3 ± 18.4 mm Hg ($p = 0.001$) en el GBR tratado con atenolol. No hubo diferencia significativa en la reducción de la PAS en el GAR tratado con atenolol y losartán. Tampoco hubo reducciones significativas de la PAD y de la presión arterial promedio entre ambos grupos y subgrupos.

Los objetivos de la presión ($PA \leq 140/90$ mm Hg) se alcanzaron en el 68% y 66% de los pacientes del GBR y en el 64% y 60% de los del GAR tratados con losartán y atenolol, respectivamente. La reducción de la frecuencia cardíaca fue mayor en ambos subgrupos tratados con atenolol, pero el losartán fue más eficaz para reducir la HVI según el índice electrocardiográfico de Sokolow.

En relación con los criterios de valoración generales e individuales hubo mayor reducción de la mortalidad cardiovascular en el GAR tratado con losartán en comparación con el tratado con atenolol. No obstante, la reducción no fue significativa en el GBR tratado con losartán en comparación con el que recibió atenolol. Se observó mayor frecuencia de accidente cerebrovascular en el GAR que en el GBR y el losartán fue superior que el atenolol para reducir la incidencia de accidente cerebrovascular en el GBR ($p < 0.05$) y en el GAR ($p < 0.01$). Los beneficios del tratamiento con losartán se hicieron obvios luego de pocos meses del comienzo del estudio y continuaron aumentando hasta su finalización.

La prevalencia de diabetes durante el estudio fue inferior en los pacientes del GAR y del GBR tratados con losartán en

comparación con los tratados con atenolol. El losartán redujo la aparición de fibrilación auricular en el GAR y el GBR. La incidencia de accidente cerebrovascular observada en el GBR dependió en gran medida de los antecedentes de fibrilación auricular o de la aparición de episodios aislados de fibrilación auricular. Sin embargo, el índice de accidente cerebrovascular en los participantes del GBR sin antecedentes de fibrilación auricular fue inferior en el grupo tratado con losartán que en el tratado con atenolol.

Discusión

Los principales hallazgos de este estudio fueron la superioridad del losartán sobre el atenolol para reducir 27% el criterio de valoración de accidente cerebrovascular mortal y no mortal en el GBR y 25% en el GAR. El beneficio del tratamiento fue significativo en el GAR para los pacientes con accidente cerebrovascular aterotrombótico. Además, se observó una tendencia no significativa del losartán en reducir la incidencia de accidentes cerebrovasculares embólicos y hemorrágicos. También fue superior al atenolol en reducir la aparición de nuevos casos de diabetes (26%) y fibrilación auricular (31%) en el GBR. Similares reducciones se observaron en el GAR. La reducción de la mortalidad cardiovascular (23%) asociada con el uso de losartán fue superior en comparación con atenolol en el GAR. No obstante, no hubo diferencias significativas en la reducción de la mortalidad cardiovascular en el GBR tratado con losartán o con atenolol.

Los autores observaron reducciones sustanciales de la PAS en pacientes tratados con losartán frente al atenolol. No obstante, estas diferencias fueron menores en el GAR.

Según la selección de los participantes, el índice de eventos aparecidos en el GBR fue la mitad que en el GAR. Por lo tanto, el escaso poder estadístico podría explicar, al menos en parte, la falta de superioridad del losartán sobre el atenolol para reducir la mortalidad cardiovascular en el GBR.

La presente investigación confirma que el bloqueo del sistema renina-angiotensina reduce la incidencia de accidentes cerebrovasculares independientemente de la presión arterial. Estos resultados contrastan con los publicados por un metanálisis que no encontró ningún efecto protector cardiovascular con los bloqueantes de los receptores de la angiotensina II. Sin embargo, esta investigación no comparó antagonistas de los receptores de la angiotensina II con betabloqueantes. En el presente estudio se halló una reducción de la mortalidad cardiovascular del 23% que favorece al GAR tratado con losartán en comparación con el atenolol y confirma la hipótesis de que el mayor beneficio del tratamiento antihipertensivo eficaz se obtiene con la población de mayor riesgo absoluto.

La principal hipótesis del estudio LIFE, que sugería que el losartán era más eficaz que el atenolol para reducir la HVI, fue confirmada en el GAR y el GBR. Además, los autores observaron reducciones de la HVI comparables en ambos grupos, lo cual redujo la frecuencia de accidentes cerebrovasculares y de episodios nuevos de fibrilación auricular. Por lo tanto, es posible que el efecto paralelo del losartán sobre la regresión de la hipertrofia auricular y ventricular haya contribuido con la menor incidencia de casos nuevos de fibrilación auricular observados en el GAR y el GBR.

Las limitaciones del estudio fueron que el GAR y el GBR fueron poblaciones no elegidas del estudio original LIFE, al ser un análisis *post hoc* de subgrupos. Además, en el estudio original no hubo estratificación como parte del proceso de aleatorización. Los autores no realizaron evaluación ambulatoria de la presión arterial ni midieron la presión arterial central y no descartan que esta última pudo haber sido afectada más por los betabloqueantes que por el losartán.

Finalmente, existe la posibilidad de que los betabloqueantes ejerzan mayor efecto protector en los jóvenes, ya que éstos tienen mayor actividad simpática, o en una población de mayor edad seleccionada según la enfermedad cardíaca isquémica y no de acuerdo con la hipertensión asociada con la HVI, como sucedió en el estudio LIFE.

3 - Estimación del Riesgo a 10 Años de Enfermedad Cardiovascular Isquémica Fatal y no Fatal en Adultos de China

Wu Y, Liu X, Liu X

Peking Union Medical College, Beijing, China; Northwestern University School of Medicine, Chicago, EE.UU.

[*Estimation of 10-Year Risk of Fatal and Nonfatal Ischemic Cardiovascular Diseases in Chinese Adults*]

Circulation 114(21):2217-2225, Nov 2006

En la población china, la valoración integral del riesgo cardiovascular es más útil porque el accidente cerebrovascular isquémico es mucho más frecuente en estos sujetos que la enfermedad coronaria. Diversos modelos de predicción son apropiados en este sentido.

Numerosos ensayos realizados en Europa y el *Framingham Heart Study* motivaron la creación de diversos modelos para predecir el riesgo de enfermedad coronaria (EC). Estos modelos son válidos esencialmente para los países occidentales; en cambio, se ha sugerido que el modelo Framingham original sobrestima la posibilidad de EC en otras poblaciones, por ejemplo, la de China. El patrón de riesgo difiere sustancialmente en individuos de sociedades occidentales y orientales y, por este motivo, es fundamental disponer de modelos que puedan ser aplicables a cada situación en particular. Además, cabe mencionar que en individuos chinos, el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico es mucho más frecuente que la EC, de manera tal que se necesitan modelos que permitan estimar el riesgo cardiovascular total (EC y ACV) para diseñar programas adecuados de prevención. En este trabajo, los autores describen un modelo con estas características.

Métodos

Se utilizaron datos del *USA-People's Republic of China (PRC) Collaborative Study of Cardiovascular and Cardiopulmonary Epidemiology* (USA-PRC) y la cohorte II del *China Multicenter Collaborative Study of Cardiovascular Epidemiology* (MUCA) para crear modelos de predicción. La población del primer trabajo representó la muestra de derivación, mientras que la del segundo fue la cohorte de validación que permitió determinar si los modelos derivados son aplicables a la población china.

Dos científicos de 2 países participaron en la recolección de datos en el estudio USA-PRC, al inicio y durante el seguimiento. La muestra abarcó 9 903 hombres y mujeres de 35 a 59 años, seleccionados en forma aleatoria en grupos según la residencia o las organizaciones laborales de un área urbana y una región rural de Beijing y de Guangzhou. El primer seguimiento para EC y ACV se realizó 4 años más tarde, en 1987 y en 1988; luego, la cohorte fue observada hasta 2000. Los eventos de los que se sospechaba fueron confirmados mediante la revisión de las historias clínicas. En el 74% de los eventos de infarto agudo de miocardio en regiones rurales y en el 65% de los que sucedieron en distritos rurales se dispuso de dosajes enzimáticos; el 100% de los pacientes fueron internados y el 90% de los sujetos con ACV fueron hospitalizados.

La valoración de factores de riesgo en el USA-PRC incluyó parámetros demográficos, clínicos, de comportamiento y familiares; se utilizaron los criterios diagnósticos de eventos sugeridos en el estudio *World Health Organization-MONITORing trends and determinants in Cardiovascular Disease* (WHO-MONICA). Los eventos coronarios incluyeron posible infarto agudo de miocardio, posible infarto y muerte, evento isquémico con reanimación exitosa (sin criterios para infarto agudo de miocardio posible o definitivo). El ACV isquémico fue definido en presencia de infarto cerebral por oclusión de las arterias precerebrales o por infarto cerebral embólico. Fueron incluidos sujetos con signos y síntomas clínicos de necrosis isquémica cerebral pero no se incorporaron eventos de

isquemia cerebral transitoria o ACV en pacientes con enfermedad hematológica (leucemia o policitemia vera), tumor cerebral o traumatismo. En el presente estudio, el 81% de los pacientes con ACV isquémico fue sometido a tomografía computarizada. La enfermedad cardiovascular isquémica (ECVI) abarcó la EC y el ACV.

