

## Estudio JÚPITER. ¿Estatinas sí, LDL no?

E

l estudio JÚPITER<sup>1</sup> incluyó a 17.802 mujeres y hombres aparentemente sanos, con unos niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR as)  $\geq 2$  mg/l y un nivel de colesterol LDL (c-LDL)  $< 130$  mg/dl (media 108), considerado normal; se compararon dos grupos, uno con rosuvastatina 20 mg/día frente a otro con placebo el estudio es detenido con un seguimiento medio de 1,9 años debido a los beneficios en el grupo rosuvastatina.

La razón del estudio está basada en que un nivel elevado de PCR as, biomarcador inflamatorio, predice episodios vasculares y en que el tratamiento con estatinas reduce este nivel.

La frecuencia de episodios primarios (infarto de miocardio, ictus, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable o muerte vascular) con rosuvastatina vs. placebo fue de 0,77 y de 1,36 por 100 personas-año de seguimiento, con una hazard ratio (HR) para rosuvastatina de 0,56; intervalo de confianza [IC] 95%, de 0,46 a 0,69;  $p < 0,00001$ . En términos de beneficio absoluto, la proporción de pacientes que tuvieron un episodio primario fue del 1,6% en el grupo de rosuvastatina y del 2,8% en el de placebo, una reducción absoluta del riesgo del 1,2%. El número necesario para tratar (NNT) es de 95 durante dos años.

Las frecuencias de otros episodios vasculares aislados o combinados, en los grupos rosuvastatina y placebo, también se redujeron significativamente en el grupo tratado: infarto de miocardio 0,17 y 0,37 (HR, 0,46; IC95%, 0,30-0,70;  $p = 0,0002$ ), combinado vascular infarto de miocardio, ictus o muerte de causa vascular 0,45 y 0,85 (HR, 0,53; IC95%, 0,40-0,69;  $p < 0,00001$ ) y las de muerte total 1,00 y 1,25 (HR, 0,80; IC95%, 0,67-0,97;  $p = 0,02$ ).

La frecuencia de ictus fue 0,18 y 0,34 (HR, 0,52; 95% IC95%, 0,34-0,79;  $p = 0,002$ ); en la tabla I se reflejan las incidencias y se observa que

FERNANDO DÍAZ OTERO  
ANTONIO GIL NÚÑEZ

Unidad de Ictus. Servicio de Neurología  
Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón. Madrid

no existe incremento del ictus hemorrágico en el grupo rosuvastatina<sup>2</sup>.

La rosuvastatina reduce el nivel de c-LDL en un 50%, de 107 mg/dl de media en la inclusión a 55 mg/dl de media al final del estudio, y el nivel de PCR as medio inicial en un 37%. En el grupo de rosuvastatina no hubo un incremento significativo de cáncer o miopatía, aunque sí un incremento de diabetes mellitus de nueva aparición (3% vs. 2,4%; p = 0,01)<sup>1</sup>.

En una publicación posterior<sup>3</sup> se analizaron los beneficios en relación con los niveles conseguidos de c-LDL y de PCR as; los pacientes que lograron reducir el c-LDL a menos de 70 mg/dl tuvieron una disminución de episodios vasculares de un 55%, mientras que aquellos que redujeron los niveles de PCR as a menos de 2 mg/l tuvieron una reducción en episodios vasculares de un 62%, comparados con los pacientes tratados con placebo. En el grupo de los que lograron ambos objetivos la reducción en episodios vasculares fue del 65%, comparada con una reducción del 36% para los que redujeron solamente el nivel de c-LDL o de PCR as, o aquellos que no redujeron ninguno de estos niveles. Las reducciones de las tasas de episodios vasculares en pacientes que bajaron el nivel de hs-CRP a menos de 1 mg/l fueron todavía mayores, lo que parece implicar que estas reducciones de c-LDL y PCR as son indicadores de éxito en el tratamiento con rosuvastatina.

Se trata de un estudio muy importante que puede cambiar la estrategia en la pre-

vencción primaria vascular. Podría implicar la necesidad de cambiar en las guías el nivel de inicio de tratamiento del c-LDL a 130 mg/dl y el objetivo terapéutico de nivel de LDL de las guías a menos de 55 mg/dl; esto podría suponer que 6,5 millones más de americanos tendrían que ser tratados con estatinas<sup>4</sup>. Se abre la polémica del coste y la necesidad de utilizar el nivel de PCR as en la estratificación de las tablas de riesgo vascular, y como nivel de inicio de tratamiento y de objetivo terapéutico, sobre todo en personas con nivel de c-LDL normal.

Un metaanálisis de 61 estudios prospectivos<sup>5</sup> que incluye 55.000 muertes de origen vascular vuelve a fracasar en demostrar asociación entre niveles de colesterol y muerte por ictus, lo que parece inexplicable. La dislipemia es un factor de riesgo pobre para el ictus, lo que contrasta claramente con los beneficios en la prevención del ictus obtenidos en numerosos estudios con estatinas<sup>6</sup> y en los estudios de prevención secundaria con pacientes con ictus como el HPS<sup>7</sup> y el estudio SPARCL<sup>8</sup>.

