

Promoción de la salud para la prevención primaria cardiovascular, pero mientras tanto... ¿prevención con combinaciones de drogas?

INTRODUCCIÓN

Como ya manifestamos previamente, “la verdadera medida de prevención primaria sería la promoción de un modo de vida saludable que debería iniciarse desde el nacimiento, o en su defecto desde la adolescencia o la adultez, y que, a su vez, la estructura social establecida o los poderes de decisión de la sociedad alienten y promuevan la ausencia de los factores de riesgo mayores, como no adoptar el hábito de fumar y llevar una vida activa (no sedentaria), con componentes saludables en la dieta y que además sirva para evitar el sobrepeso y la obesidad, factores determinantes del incremento exponencial de la diabetes”. (1)

Pero el ser social –inmerso en su estructura económica, jurídica, política y cultural– es lo que determina la conciencia; muestra de ello es que en las últimas décadas 1 de cada 3 estadounidenses desarrolló diabetes a lo largo de su vida, también 1 de cada 3 adolescentes tiene sobrepeso u obesidad y 1 de cada 6 es obeso.

Recientemente, la cohorte de 4.857 niños indios Pima no diabéticos de 5 a 19 años (media 11,3 años) seguidos durante 24 años (2) mostró que los niños obesos tienen más del doble de mortalidad endógena prematura (antes de los 55 años).

También decíamos que de la cohorte de jóvenes del estudio CARDIA, durante un seguimiento de 15 años, aquellos que concurrían dos o más veces por semana a locales de comidas rápidas ganaban un peso extra de 4,5 kg ($p = 0,005$) en comparación con los que iban menos de una vez. (3) La misma cohorte también demostró que el viaje activo al trabajo (cualquier ida a pie o en bicicleta desde el hogar) reduce el 50% la obesidad y 1,7 mm Hg la presión diastólica. (4)

Si bien queda claro que crear una arquitectura urbana saludable, sin terrenos anegables marginales que quedaron para los sectores más pobres o barrios inundables por desdicha en las construcciones de desagües, con recorridos, sendas peatonales y de bicicletas, mejoras en el tránsito y espacios colectivos de recreación (abiertos y cerrados), son medidas de responsabilidad del Estado para mejorar la salud general y cardiovascular, no queda tan claro que el Estado también tiene responsabilidades de salud pública, cuando por medio de las políticas económicas, los impuestos o la legislación debería regular el mercado ante la existencia de situaciones en las que el modo de vida social produce la muerte de las personas (como hizo ante una nueva epidemia de gripe A H₁N₁). En esta situación parecería razonable la regulación del Estado y no deberían plantearse objeciones.

Así, prohibir la manufactura y la elaboración de comidas con grasa *trans* artificial (los aceites vegetales parcialmente hidrogenados que recién fueron introducidos por la industria en el siglo XX) como hizo el Departamento de Salud de la ciudad de Nueva York, (5) o prohibir la comida rápida en los colegios y sustituirla por frutas y, como hizo Australia, desgravar de impuestos o aun subsidiar el mercado de frutas, verduras y hortalizas y como contrapartida aumentar el impuesto de las comidas rápidas, legislar para disminuir el contenido de sal de los productos de panadería o de las comidas procesadas, obligar a colocar en todos los productos los contenidos de sal, grasas saturadas, carbohidratos, calorías (de forma amigable por porciones), es una política racionalmente factible que, aún en discusión, algunos países ya comienzan a implementar, sin esperar que una revolución social haga posible lo que es necesario.

Éste es el inicio de un camino que parece largo si pensamos en la prioridad para los Estados de la actual crisis económica mundial, pero también complejo y no tan simple como algunos imaginan.

