

Apuntes de la literatura biomédica

Efecto de las estatinas en eventos cerebrovasculares: un metaanálisis

Los eventos cerebrovasculares (ECV) son una de las principales causas de incapacidad y muerte, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo. Aunque hay varios factores de riesgo claramente identificados, la relación con algunos otros es menos clara, como en el caso del cigarrillo y de las dislipidemias.

Es bien conocida la forma en J de la curva de relación de incidencia de enfermedad cerebrovascular tromboembólica, con claro aumento a medida que aumentan los lípidos, pero con aumento de la enfermedad cerebrovascular hemorrágica con los valores más bajos. Recientemente se ha encontrado que al estratificar por tabaquismo, la curva mantiene su forma original al analizar a los fumadores, es decir, que aumentan los eventos hemorrágicos a medida que disminuye el colesterol a niveles muy bajos. Sin embargo la relación en los no fumadores sigue mostrando disminución del riesgo a medida que disminuyen los niveles de colesterol.

Si bien es claro el papel de los inhibidores de la reductasa de HMGCoA en la disminución de infartos fatales o no, tanto en prevención primaria como secundaria, no lo es tanto en prevención de ECV.

Se llevó a cabo un metaanálisis para evaluar los datos disponibles. Se hizo un estudio a través de las bases Medline y Embase, con literatura en cualquier idioma, desde 1966 hasta 1996. Se escogieron experimentos clínicos aleatorizados de cualquier tratamiento hipolipemiente si te-

nían información sobre mortalidad general, sobre ECV fatales o no fatales y sobre mortalidad cardíaca.

A diferencia de un experimento, cuya unidad de estudio es un paciente, el metaanálisis usa como unidad de estudio un experimento clínico que debe haber cumplido criterios de inclusión y no tener ningún criterio de exclusión. En este estudio se incluyeron experimentos que hubieran aleatorizado a sus participantes y se excluyeron estudios en pacientes que habían tenido ECV previamente o en pacientes de trasplante cardíaco.

Para la evaluación de calidad se utilizaron como criterios: la proporción de pacientes que hubieran terminado el estudio; la confidencialidad de la aleatorización; el cegamiento del paciente, de los cuidadores y de los evaluadores: 28 experimentos fueron finalmente aceptados para el estudio, de un total de 49.477 estudios.

La tasa de riesgo para eventos cerebrales fatales y no fatales para el total de estudios fue de 0,95 (IC95% 0,86-1,05) con una prueba de heterogeneidad no significativa. En cuanto a las estatinas, las tasas de riesgo para ECV fatales y no fatales fue de 0,76 (IC 0,62-0,92) con una prueba de heterogeneidad no significativa ($p > 0,2$). El efecto de las estatinas fue estadísticamente diferente del efecto de todos los otros tratamientos hipolipemiantes (riesgo 1,02 [IC 0,91 a 1,115]).

El riesgo de muerte por enfermedad coronaria fue de 0,69 (0,59 a 0,80) con prueba de heterogeneidad no significativa. Para los otros tratamientos hipolipemiantes los resultados

no fueron estadísticamente significativos.

Los resultados muestran que las estatinas usadas para la prevención primaria de ECV reducen la incidencia de eventos fatales y no fatales. Los otros medicamentos hipolipemiantes no son eficaces para la prevención de ECV, así como tampoco lo son las dietas.

- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGCoA Reductase Inhibitors on Stroke. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.

Vitamina E y β -carotenos inefectivos en hombres en alto riesgo de enfermedad coronaria

La enorme importancia de la enfermedad coronaria amerita el enfoque preventivo agresivo con todo el armamentario preventivo y terapéutico disponible. Los agentes antioxidantes han sido estudiados ampliamente y han mostrado algunos resultados promisorios, aunque algunos estudios no han mostrado beneficio y eventualmente daño potencial. Para determinar la efectividad de 50 mg/día de vitamina E y de 20 mg/día de β -carotenos, se llevó a cabo un experimento clínico controlado en Finlandia con 1.862 hombres de edades entre 50 y 69 años (mediana 59 años); los pacientes debían haber sido fumadores y haber tenido un infarto del miocardio. Fueron excluidos aquellos con angina severa, alcoholismo, anticoagulación o uso previo de vitaminas. Se aleatorizaron los pacientes a cuatro grupos: un grupo que recibía β -carotenos, otro vitamina E, otro recibía ambos tratamientos y un grupo recibía solamente placebo.

Se siguió a los grupos durante un período de 5,3 años; se determinó como variable resultado el primer evento coronario.

Los grupos no mostraron al final del estudio diferencias en cuanto a la ocurrencia de eventos cardíacos. El riesgo de infarto del miocardio no fatal fue menor para el grupo de vitamina E cuando se le comparó con el placebo: RR (riesgo relativo) 0,62, IC95% 0,41-0,96. La enfermedad coronaria fatal aumentó en el grupo de β -carotenos ($p = 0.007$) y en el grupo de combinación de las dos vitaminas ($p = 0,03$). Al analizar infarto de miocardio en general como resultado no se encontraron diferencias entre los grupos de estudio, aunque sí hubo un aumento en los infartos fatales en el grupo de β -carotenos (RR 3,44, IC 1,70-3,94 $p < 0.001$) y en el grupo combinado (RR 2,67, IC 1,30-5,48 $p < 0.007$).