Según los autores, en China, la incidencia de EC es muy inferior a la de ACV y aproximadamente los dos tercios de los ACV son isquémicos; por este motivo, parece más apropiado determinar el riesgo integral de ECVI que los riesgos individuales, en términos de prevención.

Se crearon modelos separados para hombres y mujeres por las grandes diferencias en la incidencia de ECVI en sujetos de ambos sexos. Los factores principales de riesgo incluyeron la edad, la presión arterial sistólica, el índice de masa corporal, la concentración sérica de colesterol, la diabetes y el tabaquismo; de hecho, estos elementos representan factores establecidos de riesgo en China y en el resto del mundo, señalan los expertos. A diferencia de los modelos de Framingham y de Europa, en los actuales no se tomaron en cuenta los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), la relación entre el colesterol total y el HDLc y los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad. De hecho, añaden los autores, el HDLc no es una medición habitual en China.

La cohorte II del estudio MUCA de este país se estableció en 1993 a 1994; representa la cohorte de validación porque es más amplia que la muestra del otro estudio: 17 329 sujetos de 11 poblaciones de China, evaluados durante 11 años. La edad en el momento de la incorporación y los protocolos de seguimiento fueron idénticos. En primer lugar, se aplicaron los modelos de predicción con corrección y sin ella a la cohorte del MUCA II y luego se determinó el poder discriminatorio mediante curvas ROC. A los 10 años se aplicó el método de regresión de Cox para crear modelos de predicción específicos por sexo. La exactitud de los modelos se estudió mediante la comparación de la incidencia estimada y observada de ECVI.

Resultados

La cohorte del USA-PRC presentó una distribución típica para principios de los 80 en cuanto a nivel de educación y ocupación, tanto en áreas rurales como urbanas. Se registraron 371 eventos de ECVI (360 casos): 105 episodios de EC y 266 de ACV isquémicos. El primer caso se asoció de manera positiva con la edad, la presión arterial sistólica, la concentración sérica de colesterol total, el índice de masa corporal, el tabaquismo y la diabetes. La comparación de los coeficientes entre los modelos de predicción de EC y de ACV mostró la misma dirección de todos los factores de riesgo: la totalidad se asoció positivamente con eventos de EC y de ACV; además, con excepción de la presión arterial sistólica en las mujeres, la magnitud de la correlación para cada uno de los factores de riesgo fue similar. El modelo para ECVI confirmó estos resultados; se comprobaron coeficientes estadísticamente significativos para todos los factores de riesgo, con excepción de la diabetes en las mujeres.

Los hallazgos mostraron que la incidencia de ECVI fue mucho más alta que la de EC en la población china; por su parte, el modelo de Framingham reajustado sobrestimó sustancialmente el riesgo de EC en hombres (en 97%) y en mujeres (en 228%), mientras que subestimó la probabilidad de ECVI en sujetos de ambos sexos. Por el contrario, el modelo corregido de ECVI reflejó en forma correcta la incidencia de este parámetro; el efecto fue mucho mejor que el logrado con el modelo sin corrección.

Cuando los modelos se aplicaron a la población del MUCA II, el área bajo la curva ROC fue de 0.796 en hombres y de 0.791 en mujeres. Estas curvas mostraron buena discriminación con el modelo óptimo, el simplificado y con el sistema de puntuación en la cohorte de validación, después del ajuste correspondiente, en sujetos de ambos sexos.

En el transcurso de los 11 años de seguimiento de la cohorte MUCA II se produjeron 347 eventos de ECVI: 83 episodios de EC y 268 de ACV isquémico. La incidencia observada de ECVI

en la cohorte de derivación no fue significativamente diferente del riesgo estimado de ECVI en los modelos sin corrección. En cambio, se observó una diferencia sustancial entre la incidencia observada de ECVI en la cohorte de validación y la incidencia estimada a partir de los modelos sin corrección. De hecho, estos últimos se asociaron con mayor exactitud predictiva en la cohorte de validación.

Discusión

La interacción de múltiples factores de riesgo determina la probabilidad definitiva de aparición de un evento cardiovascular. Todas las recomendaciones vigentes incluyen la adopción de estrategias preventivas según la magnitud del riesgo total. Los autores señalan que el *Framingham Heart Study* se inició en 1967 con la finalidad de crear modelos de predicción del riesgo global de EC, que se han aplicado ampliamente en los EE.UU. y en otros países.

Un estudio anterior realizado por Liu y col. sugirió que un modelo de Framingham reajustado podría aplicarse en la población de China para estimar el riesgo de eventos cardiovasculares a los 10 años. Sin embargo, los hallazgos de la presente investigación no avalan este concepto; de hecho, añaden los autores, parece inapropiado estimar el riesgo cardiovascular total sólo en función del riesgo de EC y sin considerar el de ACV en una comunidad en la que este trastorno es mucho más frecuente que los eventos atribuibles a EC. Los autores utilizan la expresión "riesgo integrado" no sólo para referirse al riesgo asociado con la combinación de múltiples factores de riesgo (por ejemplo, presión arterial, hipercolesterolemia y diabetes) sino también al riesgo combinado de diversas enfermedades ateroscleróticas (EC y ACV). De hecho, agregan, si bien la EC y el ACV tienen un origen diferente, la aterosclerosis es el mecanismo fisiopatológico más importante en ambos trastornos. La hipertensión, la hiperlipidemia, el tabaquismo, la diabetes, la obesidad, la edad y el sexo son parámetros ampliamente aceptados de riesgo de aterosclerosis, EC y ACV isquémico. En conjunto, los resultados de la presente investigación avalan la consideración de la ECVI como evolución, en la predicción del riesgo total de enfermedades vasculares isquémicas. Además, la integración del riesgo de EC y de ACV isquémico sería una estrategia particularmente útil en poblaciones con riesgo elevado de ACV, tal como sucede en China. Sin embargo, cabe mencionar que el presente estudio se basó en datos de sujetos sin enfermedad cardiovascular; por lo tanto, los modelos podrían no ser directamente aplicables a individuos con este trastorno. Además, debido a que no se consideró el riesgo de otros eventos (angina de pecho o claudicación), el riesgo absoluto estimado podría ser inferior al real, una situación que debe tomarse en cuenta cuando los modelos se aplican en la práctica. La población de análisis abarcó sujetos de 35 a 59 años, de manera tal que la aplicación de los resultados a individuos de más edad debe hacerse con mucho cuidado. Por último, añaden los autores, el modelo sólo estima el riesgo de aparición de ECVI en el transcurso de 10 años.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat053/07828000.htm

4 - Oportunidades Perdidas en Prevención Secundaria de Infarto de Miocardio: Valoración de los Efectos de la Prescripción Subóptima de Estatinas sobre la Mortalidad

Austin P, Mamdani M, Tu J y colaboradores

Institute for Clinical Evaluative Sciences, Toronto; University of Toronto, Toronto, Canadá

[Missed Opportunities in the Secondary Prevention of Myocardial Infarction: An Assessment of the Effects of Statin Underprescribing on Mortality]

American Heart Journal 151(5):969-975, May 2006

Si más pacientes con infarto de miocardio fuesen tratados con estatinas, la mortalidad posterior al evento cardiovascular se reduciría sustancialmente. Esto es importante si se tiene en cuenta que los sujetos con mayor riesgo son los que con menor probabilidad reciben esta terapia.

En los EE.UU., la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte en pacientes de ambos sexos. La concentración elevada de colesterol y de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) es un factor de riesgo sustancial de EC; se ha observado que la reducción del LDLc en 1 mmol/l (39 mg/dl) se asocia con una disminución del 33% del riesgo de eventos coronarios isquémicos. Numerosos estudios clínicos controlados demostraron que el tratamiento con estatinas es muy eficaz en este sentido: confiere mejoría significativa en términos de mortalidad y morbilidad cardiovascular, independientemente de la edad de los pacientes, del sexo y de la concentración inicial de colesterol. Si bien la terapia con estatinas se incrementó notoriamente en los últimos años, aún hoy dista de ser óptima. Además, una investigación reciente en sujetos de edad avanzada reveló una interesante paradoja: la probabilidad de tratamiento con estatinas parece relacionarse inversamente con el riesgo cardiovascular inicial y con la posibilidad futura de muerte. No obstante, los patrones de prescripción a nivel de población no se definieron con precisión; éste es el objetivo del presente estudio.