La AHA (American Heart Association), por ejemplo, en una declaración científica del año pasado, evaluó que los ciudadanos estadounidenses consumen un promedio aproximado de 111 g (22,2 cucharaditas) o sea 355 calorías, de azúcar discrecional por día y llamó a colocar un límite superior “prudente” diario de 30 g (6 cucharaditas o 100 calorías) para una mujer promedio y 45 g (9 cucharaditas o 150 calorías) para un hombre promedio. Las bebidas gaseosas y otras bebidas azucaradas son la fuente primaria del agregado de azúcares en las dietas individuales. (6)

A su vez, en los Estados Unidos, debido a un aumento del doble del consumo de bebidas azucaradas en 25 años (niños y adultos consumen cerca de 175 kcal diarias), se está promoviendo colocar una tasa de 1 centavo de dólar por cada onza (aproximadamente 30 ml) de bebida azucarada, o sea que para una botella de 591 ml (20 onzas) el impuesto la gravaría con 20 centavos de dólar, alrededor de un 20% del costo. Estimando el factor de elasticidad de los precios y cierta sustitución se podría disminuir como máximo un 15% de las calorías por bebidas azucaradas, o sea, 30 kcal por día. (7)

Algunos, con un pensamiento muy simplista y lineal, sostienen que si una libra (454 g) de grasa tiene cerca de 3.500 kcal, una reducción de 30 kcal por día (aproximadamente 100 ml de bebida o la máxima reducción posible con el impuesto) serían 900 kcal en un mes y producirían una reducción de 0,115 kg, luego del año de 1,38 kg, pasados los 10 años de 13,8 kg y

finalmente a los 20 años de 27,7 kg. Sería una solución muy simple y mágica para el creciente problema de la obesidad mundial.

Lamentablemente, es bien conocido que el peso se mantiene estable todo el tiempo que la cantidad de calorías consumidas iguala la cantidad de calorías gastadas en el proceso metabólico y de actividad física. También sabemos que cuando un individuo disminuye su ingesta de alimentos el peso se va reduciendo, pero al mismo tiempo se reduce la cantidad de calorías necesarias para mantener y mover el cuerpo y por lo tanto el peso se estabiliza en un nuevo nivel, a menos que haya nuevas reducciones del consumo calórico. De tal manera, esta reducción de 30 kcal diarias, aun cuando pueda mantenerse, sólo disminuirá el peso en aproximadamente 1,5 kg luego de un par de años y si el resto de calorías extra se mantienen no se podrá frenar el incremento del peso, que crecerá en forma asintótica por debajo del escalón de 1,5 kg. (8)

Este razonamiento sugiere que pequeños cambios en el modo de vida también llevarían a pequeños efectos en la prevención o la disminución de la obesidad. Serían necesarios cambios 10 a 20 veces mayores que el generado por el impuesto a las bebidas azucaradas, con una disminución que contrabalancee el aumento estimado de 500 kcal que se produjo en estas tres últimas décadas en la población occidental. Quizás podría lograrse –con un mecanismo parecido pero inverso al de estas últimas décadas– a través de cambios pequeños pero repetidos hasta lograr ese inmenso cambio de calorías que debería mantenerse en el tiempo.

Parece que estos cambios profundos están más allá de la capacidad y la habilidad a nivel individual para que puedan lograrlo la mayoría de las personas, e implica un giro copernicano en una nueva visión pública de la salud que logre plasmar una conciencia colectiva que interprete los intereses materiales que nos llevaron por el camino contrario en estos últimos años; quizás sería la única manera de lograr que puedan efectuarse los cambios estructurales necesarios para llegar a esa ambiciosa meta.

Pero mientras tanto... como dice el título, ¿qué podemos hacer? ¿O sólo tenemos que cruzarnos de brazos y esperar que lleguen las soluciones?

Desde que G. Rose acuñó el término “paradoja de prevención” para describir el hecho incontrovertible de que como los factores biológicos que están asociados con el riesgo vascular se distribuyen en un continuo graduado en todo el rango de valores y la distribución en la población es normal (o mejor digamos logarítmico-normal), reconocemos que el número más grande de eventos se debe esperar entre la mayoría de personas con valores intermedios. Por eso, la estrategia de tratar sólo a los que están en la punta del iceberg –que son personas de riesgo alto– beneficia a los individuos, pero no puede disminuir la epidemia cardiovascular.

De forma rápida podría decirse que las medidas poblacionales se identifican con el esfuerzo colectivo de cambiar radicalmente el modo de vida, como mencionamos brevemente, y la estrategia individual –dado el riesgo de cada paciente– se relaciona con la utilización de drogas.

