**EVIDENCIA CIENTIFICA (RELATORIA)**

**GRUPO NRO. 5.**

Dra. Grisel León (R3- EXPOSITOR)

Dra. Francy Bravo (R2- RELATOR)

Dra. Nathalia LANDAETA (R1)

Dr. José Luis Nava (R1)

**PREGUNTA DEL CICLO:** ¿Cual es la eficacia y seguridad del uso de estatinas a dosis altas en pacientes con SCA?

Para intentar dar respuesta a la interrogante del ciclo, se realizó la presentación y discusión del siguiente artículo:



**Dosis altas de Atorvastatina versus dosis habitual de simvastatina para la prevención secundaria después del infarto de miocardio.**

**El estudio IDEAL: un ensayo controlado aleatorizado**

[Terje R. Pedersen, MD, PhD](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Terje+R.+Pedersen&q=Terje+R.+Pedersen); [Ole Faergeman, MD, DMSc](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Ole+Faergeman&q=Ole+Faergeman); [John JP Kastelein, MD, PhD](https://jamanetwork.com/searchresults?author=John+J.+P.+Kastelein&q=John+J.+P.+Kastelein); y otros,[Anders G. Olsson, MD, PhD](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Anders+G.+Olsson&q=Anders+G.+Olsson); [Matti J. Tikkanen, MD, PhD](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Matti+J.+Tikkanen&q=Matti+J.+Tikkanen" \t "_blank); [Ingar Holme, PhD](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Ingar+Holme&q=Ingar+Holme" \t "_blank); [Mogens Lytken Larsen, MD, DMSc](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Mogens+Lytken+Larsen&q=Mogens+Lytken+Larsen" \t "_blank); [Fredrik S. Bendiksen, MD](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Fredrik+S.+Bendiksen&q=Fredrik+S.+Bendiksen" \t "_blank); [Christina Lindahl, MD](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Christina+Lindahl&q=Christina+Lindahl); [Michael Szarek, MS](https://jamanetwork.com/searchresults?author=Michael+Szarek&q=Michael+Szarek); [John Tsai, MD](https://jamanetwork.com/searchresults?author=John+Tsai&q=John+Tsai).

*Jama*2005; 294 (19): 2437-2445. Doi: 10.1001 / jama.294.19.2437

**OBJETIVO:** Comparar los efectos de 2 estrategias de reducción de lípidos en el riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes con un infarto de miocardio (IM) previo.

**OBSERVACIONES REALIZADAS DURANTE LA PRESENTACIÓN:**

En cuanto a la metodología del estudio:

1. Surgió una interrogante: ¿Por qué no se realizó como un estudio doble ciego? Probablemente por el costo que implicaba, ya que en uno de los países participantes, los autores no facilitaron el fármaco en estudio y por ende los pacientes debían realizar la compra del mismo.
2. Se planteó un diseño de tipo PROBE (Prospective, Randomized, Open, Blinded for the end-point Evaluators), sin embargo a partir de la semana 24 dejó de ser ciego para el evaluador porque este último podía realizar cambios en las dosis administradas según los resultados de laboratorio de ese semana.

En cuanto a la tabla 1:

1. No todos los pacientes estaban en igualdad de condiciones, porque el 50,1% (grupo simvastatina) y 50.3% (grupo atorvastatina) ya venían recibiendo simvastatina y el 11.5% (grupo simvastatina) y 11.2% (grupo atorvastatina) ya venían recibiendo atorvastatina previo a su ingreso al estudio y no se especifica durante cuánto tiempo lo habían recibido.

En cuanto a la tabla 2:

1. Muestra los cambios en los valores de lípidos y lipoproteínas al momento del ingreso al estudio, a las 12 semanas y luego anual durante 5 años, sin embargo al momento de calcular el efecto absoluto solo realizan la comparación entre los valores basales y el año de seguimiento, mas no realizan comparaciones a los 5 años, que fue el tiempo total de seguimiento, esto puede deberse a que al final de estudio solo se contaba con 1534 pacientes, lo cual se encuentra por debajo de la población estimada para el poder estadístico del 90%.

En cuanto a la tabla 3:

1. Cabe resaltar que el número de muertes fue similar en ambos grupos, recordando que “muerte” es el punto final más fuerte en cualquier estudio de investigación.

En cuanto a las figuras 2 y 3:

1. Es recomendable hacer las interpretaciones con base en la tabla 2 y no en las figuras, ya que muestran estimaciones globales que generan confusión, aunado a que cuentan con escalas diferentes lo que crea un efecto visual de separación importante de las curvas sin que realmente tenga significancia estadística.

