

PCR, RIESGO CARDIOVASCULAR Y ROSUVASTATINA: ensayos en Júpiter, pacientes en la Tierra

Las evidencias apoyan la importancia de la inflamación en la fisiopatología de las lesiones vasculares, existiendo un interés creciente por evaluar marcadores de la inflamación que permitan mejorar la predicción del riesgo cardiovascular. La proteína C-reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda cuyos niveles, cuando se determinan mediante un ensayo de alta sensibilidad (*high sensitivity*, hsPCR), se correlacionan con el nivel de riesgo. Se ha sugerido que una hsPCR <1, entre 1-3 y >3 mg/L correspondería, respectivamente, a niveles bajos, intermedios y altos de riesgo.¹

Estudios previos han demostrado que las estatinas reducen la hsPCR, que la magnitud del beneficio se correlaciona con este descenso y que, para cualquier reducción de LDL alcanzada con el tratamiento, el pronóstico es mejor con valores bajos de hsPCR.

Rumbo a Júpiter

Sin embargo, las evidencias que relacionan el riesgo cardiovascular con los niveles de hsPCR procedían de sujetos con valores elevados de LDL. Para evaluar si tiene sentido tratar valores elevados de hsPCR en sujetos que no cumplen los criterios actuales para recibir tratamiento hipolipemiante, se diseñó el ensayo JUPITER, en el que 17.802 sujetos de ambos sexos, sin historia de IAM ni ictus, con LDL < 130 mg/dL y hsPCR ≥ 2,0 mg/L, fueron aleatorizados a recibir placebo o 20 mg diarios de rosuvastatina.²

Al año de tratamiento, el LDL era un 50% menor con rosuvastatina que con placebo (55 y 110 mg/dL; mediana basal 108 mg/dL en ambos grupos) y la hsPCR un 37% menor (2,2 y 3,5 mg/L; mediana basal 4,2 mg/L en ambos).

Estaba previsto seguir el ensayo hasta que se hubiesen producido 520 acontecimientos, pero fue interrumpido al encontrarse superioridad de rosuvastatina en un análisis intermedio preestablecido, tras haberse registrado sólo 393 eventos. La duración del ensayo se acortó desde los 4 años previstos a tan sólo 1,9 años.

En el momento de finalizar el ensayo, rosuvastatina fue superior a placebo para la variable combinada principal y varias de las secundarias, si bien el beneficio en términos absolutos fue muy modesto (sólo superó el 1% para la variable principal). El número de sujetos que deben tratarse dos años para que uno se beneficie fue elevado. Los resultados fueron similares para todos los subgrupos analizados (sexo, edad, factores de riesgo).

Tabla 1: resultados del ensayo JUPITER.

	Rosuvastatina (n 8.901)	Placebo (n 8.901)	RAR (IC95%)	NNT (IC95%)
Variable primaria ^(a)	142 (1,6%)	251 (2,8%)	1,2% (0,8-1,6)	83 (61-130)
IAM + ictus + muerte CV	83 (0,9%)	157 (1,8%)	0,9% (0,6-1,2)	111 (81-178)
IAM	31 (0,3%)	68 (0,8%)	0,46% (0,2-0,67)	217 (149-405)
Ictus	33 (0,4%)	64 (0,7%)	0,3% (0,1-0,5)	303 (184-864)

Revascularización	71 (0,8%)	131 (1,5%)	0,7% (0,3-1)	149 (102-276)
Hospitalización x angor inestable	16 (0,2%)	27 (0,3%)	n.s.	n.s.
Revascularización + hospitalización por ángor inestable	76 (0,9%)	143 (1,6%)	0,7% (0,4-1)	143 (97-268)
Mortalidad total	198 (2,2%)	247 (2,8%)	0,6% (0,1-1,1)	167 (94-707)
Tromboembolismo venoso ^(b)	34 (0,4%)	60 (0,7%)	0,3 % (0,1-0,5)	345 (199-1287)
Embolia pulmonar ^(b)			n.s.	n.s.
Trombosis venosa profunda ^(b)	17 (0,2%)	38 (0,4%)	0,24% (0,1-0,4)	417 (248-1304)
Diabetes nuevo diagnóstico	270 (3%)	216 (2,4%)	0,6% ^(c) (0,1-1,1)	167 ^(d) (93-807)

^(a) IAM + ictus + muerte cardiovascular + revascularización + hospitalización por angina inestable.

^(b) Datos publicados aparte.

^(c) Aumento absoluto del riesgo.

^(d) RAR: reducción absoluta del riesgo. NNT: número de pacientes que deben ser tratados durante dos años para que uno se beneficie. n.s.: no significativo.