Existen evidencias experimentales y clínicas de que las estatinas, además de disminuir los niveles de c-LDL, tienen otros mecanismos de acción no lipídicos que son independientes de la reducción de las cifras de c-LDL. Estos incluyen la mejora de la función endotelial, la reducción de oxidación del c-LDL, los efectos antitrombóticos con acción antiagregante y fibrinolítica y la estabilización de la placa de aterosclerosis por acción antiinfla-

Tabla I. Incidencia de ictus

| Episodio        | Rosuvastatina<br>n | Placebo<br>n | HR<br>(IC 95%)   | p     |
|-----------------|--------------------|--------------|------------------|-------|
| Ictus           | 33                 | 64           | 0,52 (0,34-0,79) | 0,002 |
| Ictus no mortal | 30                 | 58           | 0,52 (0,33-0,80) | 0,003 |
| Ictus mortal    | 3                  | 6            | –                | –     |
| Tipo ictus      |                    |              |                  |       |
| – Isquémico     | 23                 | 47           | 0,49 (0,30-0,81) | 0,004 |
| – Hemorrágico   | 6                  | 9            | 0,67 (0,24-1,88) | 0,44  |
| – Desconocido   | 4                  | 8            | –                | –     |

HR: hazard ratio. IC: intervalo de confianza

matoria disminuyendo los niveles de PCR as, posiblemente este mecanismo último tan importante como la reducción del c-LDL<sup>6</sup>.

Estos mecanismos, diferentes a la reducción de colesterol o c-LDL, explican mejor los resultados de los grandes ensayos clínicos y estudios de regresión de placa, en los que su beneficio no está relacionado con el nivel inicial de colesterol o c-LDL, y la existencia de beneficio es independiente del nivel inicial de lípidos<sup>6</sup>, como muestra el estudio HPS<sup>7</sup> con c-LDL < 116 mg/dl y colesterol total < 193 mg/dl, y el estudio CARDS<sup>9</sup>, en diabéticos con c-LDL < 120 mg/dl.

El hecho de que los estudios con estatinas hayan incluido pacientes normolipémicos y que se hayan conseguido valores finales cada vez menores de c-LDL ha provocado que diferentes guías obsoletas<sup>6</sup> tanto en los valores del c-LDL como umbral al inicio del tratamiento, como el uso de los valores del c-LDL como objetivo terapéutico, en prevención primaria y secundaria vascular y que

hayan tenido que ser adaptadas como la guía NCEP-ATP III<sup>10</sup>.

JÚPITER<sup>1</sup> es un estudio de prevención primaria en individuos sanos normolipémicos que consigue un nivel medio final c-LDL de 55 mg/dl y reta el concepto de la utilización única de los niveles de c-LDL como nivel de inicio y de objetivo terapéutico de las guías. Bajar el c-LDL colesterol y los niveles de inflamación indica un beneficio de las estatinas<sup>3</sup>, pero éstas tienen más mecanismos de acción.

Tras los estudios HPS<sup>7</sup> y SPARCL<sup>8</sup>, entre otras evidencias, las estatinas están indicadas en prevención secundaria en la mayoría de los pacientes con ictus isquémico, incluido los normolipémicos<sup>11</sup>. JÚPITER<sup>1</sup> apoya este concepto, baja el nivel del objetivo terapéutico de c-LDL, y no incrementa el riesgo de ictus hemorrágico. Si a esto añadimos que la dislipemia es un factor de riesgo pobre para el ictus, para qué necesitamos el nivel de LDL colesterol.

Estatinas sí, LDL no.

## Bibliografía

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. JÚPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *NEJM*. 2008; 359: 2195-207.
2. Ridker PM, Glynn R. International Stroke Conference 2009; February 19, 2009; San Diego, CA, EE.UU.
3. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. JÚPITER Trial Study Group. 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. Michos ED, Blumenthal RS. Prevalence of Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Elevated High Sensitivity C-Reactive Protein in the U.S. Implications of the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53: 931-5.
5. Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55.000 vascular deaths. *Lancet*. 2007; 370: 1829-39.
6. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20.536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*. 2004; 363: 757-67.
7. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355: 549-59.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Neil HA, Livingstone SJ, et al. CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 685-96.
9. Vivancos Mora J, Gil Núñez AC. Lipids and stroke: the opportunity of lipid-lowering treatment. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 20(Suppl 2): 53-67.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN B, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. For the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004; 110: 227-39.
11. Díez Tejedor E, Fuentes B, Gil Núñez AC, Gil Peralta A, Matías Guiu J, y el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento preventivo de la isquemia cerebral. En: Guía para el tratamiento y la prevención del ictus. GEECV-SEN. Díez Tejedor E, editor. Barcelona: Prous Science. 2005.