Métodos

Esta investigación tuvo un diseño retrospectivo y aplicó datos de pacientes dados de alta después de un infarto agudo de miocardio (IAM). Se seleccionó en forma aleatoria una muestra de 11 516 sujetos asistidos en 102 centros de Ontario entre 1999 y 2001, en el contexto del estudio EFFECT, un trabajo destinado a mejorar la calidad de atención de los pacientes con enfermedad cardiovascular. La presencia de enfermedad hepática, colestasis o el tratamiento con fibratos representaron contraindicaciones para la terapia con estatinas. La información en salud se relacionó con los datos de la *Registered Persons Database*, que incluye el estado vital de cada residente de Ontario, lo cual permitió determinar la supervivencia específica por paciente durante los 3 años que siguieron al alta. Los riesgos iniciales de mortalidad por cualquier causa, específicos por quintiles, se combinaron con la estimación de la reducción del riesgo relativo para calcular el número necesario de pacientes a tratar específico por quintilo para evitar una muerte. Se aplicó el método de Zhang y Yu a los *odds ratio* (OR) obtenidos a partir de un metanálisis de terapia con estatinas.

Las características clínicas de los sujetos en el quintilo con menor probabilidad de recibir estos agentes se compararon con las de los pacientes en los cuatro quintiles restantes. Para cada paciente se estimó la probabilidad de muerte a los 3 años con un modelo de regresión logística que incorporó diversas variables, entre ellas, la edad, presencia de *shock* cardiogénico, presión arterial sistólica, glucemia, antecedentes familiares de enfermedad cardíaca, recuento de glóbulos blancos, nivel de creatinina y el índice respiratorio en el momento de la internación. Este riesgo se comparó entre pacientes tratados y

sin tratamiento. Por último, los autores calcularon el número posible de vidas que se salvarían en la población durante los 3 años después del alta.

Resultados

La muestra de estudio estuvo integrada por 7 076 sujetos dados de alta después de un IAM. En conjunto, el 35.6% (n = 2 597) recibió una estatina en el momento del alta. Se efectuó el análisis de 1 765 pares de pacientes tratados y no tratados. La mortalidad por cualquier causa a los 3 años fue del 16.7% en los pacientes sin tratamiento. Un metanálisis de los estudios clínicos controlados con estatinas demostró que la terapia con estos agentes reduce el riesgo de mortalidad en un 21% en el contexto de la prevención secundaria (OR de 0.79). Al aplicar el método de Zhang y Yu, la reducción relativa de la mortalidad fue de 0.82. En comparación con los pacientes que recibieron estatinas, los no tratados fueron de más edad, con más frecuencia fueron mujeres y más habitualmente presentaron insuficiencia cardíaca, taquicardia, hiperpotasemia o elevación de los niveles séricos de creatinina. En cambio, los participantes que recibieron estatinas en el momento del alta tendieron a ser más jóvenes y más sanos.

Los índices de prescripción de estatinas en los cinco quintiles fueron de 7.8%, 18.9%, 30.1%, 51% y 73.8%. El riesgo inicial de mortalidad a los 3 años fue de 45.5%, 23.2%, 13.8%, 11.4% y 16%, en igual orden. El número necesario de pacientes a tratar con una estatina para evitar una muerte en el transcurso de este tiempo fue de 13, 23, 41, 49 y 35, respectivamente. En un paso posterior se compararon los pacientes en el quintilo más bajo de uso de estatinas (n = 1 414) con el resto de los sujetos (n = 5 661); los pacientes con menos probabilidad de recibir estatinas fueron de más edad (77 años y 64 en promedio; p < 0.001) y de sexo femenino con mayor frecuencia (50% y 31%, respectivamente, p < 0.001). Además, más comúnmente presentaron antecedente de enfermedad cerebrovascular o de insuficiencia cardíaca; por el contrario, con menor frecuencia refirieron tabaquismo o dislipidemia.

Según los autores, en Ontario, 18 257 pacientes sobrevivieron a un IAM en 2002. Estiman que hay aproximadamente 3 651 sujetos en el quintilo más bajo de exposición a estatinas cada año en ese país. Si se incrementara el uso de estatinas de 7.8% a 35.6% sólo en este quintilo, el número de muertes en Ontario podría descender en aproximadamente 83 por año. El aumento a un índice de uso de 70% se asociaría con 186 vidas salvadas anualmente. Asimismo, el incremento del índice de uso a 35.6% en los tres quintiles inferiores de uso, 7.8%, 18.9% y 30.1%, se acompañaría de una disminución de 114 fallecimientos en Ontario por año. Con la elevación del índice de uso a un 70% en todas las categorías (con excepción de la más alta), el número de muertes descendería en 312. Al efectuar de nuevo el cálculo bajo la estimación de que sólo el 40.1% de los individuos en Ontario cumple la terapia con estatinas, el número de vidas salvadas en el contexto de cada uno de los cuatro escenarios presentados sería de 33, 75, 46 y 126, respectivamente.


En 2000, 17 419 pacientes fueron dados de alta con vida después de un IAM. El 21.4% (3 736 sujetos) falleció en el transcurso de los 3 años posteriores. Al asumir que todos los individuos cumplen el tratamiento con estatinas, el aumento del índice de prescripción de 7.8% a 35.6% sólo en el quintilo de menor prescripción se acompañaría de una reducción del número de fallecimientos posteriores al alta del 2.1%. El incremento del índice de uso en el mismo quintilo al 70% se asociaría con una disminución de la cantidad de muertes del 4.8%. La elevación del índice a 35.6% en los tres quintiles de menor prescripción (de un índice basal de 7.8%, 18.9% y 30.1%, respectivamente), el número de muertes se reduciría en un 2.9%; el aumento de la prescripción a 70% en todos los pacientes disminuiría el índice de fallecimientos en aproximadamente un 8%. En el modelo que considera que sólo el 40.1% de los pacientes cumple la terapia, la reducción proporcional de la tasa de mortalidad en los cuatro escenarios sería del 0.9%, 1.9%, 1.2% y 3.2%, respectivamente.

Discusión

Los autores encontraron que el incremento, inclusive moderado, del índice de prescripción de estatinas –en los pacientes con menor probabilidad de que sean tratados con estos agentes– se asocia con reducción considerable de la mortalidad en el ámbito de la población. Asimismo, la mejor prescripción de estatinas entre todos los individuos descendería sustancialmente la mortalidad atribuible a IAM.

Si bien las recomendaciones vigentes establecen el tratamiento más intensivo de la hiperlipidemia, el tratamiento es costoso y se asocia con diversas interacciones farmacológicas y con la posibilidad de efectos adversos. En una investigación anterior se encontró que, paradójicamente, los pacientes con más riesgo eran los que con menor probabilidad recibían terapia con estatinas. Sin embargo, si los sujetos ancianos con riesgo elevado se incluyen como candidatos para el tratamiento, la mortalidad por IAM descendería sustancialmente. Asimismo, el diagnóstico de hiperlipidemia fue mucho menos frecuente entre los que no recibían estatinas, una situación que complica el objetivo actual de tratar lo más intensamente posible el riesgo total de los pacientes y no sólo orientar el tratamiento al descenso de los niveles de colesterol total o de LDLc.

En conclusión, afirman los expertos, los hallazgos de este estudio confirman que las mejoras, incluso moderadas, en el índice de prescripción de estatinas podrían ocasionar beneficios importantes en la población, por la reducción considerable de la mortalidad por IAM.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat051/07116000.htm

5 - Logro de las Metas de LDLc, Colesterol no HDL y Apolipoproteína B en Pacientes de Alto Riesgo: Estudio Mercury II (Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy)

Ballantyne C, Bertolami M, Raichlen J y colaboradores

Methodist DeBakey Heart Center, Houston, EE.UU.; Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, São Paulo, Brasil

[Achieving LDL Cholesterol, non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B Target Levels in High-Risk Patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY II)]

American Heart Journal 151(5):975-979, May 2006

La rosuvastatina en dosis de 10 o 20 mg es una opción terapéutica efectiva para el logro de las metas de lípidos y apolipoproteínas para pacientes de alto riesgo.

La meta principal de la terapia hipolipemiente para la reducción del riesgo de enfermedad coronaria (EC) consiste en la disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Las guías del *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (ATP III) recomiendan valores < 100 mg/dl de LDLc en pacientes de alto riesgo. Además, se ha propuesto una meta opcional de LDLc < 70 mg/dl para pacientes de muy alto riesgo; es decir, aquellos con EC con factores de riesgo múltiples o mal controlados.

Los pacientes de alto riesgo suelen presentar elevación del nivel de triglicéridos e incremento de la concentración de partículas LDL pequeñas y densas. Para esta población se han recomendado objetivos terapéuticos de colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (no HDL) y apolipoproteína B100 (apoB 100). Estas metas pueden ser difíciles de alcanzar con dieta y la terapia farmacológica actual. Una opción importante para lograr los objetivos es cambiar de una estatina menos efectiva a una con mayor efectividad; en efecto, se demostró que la rosuvastatina

reduce el LDLc en mayor medida que otras estatinas.

