

CARTAS AL EDITOR

USO DE ESTATINAS EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

STATINS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Sr. Editor: El fundamento científico que determine nuestra conducta clínica debiera provenir fundamentalmente de estudios con pacientes asignados al azar, caso-controlados, doble ciego y en lo posible con fuentes de financiamiento independientes. Éstos deben, aparte de demostrar seguridad para el paciente (que no comentaremos en esta oportunidad) reflejar cambios significativos en sus objetivos finales primarios, que en el caso del síndrome coronario agudo (SCA) pueden ser: infartos fatales y no fatales, muerte de causa

cardiovascular y mortalidad por todas las causas.

Las Guías Nacionales del Ministerio de Salud recomiendan iniciar estatinas desde el primer día del infarto agudo del miocardio (IAM) en todos los pacientes, independiente del resultado del perfil lipídico, como profilaxis de nuevos eventos isquémicos. El objetivo de esta comunicación es comentar cuál es la evidencia científica que respalda esta recomendación y se resume en la Tabla 1.

El estudio MIRACL, citado como la primera evidencia clínica del beneficio de estatinas en el SCA, incluyó poco más de 3.000 pacientes, asignados al azar a recibir tratamiento con atorvastatina en dosis de 80 mg o placebo¹. Cabe destacar que ninguno de estos pacientes tenía IAM con supra-

Tabla 1. Características de los principales estudios sobre efecto de estatinas post síndrome coronario agudo

Estudio, año	Intervención	Control	Pacientes aleatorizados	Seguimiento promedio	Eventos cardiovasculares primarios a 4 meses de seguimiento n (%)		RR ^b del objetivo primario
					Estatinas	Control	
MIRACL 2001	Atorvastatina 80 mg	Placebo	3.086	16 semanas	162/1538 (10,5)	183/154 (11,8)	0,89 (0,73-1,09)
FLORIDA 2002	Fluvastatina 80 mg	Placebo	540	12 meses	10/265 (3,8)	10/275 (3,6)	1,04 (0,44-2,45)
PROVE-IT 2004	Pravastatina 40 mg, Atorvastatina 80 mg	Sin placebo	4.162	24 meses	Pravastatina (22,4)	Atorvastatina (14,1)	RAR ^c 8,3%
A to Z 2004	Simvastatina, 40-80 mg	Placebo	4.497	6-24 meses	161/2265 (7,1)	160/223 (7,2)	0,99 (0,80-1,22)
PACT 2004	Pravastatina 20-40 mg	Placebo	3.408	1 mes	86/1710 (5,0)	96/1698 (5,7)	0,89 (0,67-1,18) ^d

a. Tabla construida a partir de datos de la Referencia 6

b. Riesgo relativo con Intervalo de confianza del 95% a 4 meses de seguimiento

c. Reducción Absoluta de Riesgo

d. Resultado a 1 mes

Correspondencia a: Dr. Alexis Lama T. San Sebastián 2953 Dpto. 22. Las Condes. Santiago. Fono Fax: 3348454. E mail: lamatoro@yahoo.es

desnivel del ST (SDST). No hubo ninguna diferencia clínica entre los grupos en términos de muertes cardíacas (68 vs 64) e infartos nuevos no fatales (113 vs 101). Sin embargo, al analizar el objetivo primario compuesto (muerte, IAM no fatal, paro cardiorrespiratorio recuperado, isquemia recurrente objetivada que requirió hospitalización) se obtuvo una reducción de riesgo al límite de la significación estadística ($p = 0,048$) y si consideramos como muertos los pacientes perdidos en el grupo tratamiento ($n = 8$) esta diferencia pierde toda validez estadística. Por lo demás, el tamaño muestral fue elaborado basándose en una reducción relativa esperada de riesgo de 25% a 30% entre el grupo tratamiento vs placebo; sin embargo, el estudio encontró finalmente una reducción relativa de riesgo de 16%, quedando disminuida su capacidad para detectar diferencias significativas entre los grupos.

Otro estudio, publicado por Aronow, citado como referencia para apoyar el uso de estatinas en el SCA, es observacional, analítico, y usó datos de pacientes de dos estudios previos, cuyos objetivos primarios no estaban relacionados con el uso de estatinas en SCA, por tanto no sólo no especifica el tipo de droga, tiempo, adhesión a tratamiento, sino que además los pacientes fueron heterogéneamente tratados y tenían condiciones basales muy disímiles, lo que dificulta la comparación de los grupos. Los propios autores concluyen que el diseño de su estudio no puede atribuir causalidad.

El estudio FLORIDA², asignó al azar 540 pacientes con SCA a recibir 80 mg de fluvastatina vs placebo, seguidos por un promedio de 362 días, con monitoreo electrocardiográfico de 24 h. No se señala en el estudio qué número de pacientes tenían IAM con SDST. En todo caso, no detectó diferencias significativas entre ambos grupos, en el número de eventos isquémicos ni eventos clínicos principales.

El estudio PACT³, asignó al azar aproximadamente 3.400 pacientes con SCA a recibir pravastatina vs placebo, no encontrándose reducción significativa de los objetivos finales primarios (muerte, reinfarcto, o readmisión por angina inestable).