Afortunadamente, en los últimos años, las nuevas drogas para tratar esos factores de riesgo se han vuelto efectivas, seguras y además han disminuido mucho su costo al convertirse la mayoría en drogas genéricas. (9)

Esto hace que al comenzar a tratar a un gran número de personas, en forma *cuasi* poblacional, es posible que la práctica clínica de los próximos años haga borrosa esa línea de distinción tan inteligente y clara que estableció Rose en la década de los ochenta. En la discusión que vamos a comenzar no sólo vamos a argumentar que no hay que cruzarse de brazos, sino que es tiempo de que pongamos manos a la obra.

UTILIZACIÓN DE DROGAS PARA DISMINUIR LA PRESIÓN ARTERIAL EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

A pesar de la amplia utilización de drogas para reducir la presión arterial y de los resultados de muchos ensayos clínicos aleatorizados, permanece la incertidumbre acerca de a quién tratar, cuáles drogas usar y en qué dosis.

Contamos en este momento con el metaanálisis más grande de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con drogas que disminuyen la presión arterial; son 147 estudios en los que además se registran la enfermedad coronaria (EC) y el accidente cerebrovascular (ACV) (con más de 6 meses de duración y por lo menos cinco eventos de EC y ACV). (10)

Este análisis global nos permite formular preguntas críticas que siempre quisimos plantear y poder responderlas con gran poder estadístico.

Se revisaron 147 ensayos clínicos que suman 464.000 personas con 22.000 eventos de EC (infarto de miocardio fatal y no fatal o muerte cardíaca súbita, pero excluyendo los infartos “silentes”) y 12.000 ACV, de los cuales 108 estudios analizaron diferencias en la presión arterial entre la droga en estudio y el placebo o algunos con control (“ensayos clínicos de diferencia de la presión arterial”) y 46 ensayos compararon las drogas entre sí (“ensayos clínicos de comparación de drogas”). Siete ensayos con tres grupos aleatorizados pertenecían a las dos categorías. El análisis fue por “intención de tratar”.

Estos resultados se compararon –para poder interpretar cuánto contribuye el descenso de tensión arterial en la prevención vascular– en el contexto de lo esperado del metaanálisis observacional de cohorte más grande publicado, que totaliza 958.000 personas.

El metaanálisis de drogas para disminuir la presión arterial se realizó en 464.000 personas definidas en tres categorías de participantes mutuamente exclu-

yentes: 1) sin historia de enfermedad vascular, 2) con historia de EC, 3) con historia de ACV.

Para homogeneizar el efecto sobre la presión arterial, todos los análisis de los ensayos clínicos se compararon estandarizando el efecto para una reducción de la presión arterial de 10 mm Hg de sistólica y 5 mm Hg de diastólica.

RESULTADOS

La primera pregunta que es necesario responder antes de analizar la revisión de todos los 147 ensayos clínicos es:

¿Los betabloqueantes tienen un efecto especial para prevenir eventos de EC en personas con una historia de EC previa?, como implícitamente así lo consideramos cuando lo utilizamos en la práctica.

En los 37 ensayos clínicos de “diferencia de presión arterial” con betabloqueantes en personas con una historia de EC, la reducción de riesgo es del 29% (IC 95% 22% a 34%), la cual es significativamente mayor ($p < 0,001$) que el 15% (IC 95% 11% a 19%) de los ensayos clínicos con betabloqueantes sin historia de EC y en otras clases de drogas en personas con historia de EC y sin ella.

En realidad, esta protección extra se explica por un efecto mayor en los 27 ECA de personas con IAM—reducción del 31% (IC 95% 24% a 38%)—; la mayor parte de ese efecto extra estaba limitado a unos dos años después del infarto de miocardio en comparación con una reducción del 13% en personas con EC sin un infarto reciente.

Los cuatro ECA que comparan betabloqueantes con otras drogas, en personas con EC pero sin infarto reciente, confirman que no existe el efecto especial de los betabloqueantes en ausencia de un infarto reciente (RR 0,99; IC 95% 0,82% a 1,20%).

Por lo tanto, a esta primera pregunta se puede contestar, afirmativamente y sin dudas, que *los betabloqueantes utilizados por 1 a 2 años después de un IAM son cerca de dos veces más efectivos que los betabloqueantes usados en otras circunstancias y también cerca de dos veces más efectivos que otras drogas utilizadas en cualquier circunstancia.*

En vista del efecto especial de los betabloqueantes, los eventos de EC (pero no el ACV o la insuficiencia cardíaca) en todos los 37 ECA de diferencia de presión y los 4 ECA de comparación de betabloqueantes en personas con EC fueron excluidos de los análisis siguientes.