Los autores evaluaron el logro de las metas de LDLc en pacientes de alto riesgo así como objetivos secundarios de colesterol no HDL y apoB en sujetos con elevación del nivel de triglicéridos tratados con las dosis más empleadas de atorvastatina y simvastatina frente a rosuvastatina.

Métodos

El presente estudio fue de diseño abierto, aleatorizado, de fase IIIb y multicéntrico (EE.UU., Canadá, Argentina, Brasil y México). Los participantes tenían 18 años o más, eran de ambos sexos, presentaban riesgo aumentado de eventos coronarios (antecedentes de EC u otra enfermedad aterosclerótica), diabetes o riesgo de EC a 10 años > 20% (ATP III), independientemente del tratamiento previo con estatinas; mostraban valores de LDLc en ayunas \geq 130 mg/dl y < 250 mg/dl en dos mediciones y trigliceridemia en ayunas < 400 mg/dl. Los criterios de exclusión comprendieron embarazo, lactancia, antecedentes de hipercolesterolemia familiar homocigota o hiperlipoproteinemia tipo I, III, IV o V, enfermedad arterial inestable dentro de los 3 meses del ingreso al estudio, hipertensión no controlada, glucemia en ayunas > 180 mg/dl, enfermedad hepática activa (transaminasas o bilirrubina \geq 1.5 veces el límite superior normal [LSN]), creatinina sérica > 2 mg/dl o creatinina quinasa > 3 veces el LSN.

Luego de un período inicial de 6 semanas en que se interrumpieron todos los tratamientos hipolipemiantes y se implementó la dieta sugerida por el ATP III, los pacientes fueron asignados al azar a 1 de 5 grupos terapéuticos: 20 mg de rosuvastatina, 10 mg de atorvastatina, 20 mg de atorvastatina, 20 mg de simvastatina o 40 mg de simvastatina durante 8 semanas (período 1). En las 8 semanas del segundo período, los pacientes tratados con 20 mg de rosuvastatina continuaron este tratamiento, mientras que los sujetos de los demás grupos pasaron de 10 mg de atorvastatina a igual dosis de rosuvastatina, de 20 mg de atorvastatina a 20 mg de rosuvastatina, de 20 mg de simvastatina a 10 mg de rosuvastatina, de 40 mg de simvastatina a 20 mg de rosuvastatina o continuaron el tratamiento inicial. Los niveles de lípidos se midieron al inicio y al final de cada período de tratamiento de 8 semanas.

El criterio de valoración principal fue la proporción de pacientes que lograron la meta de LDLc < 100 mg/dl en la semana 16. Otros análisis comprendieron la proporción de pacientes con niveles de triglicéridos \geq 200 mg/dl que alcanzaron ambos objetivos terapéuticos (LDLc < 100 mg/dl y colesterol no HDL < 130 mg/dl) y la meta de apoB sugerida, < 90 mg/dl, y la cantidad de pacientes de muy alto riesgo que alcanzaron la meta opcional de LDLc < 70 mg/dl. Los sujetos presentaban enfermedad cardiovascular establecida sumada a uno o más de los siguientes: múltiples factores de riesgo graves, factores de riesgo graves y mal controlados y factores de riesgo múltiples de síndrome metabólico.

Resultados

En total, 1 993 pacientes fueron asignados al azar a 1 de los 5 grupos de tratamiento durante el primer período. Estos grupos terapéuticos eran similares respecto de las características de base y demográficas y de los niveles de lípidos. Durante el estudio, 10.4% de los pacientes abandonaron el tratamiento. La razón más común fueron los eventos adversos (52 pacientes, período 1, y 32 pacientes, período 2).

Modificaciones de los niveles de LDLc

Luego de 8 semanas, 20 mg de rosuvastatina redujeron los niveles de LDLc en mayor medida que 10 mg o 20 mg de atorvastatina o 20 mg o 40 mg de simvastatina en forma estadísticamente significativa. Después de 16 semanas, el cambio por rosuvastatina produjo disminuciones significativas del LDLc en comparación con la persistencia en el tratamiento con atorvastatina o simvastatina ($p < 0.001$). La modificación a rosuvastatina produjo mayor reducción porcentual incremental de LDLc frente a la persistencia con la medicación inicial.

Meta de LDLc

El cambio a rosuvastatina aumentó de manera sustancial la proporción de pacientes que alcanzaron la meta de LDLc < 100 mg/dl a las 16 semanas en comparación con la permanencia

en la terapia inicial ($p < 0.001$). Las diferencias en las tasas de logro del objetivo variaron entre 15.1% y 41.7% entre rosuvastatina y atorvastatina o simvastatina. A las 16 semanas, 1 011 de los pacientes aleatorizados y clasificados dentro de la categoría de muy alto riesgo fueron incluidos en el análisis de eficacia. El cambio por rosuvastatina aumentó en forma significativa la proporción de estos sujetos que alcanzaron la meta intensiva de LDLc < 70 mg/dl en comparación con las estatinas restantes en todos los grupos de tratamiento.

Modificaciones en otros lípidos

A las 8 semanas, 20 mg de rosuvastatina mejoraron significativamente la mayoría de las determinaciones lipídicas en comparación con 10 o 20 mg de atorvastatina o 20 o 40 mg de simvastatina. Luego de 16 semanas, el cambio por rosuvastatina resultó en mayores reducciones en las mediciones y relaciones de lípidos aterogénicos en comparación con la continuación del tratamiento con atorvastatina o simvastatina ($p < 0.001$).

Logro de las metas de LDLc, colesterol no HDL y apoB en pacientes con hipertrigliceridemia

Un significativo mayor porcentaje de pacientes con hipertrigliceridemia alcanzó la meta dual de LDLc y colesterol no HDL con rosuvastatina en comparación con iguales o mayores dosis de atorvastatina o simvastatina. El logro del objetivo adicional de apoB resultó más difícil: menos de la mitad de los pacientes que alcanzaron la meta dual de LDLc y colesterol no HDL pudieron lograr los tres objetivos, incluida la apoB. Si bien la fracción de pacientes de alto riesgo con hipertrigliceridemia que alcanzaron la meta de apoB < 90 mg/dl fue reducida en todos los grupos de tratamiento, cada sujeto que alcanzó este objetivo también logró los valores de LDLc y colesterol no HDL. Por lo tanto, el número de pacientes que alcanzó las tres metas es idéntico a aquellos que lograron los objetivos de apoB. Un mayor número de pacientes alcanzó las tres metas terapéuticas con 10 mg de rosuvastatina que con la misma dosis de atorvastatina o 20 mg de simvastatina y con 20 mg de rosuvastatina en comparación con 20 mg de atorvastatina o 40 mg de simvastatina.

Seguridad

Todos los tratamientos fueron bien tolerados, con incidencia reducida de abandono. La frecuencia y el tipo de eventos adversos resultaron similares en todos los grupos terapéuticos en ambos períodos de estudio. Sólo 5 pacientes presentaron elevación de la creatina quinasa > 10 veces el LSN y sólo 1 mostró síntomas musculares (calambres bilaterales en los miembros inferiores) durante el tratamiento con 20 mg de rosuvastatina en el segundo período; es decir, 0.14% de los 740 pacientes tratados con 20 mg de rosuvastatina. Este paciente abandonó el tratamiento, con posterior resolución de la elevación de la creatina quinasa. En ningún grupo de tratamiento apareció rabdomiólisis. No se observaron eventos adversos sintomáticos que indicaran disfunción hepática. Un paciente presentó elevación de la alanina aminotransferasa > 3 veces el LSN en 2 mediciones consecutivas; la primera durante el tratamiento con 40 mg de simvastatina y la segunda con 20 mg de rosuvastatina, en el segundo período. Ningún sujeto mostró duplicación de la creatinina sérica basal. La frecuencia de creatinina $> 30\%$ del valor inicial fue similar entre los períodos y los grupos de tratamiento y se encontró entre 0 (período 1, 20 mg de atorvastatina) y 1.3% (período 1, 10 mg de atorvastatina). En 20 de 23 sujetos con mediciones de seguimiento –excepto 2, un paciente tratado con 10 mg de atorvastatina y otro que recibió la misma dosis de rosuvastatina– los incrementos nunca excedieron los límites normales o los niveles fueron recuperados durante el tratamiento continuo. En general, la creatinina sérica mostró una disminución promedio de 2.8% a 3.8% desde el inicio hasta la semana 16 entre los grupos terapéuticos, sin diferencias aparentes. Los cambios en las proteínas en orina desde ausencia o rastros al inicio hasta más de ++ se observaron en 0.5% de 1 697 pacientes evaluados durante el primer período, con una incidencia entre 0 (10 mg de atorvastatina) hasta 1.2% (20 mg de atorvastatina). Estos cambios se detectaron en 0.6% de 1 608 pacientes durante el segundo período, con tasas entre 0 (40 mg de simvastatina) y 1.2%


(20 mg de simvastatina). Los aumentos de la proteinuria no se correlacionaron con deterioro de la función renal.