En un análisis posterior, el beneficio fue mayor en aquellos sujetos en los que se reducían tanto el LDL como la hsPCR (hasta <70 mg/dL y <2 mg/L, respectivamente) que para aquellos en los que se reducía sólo uno de estos parámetros analíticos.³

En cuanto a la seguridad, no hubo diferencias significativas en la incidencia total de reacciones adversas ni de cáncer, alteraciones musculares o de las funciones hepática o renal, ni hemorragia intracraneal. Rosuvastatina se asoció a un incremento discreto pero significativo en los nuevos diagnósticos de diabetes (la diabetes era un criterio de exclusión).

Problemas en Júpiter

Hay varios motivos para dudar de la validez externa del ensayo: menos del 20% de los candidatos iniciales cumplían los criterios de inclusión, mientras que la aleatorización es "demasiado perfecta" (los rangos intercuartiles de muchos parámetros son idénticos en ambos brazos). El 25% de los sujetos no tomaban la medicación pese a los frecuentes recordatorios telefónicos.

La población incluida no era tan aparentemente sana como se pretendía: el 40% tenía síndrome metabólico, se aceptaron sujetos con HTA (<190/100 mmHg) y el 16,6% recibía AAS por causas que no se especifican. Se ha calculado un riesgo cardiovascular global y de cardiopatía isquémica de 19,5% y 12,1% a los 10 años, respectivamente.⁴

Si bien la reducción relativa de riesgo fue muy llamativa, el beneficio en términos absolutos fue muy pequeño. Además, la interrupción precoz de un ensayo tiende a exagerar la magnitud de los resultados. Así, el beneficio relativo frente a placebo (54%) fue superior al obtenido en los metanálisis de los ensayos con estatinas en prevención primaria (29%).¹ También se han expresado dudas sobre la fiabilidad de la meta-regresión usada en el análisis de los resultados del ensayo.⁵

Por cada 1.000 sujetos tratados durante dos años, nueve evitarán un infarto, ictus o muerte vascular, pero seis serán diagnosticados de diabetes. Si bien la mayoría de nuevos casos de diabetes se dieron en sujetos con intolerancia previa a la glucosa, no cabe descartar un efecto de clase, ya que este hallazgo se ha descrito

también con simvastatina (HPS), pravastatina (PROSPER) y atorvastatina (PROVE-IT).⁶ Además, hacen falta seguimientos más largos para establecer la seguridad a largo plazo de cifras tan bajas de LDL (55 mg/dL), las cuales pudieran asociarse a hepatotoxicidad, hemorragia intracraneal y neoplasias.

Problemas con la hsPCR

El uso de los valores plasmáticos de hsPCR para estratificar el riesgo cardiovascular adolece de varios problemas. La variabilidad intraindividual de la prueba es elevada (1,2 mg/L), por lo que un resultado de 2 mg/L (riesgo intermedio) podría pasar a ser un riesgo bajo (<1) o alto (>3) tras una nueva analítica, sin que el valor en realidad hubiese variado. Se ha sugerido que el valor de la hsPCR debería variar >120-175% para poder asegurar que se ha modificado.¹ En el JUPITER, la hsPCR también bajó en el grupo placebo.

McCormack y Allan plantean un simulacro teórico: supongamos que un varón con un riesgo de 15% (escala Reynold) tenga hsPCR de 2 mg/L. Si bajamos a 0,5 mg/L, el riesgo baja al 13%, mientras que si lo subimos a 10 mg/L, crece al 17%. Es decir, pese a variar el valor de la hsPCR 20 veces, el riesgo cardiovascular seguiría siendo intermedio (10-20%). Cabe plantearse si conocer que el riesgo es del 17% en vez del 15% es suficiente para instaurar un tratamiento farmacológico crónico, pregunta que será tanto más pertinente cuanto menor sea el riesgo basal. Además, si las estatinas reducen el riesgo un 25% y el riesgo basal fuese de 17%, lo bajarían 4,25 puntos, mientras que si el riesgo basal fuese de 15% lo bajarían 3,75 puntos. Si restamos ambas cifras, el paciente sería tratado con fármacos durante años a cambio de una reducción de riesgo de tan sólo el 0,5%.¹