La segunda pregunta sería:

¿Las cinco clases principales de drogas reducen los eventos vasculares de forma similar? Y si es así, ¿cuánto?

En los ensayos clínicos de “comparación de drogas”, confrontando cada una de las cinco clases prin-

cipales de drogas con el resto de las otras clases, el riesgo relativo para EC de cada una de estas comparaciones está en alrededor de 1,0, lo cual indica que no hay ninguna ventaja de una droga sobre otra en la prevención de los eventos de EC. También la diferencia en las reducciones promedio de la presión arterial fue cercana a cero.

Por lo tanto, podemos concluir que las diferentes clases de drogas reducen la presión arterial y los eventos de EC en una extensión similar, lo que aporta evidencias para la ausencia de efecto preventivo atribuible a otros mecanismos distintos de la reducción en la presión arterial.

Los ensayos clínicos de comparación de drogas en el ACV muestran resultados cercanos a un RR de 1,0, excepto en dos situaciones. El metaanálisis sugiere un efecto preventivo algo mayor con los bloqueadores de los canales del calcio (RR 0,91, IC 95% 0,84% a 0,98%; $p = 0,01$) y es equivalente a una reducción del riesgo de ACV del 33%, más bien que del 27% (reducción global). A su vez, los betabloqueantes tienen algo menos de efecto, 19% comparado con el 27%.

En los ensayos clínicos de diferencia de presión arterial *había un efecto homogéneo del 22% de reducción en eventos de EC (IC 95% 17% a 27%) y un 41% (IC 95% 33% a 48%) de reducción de ACV*, estandarizando para una reducción de la presión arterial de 10 mm Hg de sistólica o 5 mm Hg de diastólica.

Como tercer paso nos preguntamos:

¿El efecto preventivo de las drogas difiere en personas con historia de enfermedad cardiovascular (prevención secundaria) o sin historia de enfermedad cardiovascular (prevención primaria)?

El porcentaje de reducción en eventos por EC y ACV fueron similares en las personas en las tres categorías de los ensayos clínicos (sin enfermedad vascular, con historia de EC y con historia de ACV) (Tabla 1), o sea, con enfermedad cardiovascular y sin ella. No hay heterogeneidad entre los ensayos clínicos ni efectos especiales de las drogas.

En el cuarto paso, la pregunta es:

¿La reducción de la presión arterial por sí sola explica el efecto preventivo de las drogas sobre la enfermedad vascular?

Como ya vimos en el metaanálisis de los estudios de diferencia de presión arterial, la reducción de EC fue del 22% (17-27%) y en el metaanálisis del estudio epidemiológico de cohorte, la reducción fue del 25% (23-27%) (Tabla 1). A su vez, los eventos por ACV tuvieron una reducción del 41% (33-48%) y del 36% (34-38%), respectivamente (Tabla 1). De esta manera se puede comprobar que la reducción de los eventos vasculares en los ensayos clínicos con drogas fue similar a los resultados esperados en los estudios epidemiológicos de cohorte, siempre para una misma

Historia clínica	N° de ensayos clínicos	Enfermedad coronaria		Enfermedad cerebrovascular	
		n eventos	RR (IC 95%) %	n eventos	RR (IC 95%) %
Sin enfermedad vascular	27	3.429	21 (14-28)	2.843	46 (35-55)
Enfermedad coronaria	37	5.815	24 (14-32)	984	35 (20-47)
Enfermedad cerebrovascular	13	567	21 (1-38)	1.593	34 (21-46)
Todos los ensayos	72	9.811	22 (17-27)	5.420	41 (33-48)
Estudios de cohorte	61	10.450	25 (23-27)	2.939	36 (34-38)

Tabla 1. Estimación de la reducción del riesgo (RR) para enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular para una reducción de la presión arterial de 10 mm Hg de sistólica o 5 mm Hg de diastólica y los estudios epidemiológicos de cohorte

reducción de la presión arterial de 10 mm Hg de sistólica y 5 mm Hg de diastólica.

Lo que resulta muy interesante es que después de un año de seguimiento la reducción de EC y de ACV fue similar a los resultados a largo plazo y similar a los resultados esperados de los estudios de cohorte, lo que indica que el efecto potencial casi completo de la reducción de la presión arterial se logra luego del primer año.