Discusión

La presente investigación examinó las tres estatinas más efectivas en dosis iniciales o moderadas, que representan más de tres cuartos de las dosis prescritas en la práctica clínica. Los resultados demostraron la dificultad que presentan algunos de estos esquemas para el logro de las metas de LDLc recomendadas u opcionales. Además, alcanzar niveles de apoB < 90 mg/dl en pacientes con hipertrigliceridemia de alto riesgo resultó más difícil que lograr las metas de LDLc < 100 mg/dl y colesterol no HDL < 130 mg/dl. Por el contrario, el logro del objetivo de apoB < 90 mg/dl garantizaba alcanzar la meta dual de LDLc y colesterol no HDL.

El cambio desde estatinas menos efectivas para reducir el LDLc en dosis cercanas a las máximas por estatinas más eficaces constituye una opción terapéutica para optimizar el logro de las metas en pacientes de alto riesgo. Este estudio demostró que cambiar atorvastatina o simvastatina por rosuvastatina (10 mg o 20 mg) permite alcanzar los objetivos de LDLc y colesterol no HDL.

Los autores concluyen que la rosuvastatina en dosis iniciales de 10 mg o 20 mg es una opción terapéutica efectiva y segura para pacientes que necesitan alcanzar sus metas de lípidos y apolipoproteínas.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/dat052/07319001.htm

6 - La Glimepirida Induce la Producción de Óxido Nítrico en las Células Endoteliales de las Arterias Coronarias de Seres Humanos a través de la Vía Dependiente de la PI3-Quinasa/Akt

Ueba H, Kuroki M, Kawakami M y colaboradores

Omiya Medical Center, Saitama, Japón

[Glimepiride Induces Nitric Oxide Production in Human Coronary Artery Endothelial Cells via a PI3-Kinase-Akt Dependent Pathway]

Atherosclerosis 183(1):35-39, Nov 2005

La glimepirida induce la síntesis de óxido nítrico en células endoteliales de arterias coronarias humanas mediante la vía PI3-quinasa/Akt, por lo que podría ser útil en la prevención de la enfermedad coronaria en la diabetes tipo 2, además del efecto hipoglucemiante.

La macroangiopatía diabética –que incluye la enfermedad coronaria (EC)– afecta negativamente el pronóstico de los pacientes diabéticos y su incidencia es 2 a 4 veces mayor en esta población que en individuos no diabéticos. La mortalidad por EC en pacientes con diabetes mellitus (DM) luego de 30 días del infarto agudo de miocardio es 2 veces más elevada en comparación con los pacientes sin DM. En países desarrollados, la EC se ha convertido en la principal causa de mortalidad; por lo tanto, la prevención de la macroangiopatía diabética es importante para la mejoría del pronóstico de los pacientes diabéticos.

Si bien las sulfonilureas se emplean ampliamente en el tratamiento de la DM tipo 2, aún se debaten sus posibles efectos deletéreos sobre la EC. El tratamiento de pacientes diabéticos con sulfonilureas como la glibenclámda se asocia con efectos cardiovasculares adversos y con elevada incidencia de muerte cardiovascular. Los estudios publicados mostraron que la glimepirida –una sulfonilurea de tercera generación– presenta menos efectos adversos cardiovasculares que las sulfonilureas convencionales y no parece tener efectos deletéreos sobre el denominado preconditionamiento isquémico. Recientemente se

demonstró que inhibe la formación de placas ateromatosas en la aorta torácica de conejos alimentados con dietas ricas en colesterol; no obstante, aún deben aclararse los mecanismos por los cuales la glimepirida induce efectos ateroprotectores.

Este agente parece tener acciones extrapancreáticas como la fosforilación del sustrato del receptor de insulina 1, un regulador de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3-K), en adipocitos, y esta última estaría involucrada en la producción de óxido nítrico (NO) inducido por agonistas en las células endoteliales vasculares. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la glimepirida puede estimular la producción de NO en células endoteliales mediante la vía dependiente de la PI3-K, lo que conduce a la inducción de efectos ateroprotectores.

Los autores realizaron un estudio para investigar el efecto de la glimepirida sobre la producción de NO en células endoteliales y la vía asociada de señalización intracelular mediante el empleo de células endoteliales de arterias coronarias humanas (CEACH). Además, mostraron que la glimepirida induce la síntesis de NO en CEACH en relación con la concentración y que la PI3-K y la proteína Akt (proteína quinasa B) desempeñan funciones importantes en la producción de NO inducida por glimepirida.

Materiales y métodos

Para el estudio se emplearon glimepirida, glibenclamida, factor de crecimiento hepatocitario humano recombinante (HGF), LY294002, oligodesoxinucleótidos complementarios dirigidos contra Akt (Akt complementaria) y oligodesoxinucleótidos de control. Las células fueron cultivadas en medio EBM suplementado con 5% de suero fetal bovino, extracto cerebral bovino, factor de crecimiento epidérmico, hidrocortisona, gentamicina y anfotericina B a 37°C. Las células fueron subcultivadas en el mismo medio. Por su parte, las CEACH fueron incubadas con glimepirida, glibenclamida, HGF o vehículo a 37°C. Se retiraron los sobrenadantes y se conservaron a 4°C. El NO liberado fue medido mediante un sistema de cromatografía líquida de alto rendimiento dentro de las 24 horas de la recolección de cada muestra. La fosforilación de Akt se evaluó mediante *Western blot* y se examinaron los efectos de LY294002 –un inhibidor específico de la PI3-K– y de los oligonucleótidos complementarios dirigidos contra Akt sobre la síntesis de NO inducida por glimepirida.

Resultados

La glimepirida induce la producción de NO por CEACH

Los autores midieron el NO en cultivo de CEACH para determinar si la glimepirida induce la producción de NO por células endoteliales. Como resultado, observaron que la glimepirida, pero no la glibenclamida, indujo la síntesis de NO por las CEACH, que aumentó significativamente en relación con la concentración ($n = 6$, $p < 0.05$). Este incremento de la producción de NO comenzó un minuto después del agregado de la droga y llegó hasta 1.8 ± 0.3 veces a los 30 minutos ($n = 6$, $p < 0.05$).

Requerimiento de PI3-K y Akt en la producción de NO inducida por glimepirida

Se evaluó el papel de la PI3-K en la producción de NO inducido por glimepirida en CEACH mediante el empleo de un inhibidor específico de PI3-K (LY294002). Este inhibidor, en concentración de 20 μM , inhibió en forma significativa la producción de NO inducido por glimepirida en 68% ($n = 3$, $p < 0.05$).

Para evaluar el efecto de la glimepirida sobre la activación de Akt (un efector de un paso posterior de la vía de la PI3-K), se empleó la técnica de *Western blot* con anticuerpos anti-fosfo-Akt. Como resultado, se observó que la Akt fue rápidamente fosforilada con el tratamiento con glimepirida y que la Akt complementaria inhibió totalmente la producción de NO inducida por glimepirida ($n = 5$, $p < 0.05$).

Discusión

Este estudio mostró una nueva acción de la glimepirida: la inducción de la síntesis de NO en células endoteliales vasculares, que requiere PI3-K y Akt. Esta conclusión se basa en tres hallazgos: en primer lugar, la glimepirida –pero no la glibenclamida– induce la producción de NO en CEACH en relación con la concentración. Segundo, LY294002 inhibe en forma significativa la síntesis de NO inducida por glimepirida y, por último, el Akt complementario inhibe totalmente la producción de NO inducida por glimepirida. Estos datos

sugieren que el empleo de glimepirida en pacientes con DBT tipo 2 podría ser útil para prevenir la EC, además del efecto hipoglucemiante.

El NO desempeña un papel importante en la regulación de la función vascular normal; además, confiere protección contra la aparición y progresión de la aterosclerosis. La producción de NO por la NO sintasa endotelial en células endoteliales es regulada por diversos factores, que comprenden el estrés de rozamiento, el factor de crecimiento endotelial vascular y el HGF.

Recientemente también se publicó que los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A reductasa, o estatinas, también inducen la producción de NO en células endoteliales y que tienen efectos ateroprotectores independientes de los efectos hipolipemiantes. Este estudio demostró claramente que la glimepirida induce la producción de NO en CEACH, y este mecanismo puede explicar la inhibición de la formación de la placa de ateroma en la aorta torácica de conejos alimentados con dietas elevadas en colesterol demostrada por Shakuto y col. Por lo tanto, si se consideran estos hallazgos más los efectos antiinflamatorios establecidos del NO, la glimepirida podría tener efectos vasculares pleiotrópicos beneficiosos como las estatinas.