En conclusión, para los β -carotenos hubo una tasa de eventos en el grupo experimental de 16,1% mientras que la tasa en el grupo control fue de 8,9%, para un aumento del riesgo relativo de 80% (IC 26 a 160), un aumento del riesgo absoluto de 7,2% un número necesario de pacientes para producir un caso de enfermedad coronaria fatal de 14 (IC 9 a 35).

Para la vitamina E la tasa de eventos en el grupo experimental fue de 11,6% y en el grupo control de 8,9%, con un aumento de riesgo relativo de 30% (-12 a 92), aumento del riesgo absoluto de 2,7% (IC -1,3 a 6,7) y número necesario para tener un caso fatal no significativo.

Para el grupo de combinación de los dos medicamentos la tasa de eventos en el grupo experi-

mental fue de 13,5%, en el grupo control de 8.9% para un aumento en el riesgo relativo de 51% (IC 5 a 120), un aumento en el riesgo absoluto de 4.6% y un número de pacientes necesario para tratar y tener un caso fatal de 22 (12 a 194).

En conclusión, la evidencia presente no apoya la recomendación popular de consumo de vitaminas antioxidantes para la prevención de enfermedad coronaria en pacientes hombres de alto riesgo, en prevención secundaria.

- **Rapóla JM, Virtamo J, Ripatti S, et al.** Randomised trial of α -tocopherol and β -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 1997; 349: 1715-20.

Uso de corticoesteroides inhalados y desarrollo de cataratas

En el manejo de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en particular en el asma crónica, los corticoesteroides juegan un papel muy importante. Dados sus efectos colaterales, se desarrollaron los inhaladores y se recomiendan de manera agresiva en el manejo agudo y crónico del asma, con la relativa seguridad que ofrecen las bajas dosis recibidas a través del inhalador. Para determinar la seguridad de la inhalación repetida se desarrolló un estudio basado en la comunidad en un hospital en Sydney, Australia, entre 1992 y 1993.

A 4.433 pacientes mayores de 50 años se les invitó a una consulta oftalmológica. 3.654 asistieron y entre éstos 3.313 (edad media 66 años, 57% mujeres) proporcionaron información so-

bre uso de corticoesteroides en número de inhalaciones por semana y tiempo total de exposición. Los investigadores calcularon con esa base la dosis total recibida. Se evaluaron otros factores de riesgo como diabetes mellitus, tabaquismo, hipertensión arterial, enfermedades oftalmológicas, exposición a alérgenos (polvo, sol, contaminantes) y estado socioeconómico.

Del total de 3.313 pacientes participantes se encontró una historia positiva de uso de corticoesteroides inhalados en 11%. A pesar del efecto de confusión del uso de corticoesteroides orales, que muchos pacientes tenían, se determinaron las cantidades de corticoesteroide inhalado aproximado que habían recibido los pacientes y se hizo el análisis con esta medida.

Para el examen oftalmológico se hizo una evaluación completa y una graduación del nivel de compromiso nuclear comparando fotografías de los ojos de los pacientes con fotografías de cuatro sujetos normales. Para la determinación de cataratas subcapsulares posteriores y corticales se hizo una estimación del porcentaje del cristalino que se encontraba opacado.

En el examen oftalmológico se encontraron cataratas posteriores subcapsulares en 6%, cataratas corticales en 24% y cataratas nucleares en 19% de los pacientes.

El uso de corticoesteroides inhalados, en cualquier dosis, en general, produjo un aumento en las tasas de prevalencia relativa de cataratas nucleares (PR 1,5, IC 1,2 a 1,9) y en la prevalencia de cataratas posteriores subcapsulares (PR 1,9, IC 1,3 a 2,8).

Las dosis progresivas mostraron un aumento en las tasas de prevalencia relativa de cataratas. Cuando se analizó un total de 2.000 microgramos como mínimo acumulado se encontró que la tasa de prevalencia relativa para cataratas posteriores subcapsulares aumentaba a 5,5 (IC 2,3 a 13,0, valor de p para la tendencia $<0,001$) y la tasa para cataratas nucleares aumentaba también a 4,0 (IC 1,8 a 9,3).

Cuando se tuvo en cuenta el uso de corticoesteroides sistémicos y se ajustó el análisis por otros factores de riesgo, la fuerza de la asociación no se perdió. Para la dosis mayor de 2.000 microgramos de beclometasona el ries-

go, relativo indirecto fue de 10 (IC 33. a 33,2, valor de p para la tendencia $<0,001$).

Los hallazgos de asociación entre el uso de corticoesteroides inhalados y la presencia de riesgo aumentado de cataratas en el presente estudio, observacional analítico, deben ser tenidos en cuenta con ciertas precauciones. Si bien la causalidad no puede ser deducida directamente y sin dudas, los hechos de que haya asociación, que haya aumento del riesgo con el aumento de la exposición y la lógica biológica subyacente hacen que se deba considerar seriamente un replanteamiento del manejo de corticoesteroides hasta tanto no

haya evidencia más sólida. Las precauciones deben incluir la utilización más estricta de criterios de administración de corticoesteroides inhalados y una evaluación permanente y racional sobre la continuidad de la terapia y sobre la cronicidad.

- **Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR.** Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Eng J Med* 1997;337: 8-14.

Alvaro Ruiz
Darío londoño

Dres. Alvaro Ruiz Morales: Profesor Asociado; Darío Londoño Trujillo: Instructor. Departamento de Medicina Interna. Unidad de Epidemiología Clínica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Santa Fe de Bogotá.