Esta similitud de reducción de eventos vasculares a igual reducción de la presión arterial en comparación con los estudios prospectivos observacionales de cohorte implica que *prácticamente todo el efecto de los antihipertensivos se puede explicar por los cambios de presión, en un período corto*, quedando sin fundamentos para pensar en un efecto pleiotrópico específico.

En el paso cinco deberíamos considerar si debemos seguir indicando las drogas antihipertensivas a los pacientes así llamados "hipertensos" por umbrales de presión arterial; por lo tanto, la pregunta es:

¿La utilización de drogas para reducir la presión arterial debería estar limitada a personas con presión arterial "alta"?

Las reducciones de riesgo en los ensayos clínicos de diferencia de presión arterial son similares para los eventos de EC y de ACV a lo largo de todos los niveles de presión arterial, hasta los 110 mm Hg de sistólica y los 70 mm Hg de diastólica; a cada nivel de presión arterial, la reducción del riesgo relativo fue estadísticamente significativa y consistente. Además, una metarregresión no demostró ninguna tendencia distinta en la reducción proporcional de la enfermedad vascular con las presiones arteriales más bajas previas al tratamiento, lo cual indica un efecto proporcional constante.

Estos resultados reproducen en espejo los resultados de los estudios de cohorte, que mostraban una reducción de riesgo proporcional constante en todos los niveles de presión arterial que se midieron.

Es decir que, antes con la observación epidemiológica y ahora también con los estudios experimentales (drogas que reducen la presión arterial), *el efecto de reducción de los eventos vasculares es igual tanto en presiones arteriales altas como bajas*.

En el sexto paso nos falta dilucidar:

¿Cuál es el efecto cuantitativo de una o más drogas y sus dosis para reducir la presión arterial y en prevenir los eventos de EC y de ACV?

Para conocer el efecto de acuerdo con el número de drogas y sus dosis en reducir la presión arterial y disminuir la incidencia de EC y de ACV con respecto a la edad, se realizó un análisis de dos etapas. La primera etapa fue determinar el efecto de una o más drogas en sus dosis estándares o mitad de la dosis en el metaanálisis de ensayos clínicos de drogas con dosis fija controladas por placebo de corta duración (pocas semanas), que tienen la ventaja de no infraestimar el efecto. En la segunda etapa se estimó el efecto de esa reducción de la presión arterial en prevenir los eventos de EC y de ACV, a distintos niveles de presión arterial y edad, en el metaanálisis del estudio de cohorte, validado por el metaanálisis de drogas.

De ello resulta que una droga en dosis estándar, en personas de 60-69 años y con una presión arterial sistólica de 150 mm Hg o diastólica de 90 mm Hg antes del tratamiento, reduce la incidencia de EC cerca del 24% y la de ACV el 33%. Si se utilizaran tres drogas en combinación a la mitad de la dosis estándar, ese efecto se doblaría, con una reducción del riesgo de EC del 46% y el de ACV del 62%.

No debemos olvidar que debido a que la mortalidad por EC y ACV se triplica con cada 10 años de aumento de la edad, la ganancia absoluta lograda por la reducción arterial es mucho mayor en los más viejos.

Por último y en el séptimo paso nos resta saber si existen otros efectos favorables o desfavorables, por lo que preguntamos:

¿Cuál es el efecto de reducir la presión arterial en la incidencia de insuficiencia cardíaca, mortalidad no vascular y mortalidad total?

Insuficiencia cardíaca

En un análisis inicial se reconoce que los betabloqueantes sin selectividad cardíaca o propiedad vasodilatadora alfabloqueante (propranolol, oxprenolol, pindolol y sotalol) tienen un efecto neutro en la insuficiencia cardíaca (RR 1,01, IC 95% 0,76% a 1,35%).

Pero los betabloqueantes con una u otra de estas propiedades sí tienen un efecto de prevención de la

insuficiencia cardíaca (RR 0,77, IC 95% 0,69% a 0,87%; $p = 0,001$).

Si bien los bloqueadores de los canales del calcio también reducen la insuficiencia cardíaca (RR 0,81, IC 95% 0,69% a 0,94%; $p = 0,007$), esta reducción es algo menor y en comparación con el resto de las drogas muestran menos efectividad estadísticamente significativa (RR 1,22, IC 95% 1,10% a 1,35%; $p < 0,001$).