La PI3-K y la proteína Akt intervienen en el estrés de rozamiento y en la producción de NO por células endoteliales inducida por agonistas. La síntesis de NO inducida por estatinas también requiere de la activación de PI3-K y Akt. En este estudio, los autores demostraron que la glimepirida induce la síntesis de NO mediante una vía metabólica dependiente de PI3-K y Akt, aunque no se observó correlación entre los efectos de glimepirida/glibenclamida sobre la producción de NO y la activación de la vía PI3-K/Akt, debido a que el grado de fosforilación de Akt por glibenclamida fue significativamente inferior que el de la glimepirida.

En conjunto, la PI3-K/Akt podría desempeñar un papel importante en la producción de NO inducido por drogas en las células endoteliales y en la síntesis de NO inducido por estrés de rozamiento y por agonistas. No obstante, aún debe identificarse el receptor involucrado en la producción de NO inducido por glimepirida y los pasos iniciales de la vía metabólica PI3-K. El receptor tipo 2 de sulfonilureas no parece estar involucrado en esta vía, dado que la glibenclamida –cuya afinidad por este receptor es cercana a la de la glimepirida– no indujo la producción de NO por células endoteliales.

Muller y col. publicaron que la interacción de fosfatidilinositolglucanos con lípidos de membrana induce la activación de tirosina quinasa pp59 (Lyn) y la posterior fosforilación de tirosina de IRS-1/2 en adipocitos. Además, la estimulación por glimepirida del transporte de glucosa en adipocitos también se basa en la fosforilación de tirosina IRS-1/2 y en la señalización anterógrada insulinomimética mediante la activación de pp59 (Lyn). Sobre la base de estos hallazgos, los autores sugieren que la glimepirida podría interactuar con lípidos de membrana en forma similar que los fosfatidilinositolglucanos, con la fosforilación de IRS-1/2 y la posterior activación de la vía metabólica PI3-K/Akt necesaria para la producción de NO.

La concentración plasmática máxima de la glimepirida empleada en el ámbito clínico alcanza valores de 1 μM , aunque más del 99% de la droga permanece unida a la albúmina sérica. Esto determina la presencia de aproximadamente 10 nM de droga libre. En el presente estudio, las CEACH fueron incubadas en medio libre de suero; por lo tanto, las concentraciones efectivas reflejan la droga libre y 100 nM es la menor concentración. Esta diferencia de 10 veces en las concentraciones efectivas *in vivo* e *in vitro* puede explicarse por la acumulación temporal de glimepirida lipofílica en la membrana lipídica en lugar de una interacción ligando-receptor.

La tasa de producción de NO es más elevada entre 0 y 1 minuto luego del agregado de glimepirida, para luego enlentecerse. Esta lentitud de la tasa de incremento de NO quizá se deba a la reducción de las concentraciones efectivas debido a la acumulación dependiente del tiempo de la glimepirida en la membrana lipídica. Según los autores, estos hallazgos sugieren que la glimepirida podría producir NO en las concentraciones efectivas *in vivo* y conferir protección contra la formación de la placa de ateroma.

7 - Inhibidores de la Renina por Vía Oral

Staessen J, Li Y, Richart T

University of Leuven, Leuven, Bélgica

[Oral Renin Inhibitors]

Lancet 368(9545):1449-1456, Oct 2006

Después de numerosos ensayos farmacológicos con diversos agentes que inhiben la actividad de la renina, el alisquireno surge como una droga promisorio para el tratamiento de la hipertensión y de los trastornos renales.

En pacientes con trastornos cardiovasculares o renales se utilizan fármacos que de una u otra forma inhiben el sistema renina-angiotensina. La renina, señalan los autores, transforma el angiotensinógeno en angiotensina I, que luego se convierte en angiotensina II por acción de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). La angiotensina II (Ang II), al interactuar con los receptores tipo 1 (AT1), aumenta el tono arterial, la secreción de aldosterona y la reabsorción renal de sodio; también estimula la neurotransmisión simpática y el crecimiento celular. El sistema renina-angiotensina puede bloquearse en distintos puntos. Los betabloqueantes reducen la liberación de renina del aparato yuxtaglomerular y descienden la presión arterial. Los inhibidores de la ECA (IECA) disminuyen el pasaje de Ang I a Ang II e inhiben la inactivación de la bradiquinina y de la sustancia P, péptidos responsables de algunas de las manifestaciones adversas asociadas con los IECA, como la tos y el angioedema. Los bloqueantes del receptor de Ang inhiben la unión de la Ang II al AT1.

Los IECA, los bloqueantes de los receptores de Ang y los inhibidores de la renina interrumpen la supresión normal de la secreción de renina a partir de los riñones; en consecuencia, se produce mayor cantidad de renina, de Ang I y Ang II por vías que dependen o no de la ECA. Este mecanismo de escape no se produce con los betabloqueantes. Desde 1957 se reconocen las ventajas de la reducción de la actividad de renina sin interferir con las otras vías metabólicas.

Inhibidores de renina para uso oral

La secuencia de la renina difiere de una especie a otra, de manera tal que los estudios de fármacos potencialmente aplicables en el ser humano deben realizarse en primates o en ratones transgénicos. Inicialmente se desarrollaron anticuerpos monoclonales contra la renina; los trabajos al respecto indicaron que estos anticuerpos se asocian con reducción de la presión arterial en modelos animales normotensos con depleción de volumen. Los inhibidores de renina de primera generación fueron péptidos análogos al prosegmento de la renina o sustratos análogos de la secuencia aminoterminal del angiotensinógeno. Aunque se los debe administrar por vía parenteral son eficaces para inhibir la actividad de la renina y la presión arterial en modelos animales. Posteriormente se crearon otros compuestos de mayor estabilidad y de duración más prolongada. El CGP29287 fue el primer agente de esta categoría que puede administrarse por vía oral. En la segunda mitad de la década del 80, varias industrias farmacéuticas desarrollaron diversos inhibidores de la renina para uso por vía oral; sin embargo, su biodisponibilidad es reducida (inferior al 2%), tienen corta vida media y escasa acción antihipertensiva. Con posterioridad se elaboró el compuesto activo por vía oral: el alisquireno.

Estudios de los inhibidores de la renina de primera generación para uso oral

Efectos hemodinámicos y endocrinológicos

En los seres humanos, la administración de inhibidores de la renina por vía oral o intravenosa se asocia con disminución rápida y relacionada con la dosis de los niveles de renina, de Ang I y Ang II. La presión arterial desciende y no hay taquicardia refleja. Sin embargo, en términos generales, la acción antihipertensiva de estos agentes no es muy marcada. Debido a que la retroalimentación normal se inhibe mediante la Ang II, la inhibición de la renina se acompaña de elevación de los niveles

circulantes de renina, un mecanismo de escape que también se detecta en el contexto del tratamiento con IECA y con antagonistas de los receptores de Ang. Este efecto explicaría por qué estas 3 clases de fármacos son bloqueantes incompletos del sistema renina. En la mayoría de los estudios se comprobó que el efecto hipotensor en el tiempo se correlaciona con la inhibición de la actividad de renina plasmática y con la caída de los niveles plasmáticos de Ang I y Ang II. Sin embargo, algunos grupos encontraron un desequilibrio entre la acción endocrinológica y el efecto hemodinámico. En estudios en monos sin riñones, la infusión de 0.1 mg/kg de enalquireno no es eficaz pero se asocia con reducción de la presión arterial durante la infusión de renina. Las dosis más elevadas disminuyen considerablemente la presión arterial. En conjunto, las observaciones en estudios en animales sugieren que la actividad hipotensora de los inhibidores de la renina se debería, al menos en parte, a la inhibición de la actividad de la renina en plasma. Sin embargo, en dosis más altas también participaría la inhibición de la renina tisular. Debido a que en el tracto genital femenino y masculino hay receptores tipo 1 de Ang II se requieren estudios a largo plazo para establecer la influencia de la inhibición de la renina sobre la reproducción.

Efectos vasculares

La mayor parte de la renina en las paredes de los vasos sanguíneos deriva del plasma. Los inhibidores de la renina, por ejemplo los IECA, suprimen la Ang II vascular y reducen la formación de neointima después del daño vascular.

Efectos renales

El sistema intrarrenal de renina desempeña un papel esencial en la regulación del flujo circulatorio en el riñón. En perros, el ciproquireno evita la reducción del flujo circulatorio renal y la elevación de la resistencia renal arterial en respuesta a la disminución de la presión de perfusión. En monos con depleción de sodio y en cobayos normotensos, el enalapril y el enalquireno reducen la resistencia vascular renal y aumentan el flujo circulatorio renal con incremento del índice de filtración glomerular y de la fracción de excreción de sodio o sin él.