En cuanto a la discusión realizada por los autores del estudio:

1. Citamos textual:

“The IDEAL trial was not powered to detect a significant difference in allcause mortality”. (Traducción: El ensayo IDEAL no tuvo poder para detector diferencias significativas en mortalidad por todas las causas).

 Esta afirmación no es real, ya que si afirman que hubo una reducción de IM no fatal, revascularización coronaria, evento cardiovascular mayor y enfermedad arterial periférica, es porque el estudio tuvo el poder estadístico para detectarlo; solo que no hubo reducción de las muertes.

En cuanto a la lista de cotejo:

1. Validez: Reseñar que no es doble ciego, porque así es el diseño del estudio (PROBE). Así mismo, también es meritorio hacer mención al hecho de que el estudio dejo de ser ciego para el evaluador a partir de la semana 24, ya que como se mencionó anteriormente debía hacer ajustes en las dosis de estatinas según los resultados de laboratorio.
2. Importancia: NNT: 33 (revascularización coronaria) y NNH: 6 (elevación de enzimas hepáticas)
3. Incluir el conflicto de intereses.

En cuanto al conflicto de intereses:

1. A pesar de que no lo declararon de manera formal, si hubo conflicto de interés, lo que genera un sesgo de conflicto de interés, el cual es preocupante. El análisis estadístico inicial lo hizo el Dr. Holme (empleado de Pfizer), quien previamente había recibido becas por parte de Pfizer y el final por el patrocinador.
2. Mencionar el conflicto de intereses en el aporte del grupo.

**APORTES DEL GRUPO:**

En relación a la comparación de ambos grupos de estatinas (atorvastatina a altas dosis versus simvastatina a dosis moderada) no se puede concluir en el beneficio de uno sobre el otro, dada las limitaciones en la metodología del estudio, las cuales enumeraremos a continuación:

1. No fue una comparación de estatinas de alta y moderada intensidad, debido a que en la semana 24 del seguimiento, se realizó ajuste de las dosis de los fármacos (aumento la dosis de simvastatina a 40 mg y se redujo atorvastatina: 40 mg en algunos pacientes); además muchos pacientes cambiaron el fármaco de estudio (recibieron simvastatina por atorvastatina y algunos pravastatina), recordando que este estudio se realizó con intención a tratar por lo cual no nos pertinente concluir el beneficio a favor de alguno.
2. En vista que el laboratorio central reportaba alteraciones en el perfil lipídico y de enzimas hepáticas directamente a algún investigador (el mismo debía conocer el fármaco que recibía la población de estudio para decidir el ajuste de las dosis) por lo cual se considera que fue un estudio abierto y no ciego para el investigador lo que pudo haber aumentado el sesgo de los resultados.
3. No establecen las DS en los niveles de lípidos, para definir con claridad si la reducción es real o al contrario los valores se superponen.
4. El análisis estadístico inicial lo hizo el Dr. Holme (empleado de Pfizer), quien previamente había recibido becas por parte de Pfizer y el final por el patrocinador.

En relación a la pregunta de investigación: **¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de estatinas a dosis altas en pacientes con SCA?**

**Destacamos el sesgo dado por el conflicto de intereses, previo a la presentación de los aportes:**

1. El presente estudio quiso comparar dos medicamentos (atorvastatina a altas dosis (80mg ) y simvastatina a dosis moderada (20mg), en relación a la reducción de los niveles de lípidos, lipoproteinas y en eventos cardiovasculares, evidenciándose diversas fallas en su metodología, para comparar ambos fármacos, sin embargo a pesar de las deficiencias del estudio, se demostró que existe beneficio en cuanto a la reducción de infarto agudo de miocardio no fatal, Revascularización coronaria, y enfermedad arterial periférica, sin poder definir con claridad si esta eficacia fue a dosis altas, dada la variabilidad de las mismas durante el estudio.
2. En relación a la seguridad, el efecto adverso más importante reportado fue la elevación de las transaminasas en el grupo de atorvastatina, evidenciándose que se deben tratar pocos pacientes para lograr la elevación de las mismas (NNH: 6 y NNH: 3 respectivamente), por lo cual consideramos evaluar el riesgo-beneficio al incorporar dicho fármaco a la terapéutica de los pacientes con SCA.
3. Sin embargo sugerimos que se analicen los estudios pilotos, para evaluar el beneficio real de las estatinas y no comparar ambos grupos farmacológicos (como en nuestro estudio), debido a que estos estudios analizados, parten de la premisa que existe beneficio en el uso de estatinas.