Cada una del resto de las otras clases de drogas reduce significativamente la incidencia de insuficiencia cardíaca ($p < 0,001$) en un 24% en promedio, sin diferencia entre ellas.

El efecto fue similar en prevención primaria (previniendo nuevos diagnósticos de insuficiencia cardíaca) y en prevención secundaria (previniendo reinternaciones hospitalarias y muerte).

Mortalidad no vascular y mortalidad total

No se observó incremento en la mortalidad por cáncer (RR 0,96; IC 95% 0,85% a 1,09%) o en la mortalidad no vascular (RR 1,00, IC 95% 0,94% a 1,06%).

Se observó, en cambio, una disminución significativa de la mortalidad total con una reducción del 13% (IC 95% 10% a 16%; $p = 0,001$), de manera similar en las categorías sin enfermedad vascular, con historia de EC o historia de ACV.

Conclusiones

Se podría resumir brevemente diciendo que éste es el más grande metaanálisis de drogas para reducir la presión arterial de la actualidad que demuestra que al disminuir la presión arterial sistólica 10 mm Hg o la presión arterial diastólica 5 mm Hg, con el empleo de cualquiera de los grupos principales de drogas, se reducen los eventos vasculares de forma similar, EC (fatal y no fatal) cerca de un cuarto y ACV un tercio, ya sea en presencia y en ausencia de enfermedad vascular y cualquiera que fuera la presión arterial previa al tratamiento, sin aumento en la mortalidad no vascular y con disminución de la mortalidad total. A su vez, se reduce en cerca de un cuarto la insuficiencia cardíaca.

También confirma –sugerencia hecha hace unos 25 años– un efecto protector especial de los betabloqueantes (por encima de la reducción de la presión arterial), de cerca del doble, limitado a unos pocos años luego de un IAM.

Con un efecto preventivo proporcional similar de todas las drogas en pacientes con historia de enfermedad cardiovascular y sin ella, no existiría ninguna razón para utilizar estas drogas en la prevención secundaria y no en la prevención primaria. El efecto preventivo pleno es rápido, lo que difiere con los resultados de las estatinas en los niveles de colesterol.

La diferencia en la presión arterial lograda con drogas en este metaanálisis predice la disminución en el riesgo de EC y de ACV de manera similar que a igual diferencia de presión en el metaanálisis de se-

guimiento de cohorte. Indica así que la reducción de la presión arterial por las drogas en sí misma es la que explica el efecto preventivo, con el posible efecto adicional de los bloqueadores de los canales del calcio en prevenir el ACV y el de los betabloqueantes –luego de un infarto– de prevenir la EC.

Esto excluye que las drogas que reducen la presión arterial, en general, tengan un efecto pleiotrópico clínicamente importante.

Esto lo corroboran los ensayos clínicos de comparación donde prácticamente no hubo diferencia de presión arterial ni de eventos de EC y de ACV entre los diferentes grupos de drogas.

Que la reducción proporcional en eventos vasculares para una reducción dada de la presión arterial fuera la misma, prescindiendo de la presión arterial antes del tratamiento, hasta niveles de 70 mm Hg (o más bajos) de presión diastólica, confirma observaciones previas y demuestra que a mayor reducción de la presión arterial hay mayor reducción de eventos vasculares, apoyando la sentencia “cuanto más bajo mejor”. Esto nos lleva a la conclusión lógica de que se obtiene beneficio médico en reducir la presión arterial cualquiera que ésta fuera, por lo cual no deberíamos guiarnos por el criterio convencional umbral de hipertensión arterial para indicarlas y deberíamos administrarlas si el riesgo que deseamos disminuir (ya sea por la edad, factores de riesgo o puntajes de riesgo) tiene valor clínico para la persona.

Plantear un ejemplo clínico concreto de riesgo vascular leve a moderado nos ayudará a objetivar esta discusión. A la edad de 55 años, el riesgo a 10 años de infarto de miocardio (fatal y no fatal) se estima en alrededor del 10% en hombres y del 5% en mujeres. A esa edad, la presión arterial promedio es de 150 mm Hg sistólica y 90 mm Hg diastólica y la reducción de riesgo esperada utilizando tres drogas a la mitad de la dosis estándar es del 46%; de esta manera, la reducción del riesgo absoluto a los 10 años en el hombre es del 4,6% (de 10% a 5,4%) y en las mujeres es del 2,3% (de 5% a 2,7%). Si calculamos la reducción de riesgo absoluto para ACV –con una incidencia del 5% en el hombre y del 4% en la mujer–, en el hombre es del 2,9% y en la mujer, del 2,3%.