Un aspecto muy debatido ha sido si la propia PCR participa en la lesión vascular de forma causal, o si sólo es un marcador indirecto del proceso inflamatorio de la placa de ateroma. Recientemente se ha demostrado que lo segundo es cierto.⁷ Por ello, no tiene ningún sentido tratar una cifra de hsPCR *per se*, mientras que su utilidad para clasificar el riesgo dependerá de la sensibilidad con la que un cambio en la inflamación de la placa de ateroma se traduzca en una modificación en la PCR. Existen datos que sugieren que otros marcadores (IL-6, dímero D) podrían ser más sensibles que la PCR en este aspecto. Otra prueba de que la relación entre PCR y riesgo cardiovascular no es directa consiste en que otros fármacos que también reducen la PCR poseen efectos "consistentemente inconsistentes" sobre el riesgo: los fibratos reducen la hsPCR entre un 30% y un 85% sin afectar al riesgo, mientras que rosiglitazona, rofecoxib o la vitamina E bajan la PCR pero elevan el riesgo.¹

Otro motivo de polémica es establecer si la reducción de la PCR contribuye de modo independiente a la eficacia de las estatinas o bien si, de algún modo, se relaciona con la reducción en LDL. Aunque algunos ensayos sugieren que ambos efectos son independientes, un metanálisis de 65 estudios encuentra que la reducción del LDL y de la PCR se correlacionan ($r= 0,79$, $p<0,001$), con independencia del tipo y dosis de estatina. Los autores de este metanálisis concluyen que no tiene sentido medir la PCR además del LDL en el seguimiento de estos pacientes.⁸ Sin embargo, la polémica sigue abierta, ya que hay datos que apoyarían el que la hsPCR se asocie más al riesgo de acontecimientos letales que a los no letales.⁹

JUPITER aporta poco de nuevo a la polémica sobre la utilidad de determinar la hsPCR: lo que se compara en el ensayo es rosuvastatina frente a placebo, no la utilidad de determinar la hsPCR frente a no hacerlo. Además, no se incluyeron sujetos con hsPCR baja, por lo que no se conoce la relación entre distintos niveles de PCR y la magnitud del beneficio. Dos revisiones recientes concluyen que la hsPCR no discrimina mejor que la ecuación de Framingham¹⁰ y que, una vez se ha estimado el riesgo usando los criterios habituales, aporta un incremento de información muy modesto.⁴

Regreso a la Tierra

A la hora de instaurar un tratamiento farmacológico en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular es esencial considerar la magnitud del beneficio esperado, la seguridad a largo plazo y el coste. Desde esa óptica, no parece haber motivos para que los resultados del ensayo JUPITER modifiquen nuestra actitud diagnóstica ni terapéutica.

La decisión de incorporar una prueba diagnóstica no debe basarse sólo en su utilidad para definir el riesgo, sino en demostrar que su empleo mejora los resultados en salud.⁵ Por el momento, la hsPCR no ha demostrado aportar nada relevante en ninguno de los dos aspectos.

Francisco Campoamor Landín, farmacólogo clínico
Hospital Universitario Son Dureta

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses relacionado con la información contenida en el artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. McCormak JP, Allan GM. Measuring hsCRP – An important part of a comprehensive risk profile or a clinically redundant practice? PLoS Med 2010; 7:e1000196.
2. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. New Eng J Med 2008; 359:2195-207.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al. Reduction in C-reactive protein and LDL cholesterol and cardiovascular event rates after initiation of rosuvastatin: a prospective study of the JUPITER trial. Lancet 2009; 373:1175-82.
4. Hingorani AD, Shah T, Casas JP, et al. C-reactive protein and coronary heart disease: Predictive test or therapeutic target? Clinical Chemistry 2009; 55:239-55.
5. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention – moving beyond JUPITER (editorial). New Eng J Med 2008; 359:2280-2.
6. Shishehbor MH, Hazen SL. JUPITER to Earth: A statin helps people with normal LDL-C and high hs-CRP, but what does it mean? Cleve Clin J Med 2009; 76:37-44.
7. Nordestgaard BG, Zacho J. Lipids, atherosclerosis and CVD risk: Is CRP an innocent bystander? Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases 2009; 19:521-4.
8. Genser B, Grammer TB, Stojakovic T, et al. Effect of HMG CoA reductase inhibitors on low-density lipoprotein cholesterol and C-reactive protein: systematic review and meta-analysis. Int J Clin Pharmacol Ther 2008; 46:497-510.
9. Sattar N, Murray HM, Welsh P, et al. Are markers of inflammation more strongly associated with risk for fatal than for nonfatal vascular events? PLoS 2009;6: e1000099
10. Shah T, Casas JP, Cooper JA, et al. Critical appraisal of CRP measurement for the prediction of coronary heart disease events: new data and systematic review of 31 prospective cohorts. Int J Epidemiol 2009; 38:217-31.