El PROVE IT-TIMI 22⁴, estudio multicéntrico internacional que no usó placebo, incluyó aproximadamente 4.000 pacientes con SCA, de los cuales sólo un tercio tenía un IAM con SDST. Se asignó un

grupo a recibir pravastatina 40 mg vs otro grupo con atorvastatina 80 mg, seguidos por un promedio de dos años. En el grupo tratado con atorvastatina, los pacientes mostraron una reducción de 32% del colesterol LDL. Los investigadores sólo dan a conocer sus resultados en forma de porcentajes y de reducción de riesgo relativo: 16%, que resultó altamente significativa. Si expresamos la reducción en riesgo absoluto de las muertes por todas las causas, la reducción sólo fue de 1%, es decir de 3,2% a 2,2% en el periodo de 2 años. Por otra parte, no es posible encontrar con exactitud, en los datos publicados, cuántos pacientes murieron en cada grupo, y cuántos tuvieron infartos no fatales, aunque sí se muestran diferencias significativas a favor de la atorvastatina en IAM, revascularización y muerte CV, además de angina inestable que requirió hospitalización, aunque no es posible decir si este efecto se debió al tipo de droga usada o las dosis usadas, no existiendo razón científica para que los investigadores no hubieran usado la misma droga en dosis distintas. Cabe señalar, por otra parte, que el estudio PROVE-IT se pudo ver afectado en su etapa de asignación al azar por la publicación del estudio MIRACL, que pudo haber introducido un sesgo en la distribución de los pacientes, sobre todo en el grupo placebo.

El estudio A-Z⁵, multicéntrico internacional, de diseño complejo y financiado, al igual que los anteriores, por la industria farmacéutica, incluyó casi 4.500 pacientes que sobrevivieron un IAM, seguidos por un periodo de casi 6 meses a dos años. En su fase Z se comparó un grupo asignado a tratamiento precoz con simvastatina 40 mg por un mes, seguido de 80 mg vs otro grupo asignado a placebo por 4 meses, seguido de simvastatina 20 mg⁵. Se obtuvo, una disminución de más de 40% del colesterol LDL en el grupo tratado precozmente con simvastatina. Sin embargo, no hubo diferencia significativa en el número de infartos en ambos grupos, 155 (7,4%) vs 151 (7,1%). El objetivo primario tampoco fue reducido de manera significativa; sin embargo, los autores en un análisis *post-hoc* encontraron una reducción absoluta de riesgo de 2,5% entre los grupos de tratamiento después del cuarto mes. Cabe destacar que no se encontraron diferencias significativas en el número de muertes por todas las causas.

Finalmente y de acuerdo a nuestra revisión, nos resulta llamativa la falta de evidencia de

buena calidad que apoye el uso precoz de estatinas en SCA, incluido el IAM con SDST. La evidencia publicada hasta la fecha, nos permite al menos, plantear una duda, como lo han hecho recientemente otros autores⁶, sobre la real utilidad de esta intervención.

Alexis Lama T¹, Julián Vega A².

¹Cardiólogo. ²Médico Becado de Medicina Interna, Universidad de Concepción, Chile.

Fuente de apoyo financiero: Ninguno.

REFERENCIAS

1. SCHWARTZ G, OLSSON A, EZEKOWITZ M, GANZ P, OLIVER M, WATERS D ET AL. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes: The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
2. LIEM A, VAN BOVEN A, VEEGER N, WITHAGEN A, ROBLES DE MEDINA R, TUISSEN J ET AL. Effect of fluvastatin on ischaemia following acute myocardial infarction: a randomized trial. *Eur Heart J* 2002; 23: 1931-7.
3. THOMPSON P, MEREDITH I, AMERENA J, CAMPBELL T, SLOMAN J, HARRIS P. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 hours of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004; 148: e2.
4. CANNON C, BRAUNWALD E, MCCABE CH, RADER D, ROULEAU J, BELDER R ET AL. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
5. DE LEMOS J, BLAZING M, WIVIOTT S, LEWIS E, FOX K, WHITE H ET AL. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
6. BRIEL M, SCHWARTZ G, THOMPSON P ET AL. Effects of Early Treatment With Statins on Short-term Clinical Outcomes in Acute Coronary Syndromes: Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006; 295: 2046-56.

RECOMENDACIONES DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE ESCUELAS DE MEDICINA AL APOYO DE LA INDUSTRIA A LA EDUCACIÓN MÉDICA

RECOMMENDATIONS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN MEDICAL COLLEGES ON INDUSTRY SUPPORT OF MEDICAL EDUCATION

Sr. Director: Recientemente, la Asociación Americana de Escuelas de Medicina (AAMC, de sus siglas en inglés *Association of American Medical Colleges*), ha publicado un documento en el cual urge a las escuelas de medicina y hospitales docentes a adoptar políticas explícitas que prohíban los regalos y servicios que otorgan las empresas farmacéuticas a médicos, académicos, residentes y estudiantes, así como también hace un llamado a disminuir el apoyo a las actividades de educación continua que otorga dicha industria¹. Tal como lo señalan los autores, este documento surgió de un trabajo multidisciplinario en el cual participaron representantes del mundo académico, de la industria farmacéutica, residentes, estudiantes, expertos en bioética y también miembros del público. El objetivo de este trabajo fue examinar los beneficios y peligros asociados al financiamiento por parte de la industria farmacéutica de la educación médica, partiendo de la base que las interacciones entre industria y academia son relevantes para la salud pública.

Estas recomendaciones están muy en línea con aquellas propuestas por la *Asociación de Sociedades Científicas-Médicas de Chile* (ASOCIMED) para controlar los conflictos de intereses en medicina², las que han sido discutidas *in extenso* en otras publicaciones nacionales^{3,4}. Reflejan la evidencia empírica que muestra que los regalos, favores, y otras actividades de propaganda pueden alterar el pensamiento independiente en diversos modos, muchos de éstos inadvertidos, aun cuando los médicos suelen señalar que en el acto de prescribir, no son influenciados por los regalos obtenidos por parte de la industria farmacéutica. Así, el documento indica que para minimizar la posibilidad de decisiones sesgadas por

Correspondencia a: Dra. Sofía P. Salas. Marcoleta 391, Santiago, Chile. Fono (562): 354-8172. Fax (562) 632-1924. E mail: ssalas@med.puc.cl