En hombres sanos e hipertensos con depleción de sodio se comprobó que, en comparación con placebo, el enalquireno y el captopril aumentan el flujo circulatorio renal durante la infusión de Ang II. En un estudio en 14 sujetos hipertensos con función renal normal o comprometida, el remiquireno en dosis de 600 mg por día redujo sustancialmente la presión arterial media en 11.2%. Asimismo, en pacientes con disfunción renal, el remiquireno disminuyó la proteinuria en 27%. El efecto aparentemente renoprotector del remiquireno contrasta con su escasa actividad hipotensora; quizá sea consecuencia de la captación específica del fármaco por el riñón.

Efectos cardíacos

En perros, ratas y ovejas con insuficiencia ventricular izquierda, los inhibidores de la renina ejercen efectos hemodinámicos favorables. En ratas espontáneamente hipertensas, un inhibidor de la renina específico de especie redujo la presión arterial e indujo regresión de la hipertrofia ventricular, en comparación con un IECA o bloqueante de los receptores de renina.

Kiowsky y col. efectuaron un estudio a doble ciego en 36 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva crónica; la administración de enalaprilat o de remiquireno se asoció con reducción rápida de la resistencia vascular periférica y de la presión arterial, mientras que los cambios hemodinámicos fueron proporcionales a la actividad plasmática de renina al inicio. Cuando se administraron ambos fármacos simultáneamente no se observó un beneficio adicional.

Limitaciones de los primeros inhibidores de la renina para uso oral

Las principales limitaciones incluían la baja biodisponibilidad oral por la escasa absorción gastrointestinal; además, existe una variación muy amplia de un individuo a otro e importante metabolismo de primer paso. La acción es de corta duración y el efecto hipotensor es débil. Ninguno de los inhibidores de la renina de primera generación completó eficazmente las pruebas clínicas.

Alisquireno

Es un inhibidor de la renina activo por vía oral que se evaluó en ensayos clínicos de fase III. En monos, la concentración plasmática pico se logra 1 a 2 horas después de una única dosis. La vida media es de 2 a 3 horas y la biodisponibilidad estimada, del 16.3%. En voluntarios sanos, el tratamiento con 40 mg a 640 mg por día se asocia con incremento de los niveles plasmáticos relacionado con la dosis y con concentración plasmática pico entre las 3 y 6 horas. La vida media es de 23.7 horas, de manera tal que es posible la administración una vez por día. La biodisponibilidad oral es del 2.7%. El alisquireno se elimina por vía biliar, sin sufrir metabolismo. Menos del 1% de la droga que se ingiere se excreta por orina. No se metaboliza por el sistema enzimático citocromo P450 y por este motivo no existen interacciones farmacológicas clínicamente relevantes.

En monos con depleción de sodio, el alisquireno en dosis de 1 mg/kg y de 3 mg/kg origina inhibición absoluta de la actividad de la renina en plasma durante 6 y 24 horas, respectivamente. La administración de una única dosis de 1 a 30 mg/kg desciende la presión arterial, en relación con la dosis.

En ratas hipertensas transgénicas, el alisquireno (en dosis de 0.3 mg/kg/día y de 3 mg/kg/día) y el valsartán en dosis elevadas (10 mg/kg/día) descienden la presión arterial y la albuminuria. En un estudio a doble ciego efectuado en 18 voluntarios normotensos se observó que el alisquireno –en relación con la dosis– desciende la actividad de la renina en plasma y la concentración sérica de Ang I y II. En comparación con placebo, la dosis más alta de alisquireno reduce los niveles plasmáticos de Ang II en 80%. En general, los hallazgos sugieren que, en dosis bajas, los inhibidores de la renina y los antagonistas de los receptores de Ang podrían ejercer un efecto sinérgico. El alisquireno atenúa el incremento de la actividad de la renina en plasma inducida por el valsartán y la concentración de Ang I y II.

Stanton y col. reunieron 226 pacientes de 21 a 70 años con hipertensión leve a moderada. Los participantes que recibieron las dosis más altas de alisquireno (300 mg por día) mostraron un descenso gradual de la presión arterial sistólica. El losartán y las 2 dosis más elevadas de alisquireno (150 mg y 300 mg por día) tuvieron el mismo efecto sobre la presión arterial sistólica.

En otro estudio efectuado en 652 pacientes hipertensos, Gradman y col. administraron 300 mg o 600 mg por día de alisquireno y mostraron que se acompañó de mayor reducción de la presión arterial respecto del irbesartán en dosis de 150 mg. La frecuencia de efectos adversos fue semejante en los sujetos que recibieron alisquireno y placebo, con excepción de la diarrea, más frecuente en pacientes tratados con 600 mg diarios del inhibidor de la renina.

Conclusiones

En la actualidad se llevan a cabo ensayos de fase III con alisquireno para determinar los efectos de la droga sobre los marcadores de daño tisular. Durante casi 20 años se demostró que, en comparación con los IECA, los inhibidores de la renina causan menos efectos adversos. Sin embargo, al igual que los antagonistas de los receptores de Ang, son menos eficaces en términos de descenso de la presión arterial porque no suprimen la degradación de la bradiquinina. Los inhibidores de la renina podrían ser de utilidad en terapias combinadas con drogas que ocasionan incremento reactivo en la actividad de la renina en plasma, por ejemplo, los diuréticos, IECA y antagonistas de los receptores de Ang II. Los inhibidores de renina serían particularmente útiles en sujetos jóvenes y de raza blanca, que tienen un sistema de renina más activo; también en pacientes que no toleran los IECA. Asimismo, serían de ayuda en el tratamiento de patologías en las que la Ang II cumple un papel fisiopatológico y en la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares, en especial en individuos que también presentan insuficiencia renal, dado que se eliminan preferentemente en el hígado, sin interacciones farmacológicas sustanciales. Al igual que los IECA, los inhibidores de la renina son vasodilatadores. No deben ser utilizados en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o en mujeres embarazadas, concluyen los autores.

8 - Rentabilidad del Uso de Simvastatina de por Vida en Grupos dentro de un Espectro de Riesgo y Edad, Derivados de un Estudio Aleatorizado con 20 536 Participantes

Mihaylova B, Briggs A, Collins R y colaboradores

University of Oxford, Oxford; University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

[Lifetime Cost Effectiveness of Simvastatin in a Range of Risk Groups and Age Groups Derived from Randomised Trial of 20 536 People]

BMJ 333(7579):1145-1148, Dic 2006

A partir de un estudio sobre protección cardíaca, se estimó el costo por año de vida ganado luego del tratamiento con estatinas para determinar la relación costo-efectividad del uso de estos fármacos en un amplio espectro de la población.

Se ha demostrado que la reducción de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc) debido al uso de estatinas disminuye significativamente la frecuencia de ataques cardíacos, infartos y procesos de revascularización. Un estudio sobre protección cardíaca demostró los beneficios en la relación costo-efectividad de 40 mg/día de simvastatina, sobre todo al utilizar la medicación genérica, en pacientes con enfermedad vascular o diabetes. Sin embargo, aquella investigación sólo analizó la rentabilidad del uso del fármaco durante el período de estudio, sin realizar una estimación a largo plazo.

Este artículo utilizó como base de su evaluación las observaciones del trabajo mencionado sobre protección cardíaca y, a partir de un modelo que permite extrapolar los resultados, analizó el aumento de los costos por año de vida ganado y en función de la calidad de vida lograda. A partir de ese análisis es posible realizar comparaciones con otros recursos potenciales de la salud. Esta estimación se realizó sin tener en cuenta la edad y el riesgo cardiovascular de los participantes, con el fin de determinar la relación costo-efectividad del uso de estatinas en un amplio espectro de la población.

Métodos

Se utilizó el modelo de transición de Markov a partir de un estudio previo sobre protección cardíaca que había contado con 20 536 participantes, hombres y mujeres de entre 40 y 80 años, con nivel de colesterol total mayor de 3.5 mmol/l (135 mg/dl) y antecedentes de enfermedad coronaria, cerebrovascular u otra enfermedad arterial oclusiva, diabetes mellitus o hipertensión en tratamiento si eran varones mayores de 65 años. El modelo se basó en la predicción del riesgo anual de la aparición de alguno de los 3 eventos adversos principales (muerte por causa vascular –definida como enfermedad coronaria, ataque cardíaco fatal u otro evento vascular–, episodio cardiovascular no letal –definido como infarto de miocardio no fatal, ataque cardíaco no fatal o revascularización cardíaca– y otros eventos cardiovasculares, como angina, insuficiencia cardíaca u otro trastorno cardiovascular), que fue estimado a partir de los factores de riesgo cardiovascular, el tratamiento con estatinas y la experiencia observada en el estudio mencionado. Durante el estudio de protección cardíaca, algunos de los participantes asignados a simvastatina abandonaron el tratamiento (18% al final del estudio) y una proporción de los que recibían placebo comenzó a utilizar estatinas (32% al final del estudio). Para realizar una evaluación correcta de los efectos de las estatinas, el modelo de los autores consideró estas variables y utilizó ecuaciones que sólo tuvieron en cuenta los participantes que cumplieron completamente con lo asignado durante el estudio previo. El modelo evaluó el efecto de la terapia con estatinas, según el riesgo de cada uno de los principales eventos cardiovasculares adversos, y estimó una cuarta categoría: la mortalidad por causa no vascular, a partir de registros del Reino Unido. En el estudio previo, el grupo asignado a simvastatina no había mostrado síntomas musculares significativos (el aumento del riesgo de miopatías fue del 0.01%, $p = 0.2$) u otros eventos indeseables, por lo que el modelo no tomó en cuenta efectos adversos adicionales.