Para el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular combinados, por lo tanto, el riesgo absoluto de reducción en el hombre es del 7,5% y en la mujer, del 4,6%.

Estos resultados apoyan el punto de vista de que las drogas para reducir la presión arterial ya no deberían considerarse por mucho tiempo más como el tratamiento de la llamada “hipertensión”, de la misma forma que ahora las estatinas ya no se consideran drogas para el tratamiento de la hipercolesterolemia. Se debería considerar el reemplazo de la estrategia actual enfocada en la medición de rutina de la presión arterial con la estrategia de rutina enfocada en bajar la presión arterial.

UTILIZACIÓN DE ESTATINAS PARA REDUCIR EL COLESTEROL-LDL

Un metaanálisis de cohorte de 900.000 adultos (11) demostró que 1 mmol/L (38,6 mg/dl) más bajo de colesterol se asociaba con una disminución lineal, proporcional y sin umbrales de la mortalidad coronaria de aproximadamente la mitad a la edad de 40-49 años, de un tercio a la edad de 50-69 años y de un sexto a la edad de 70-89 años, cualquiera que fuera el colesterol inicial y sin umbral aparente.

A su vez, en el metaanálisis del Cholesterol Treatments' Trialists (CTT), (12) con una disminución de 38,6 mg/dl de colesterol-LDL con estatinas se observó una reducción proporcional y significativa similar de cualquier evento vascular mayor, tanto en la prevención primaria (RR 28%, IC 95% 10% a 34%) como en los que tenían infarto previo (RR 22%, IC 95% 16% a 26%). Como los pacientes con enfermedad previa tienen un riesgo absoluto mayor, se benefician más, ya que se prevenían 48 eventos vasculares mayores cada mil pacientes, contra 25 cada mil pacientes sin enfermedad previa.

En los metaanálisis, el efecto adverso de las estatinas no aumenta significativamente, es de -1% (-3% a 1%). Los famosos síntomas de dolor muscular y aun los gastrointestinales son similares entre placebo y estatinas. La rabdomiólisis es de incidencia muy baja y no es significativamente mayor ni con más muertos que con el placebo. El aumento de la CPK > 10 veces el valor máximo normal fue del 0,17% al 0,13% en el placebo, diferencia para estatina del 0,04% (1 cada 2.550 pacientes) con pocos que tenían síntomas clínicos. No hay casos informados de insuficiencia hepática y la actividad de la alanina aminotransferasa aumentada más de 3 veces fue del 1,3% en los tratados y del 1,1% en los controles (diferencia 0,2%). Esto hace que las estatinas, además de drogas efectivas, sean también drogas seguras.

Utilizando dosis equivalentes de estatinas (lovastatina 40 mg, simvastatina 40 mg a la noche, atorvastatina 20 mg o rosuvastatina 10 mg) se pueden obtener reducciones de hasta 60 mg/dl de colesterol-LDL, pero aun considerando un descenso conservador de 40 a 50 mg/dl de colesterol-LDL, la reducción de eventos cardíacos isquémicos a partir de los 3 años de tratamiento sería del 35% (26% a 45%) y la de los ACV de entre el 10% y el 17%. (13)

UTILIZACIÓN DE ASPIRINA

En los pacientes con riesgo alto, porque ya han tenido enfermedad vascular oclusiva, está demostrado claramente que la terapéutica con aspirina reduce el riesgo de eventos vasculares serios (infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o muerte vascular) en aproximadamente un cuarto.

Esto corresponde a una reducción absoluta del 1% al 2% por año de eventos no fatales y una más peque-

ña, pero aun así definitiva, reducción de muerte vascular. Contra este beneficio, el aumento absoluto en los sangrados gastrointestinal u otros extracraniales mayores es de un orden de magnitud mucho más reducido. En consecuencia, para la prevención secundaria, el beneficio de la aspirina excede sustancialmente los riesgos.