El modelo permitió predecir el riesgo anual de muertes por causa cardiovascular y no cardiovascular, los principales eventos

cardiovasculares no fatales y otros episodios vasculares; luego pudieron analizarse los costos potenciales de las internaciones por estos acontecimientos en pacientes que recibían simvastatina y en quienes no lo hacían. Estos costos fueron calculados a partir de la experiencia del estudio de protección cardíaca. El tratamiento modificó el riesgo de eventos cardiovasculares pero no demostró reducir el gasto en admisiones hospitalarias una vez sucedido el episodio. El modelo predijo la frecuencia de eventos cardiovasculares a partir de los resultados del estudio luego de 5 años, según una correlación con la proporción de pacientes que recibieron estatina y de acuerdo con los niveles de LDLc de los participantes. En consecuencia, el modelo estimó la rentabilidad de recibir 40 mg/día de simvastatina en una población con diferentes edades y distintos factores de riesgo cardiovascular. El precio calculado fue de 4.87 libras (9 dólares), con un descuento anual del 3.5%.

Los pacientes del estudio de protección cardíaca fueron divididos en 5 grupos de igual cantidad de individuos; entre ellos, el promedio de riesgo de eventos adversos cardiovasculares varió entre 12% y 42% (con 4% a 12% de riesgo de infarto no letal o enfermedad coronaria). Luego, cada grupo fue subdividido según la edad al inicio del estudio (40 a 49, 50 a 59, 60 a 69 y mayor de 70 años) para establecer diferencias en el riesgo de enfermar debido a esta causa y a la expectativa de vida. La incertidumbre en la estimación de los años de vida ganados, ahorro económico de las internaciones y costo de vida por año ganado fue ajustada según análisis de muestreo por métodos no paramétricos.

Por otro lado, la expectativa de vida fue estimada a partir de la comparación de la calidad de vida, específica según edad y sexo, con una muestra representativa de la población del Reino Unido. Luego, esa misma muestra representativa se utilizó para predecir las modificaciones dadas por el tratamiento con simvastatina genérica por 5 años y, después, con el uso de simvastatina comercial durante toda la vida (con un precio de 29.69 libras para 28 días de tratamiento). Por último, el modelo se extrapoló a grupos de mayor y menor edad y con menor riesgo de enfermedad cardiovascular que los incluidos en el estudio de protección cardíaca. Es decir, la edad considerada para analizar la rentabilidad del tratamiento fue de 35 a 85 años, y el riesgo de alguno de los principales eventos cardiovasculares en los 5 primeros años, del 5%.

Resultados

El riesgo anual de muerte por enfermedad cardiovascular de alguno de los principales eventos cardíacos, o de algún episodio cardiovascular, estimado por el modelo de transición fue similar al observado en el estudio de protección cardíaca. Es decir, se detectó una similitud entre lo observado y lo predicho sobre la frecuencia del primer episodio y los eventos cardiovasculares subsiguientes, fatales o no, durante los primeros 5 años (sobre todo en los casos en que el modelo consideró los niveles de LDLc en los 18 meses previos).

Al utilizar el modelo para estimar la expectativa de vida y los costos de tratamiento con 40 mg de simvastatina diarios durante toda la vida, sólo a partir de la consideración de aquellos que cumplieron con la terapia durante el estudio, se calculó una reducción del riesgo de muerte a causa de algún evento cardiovascular de 25%, de alguno de los principales episodios, sin ser mortal, de 32% y de algún otro episodio vascular, de 24%. La estimación sobre la cantidad de años ganados varió desde 0.64 en pacientes mayores de 70 años a 2.49 en sujetos de 40 a 49 años. Con un valor de 4.87 libras por comprimido de 28 días de tratamiento con 40 mg diarios de una variedad genérica de simvastatina se estimó, para la mayoría de los subgrupos, una reducción de los costos; esto significa que este tratamiento reduce los gastos por internaciones hospitalarias como consecuencia de una disminución de eventos cardiovasculares, y a pesar del aumento del gasto en estatinas. El único grupo en el que esto no pudo predecirse fue en el de pacientes mayores de 70 años, con el 12% de riesgo cardiovascular al comienzo del estudio de protección cardíaca, en el que se calculó un aumento del costo de 80 libras por año de vida ganado. En algunos grupos se observaron valores de ahorro mayores de 1 000 libras por año de vida ganado. El estudio de protección no evaluó las mejorías en la calidad de vida; por ello, para estimar las modificaciones en los costos según esta variable, el

modelo debió recurrir a muestras de la población general y realizar comparaciones específicas según la edad y el sexo de la población del estudio. La calidad de vida estimada para pacientes tratados con simvastatina genérica de por vida fue similar a la de los individuos de la muestra representativa de la población general. Los costos y los beneficios estimados para cada año de vida ganado con 40 mg diarios de simvastatina genérica durante 5 años se redujeron proporcionalmente y de forma similar a lo calculado para el tratamiento durante toda la vida (con la misma formulación). El modelo predijo que incluso 40 mg de simvastatina comercial de por vida resultarían rentables.

Al extrapolar los resultados para individuos de mayor y menor edad que la población del estudio, con menor riesgo de eventos adversos cardiovasculares (hasta 5% a los 5 años), se estimó que 40 mg/día de simvastatina también resultarían rentables. El aumento del costo por año, en una población de entre 35 y 85 años con 5% de riesgo anual de algún evento cardiovascular fue estimado en 450 a 2 500 libras. Los resultados se mantuvieron al ajustar los valores según edad y sexo. Si se considera a todos los grupos en general, el ahorro por año de vida ganado, ajustado según la mejoría en la calidad de vida, fue estimado en 4 000 libras.

Discusión

Así como han mostrado la posibilidad de prevenir los ataques cardíacos y la muerte por causa coronaria, las estatinas han reducido la incidencia de eventos isquémicos y procesos de revascularización cardíaca. En las normas más recientes se recomienda el uso de estos fármacos para la prevención de los principales eventos cardiovasculares. En el Reino Unido se recomienda su uso para pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares a 10 años mayor o igual a 20%. Sin embargo, un estudio demostró que la disminución de los niveles de LDLc, debida a las estatinas, reduce la probabilidad de estos eventos, tanto en poblaciones de alto como de bajo riesgo.

A partir del modelo utilizado por los autores se predijo que, con los precios actuales de la medicación genérica, el tratamiento con simvastatina de por vida resulta en ahorro de dinero o muy favorable según la relación costo-efectividad para pacientes de 35 a 85 años con riesgo anual de eventos cardiovasculares del 1%. El costo estimado por año de vida ganado para este grupo de pacientes está dentro del valor que el *National Institute for Medical Health and Clinical Excellence* considera aceptable para determinar que un recurso de salud es rentable.

El estudio sobre protección cardíaca no había tenido en cuenta la información sobre la calidad de vida de los participantes pero, al comparar según sexo y edad con una muestra representativa de la población general, la relación costo-efectividad del tratamiento con simvastatina genérica de por vida, según la calidad de vida de los años ganados, resultó claramente favorable. Este resultado se mantuvo para la estimación del uso de por vida de alguna versión patentada del fármaco. Aunque no se incluyeron los costos en atención primaria u hospitalaria ambulatoria se estima que los resultados no cambiarían, dado que son relativamente bajos.

Para realizar la extrapolación, el modelo se basó en los resultados individuales de cada paciente durante los 5 años del estudio de protección cardíaca, y el riesgo anual de eventos adversos estimado fue similar al observado en ese trabajo. Se puede predecir que la reducción del riesgo cardiovascular se mantendría más allá de los 5 años, puesto que se ha demostrado que los efectos del fármaco se mantienen para las diferentes edades y no hay información de que los beneficios del tratamiento se pierdan luego de su interrupción.

Conclusiones

Según los precios de la medicación genérica en el Reino Unido, el tratamiento de por vida con 40 mg de simvastatina diarios resultaría rentable y con un costo menor de 2 500 libras por año de vida ganado para individuos con riesgo anual de algún evento cardiovascular de 1% o más, independientemente de la edad al comienzo del tratamiento. En consecuencia, las estatinas deberían considerarse –más que en la actualidad– una terapia de rutina en pacientes dentro de un intervalo de edad amplio y con bajo riesgo de enfermedad cardiovascular.