En la prevención primaria, sin embargo, este balance es menos claro, debido a que el riesgo sin aspirina y, en consecuencia, el beneficio absoluto de la aspirina son generalmente de un orden de magnitud mucho menor que en la prevención secundaria.

Los metaanálisis previos de los ensayos clínicos de prevención primaria no se habían realizado con los datos de los participantes individuales, de manera que no se podía comparar realmente el balance riesgo-beneficio de la aspirina en grupos de pronóstico importantes (como personas más viejas u otras con riesgo incrementado de enfermedad coronaria); por lo tanto, no se podía conocer si las personas con riesgo aumentado de enfermedad coronaria tenían o no tenían (como suponían las guías de práctica para indicarlos después de cierto riesgo) a su vez incremento en el riesgo de sangrado. Además, esta información se vuelve más valiosa cuando algunos autores sugieren que como la edad es un determinante mayor de enfermedad coronaria, a todas las personas, después de cierta edad, se les debería dar una combinación de drogas que contengan aspirina.

RESULTADOS

Si bien en los seis ensayos clínicos de prevención primaria se produjo una reducción proporcional del 12% en los eventos vasculares serios (0,51% aspirina vs 0,57% control por año; $p = 0,0001$), en realidad, la reducción absoluta fue de sólo el 0,06% por año, sin heterogeneidad en los subgrupos ya predefinidos. La reducción fue similar y sin diferencias significativas en hombres y mujeres y también para diferentes riesgos a los 10 años: < 5%, 5-10%, 10-20% o > 20% (este último, un grupo muy reducido).

La mayor parte del efecto se debió fundamentalmente a la reducción proporcional del 23% del infarto de miocardio no fatal (0,18% vs 0,23% por año; $p < 0,0001$).

Si bien la reducción proporcional de los eventos coronarios mayores es similar en prevención primaria (RR 18%, IC 95% 10% a 25%) y en prevención secundaria (RR 20%, IC 95% 12% a 27%), en el orden del beneficio absoluto difieren sustancialmente: (14) beneficio absoluto 0,06% por año en prevención primaria (0,51% vs 0,57% por año) y 1,00% por año en prevención secundaria (4,3% vs 5,3% por año).

La mortalidad vascular en prevención primaria no disminuyó (0,19% vs 0,19% por año; $p = 0,7$) y tampoco existió diferencia en la mortalidad total (RR 5%, 12% a +2%).

En cambio, en la prevención secundaria, la aspirina disminuye la mortalidad vascular (RR 9%, 0% a 18%) y también la mortalidad total (RR 10%, 1% a 18%).

La aspirina parece haber incrementado la incidencia de ACV hemorrágico tanto en los ensayos clínicos de prevención primaria como secundaria ($p = 0,01$ en conjunto); por otro lado, la aspirina parece haber reducido la incidencia de ACV isquémico en ambos tipos de ensayos ($p = 0,005$ en conjunto). Sin embargo, la proporción de ACV de causa conocida que fueron hemorrágicos fue mayor en los ensayos de prevención primaria que en los de prevención secundaria (23% vs 15%).

En la prevención primaria no se observó un efecto neto de disminución significativa con aspirina sobre el ACV total (0,20% vs 0,21% por año; $p = 0,4$), aunque aumentó el ACV hemorrágico 0,04% vs 0,03% por año ($p = 0,05$).

En contrapartida, en los ensayos clínicos de prevención secundaria, la aspirina –aun con un aumento no significativo del ACV hemorrágico– produjo una reducción del 19% (IC 95% 8% a 29%) en el ACV total (2,08% vs 2,54% por año; $p = 0,002$).

En la prevención primaria, los pacientes asignados a aspirina incrementaron el sangrado gastrointestinal mayor y el extracraneal, aumentando el riesgo el 54%, IC 95% 30% a 82% (0,10% vs 0,07% por año; $p < 0,0001$).

La incidencia anual absoluta, tanto de eventos vasculares como de sangrado extracraneal mayor, aumenta con el incremento de los factores de riesgo (edad, sexo, diabetes, presión arterial, colesterol, IMC), por lo cual queda claro que los factores de riesgo principales de enfermedad coronaria también fueron factores de riesgo de sangrado mayor.

DISCUSIÓN

Debido a que la reducción proporcional del riesgo de eventos vasculares serios es similar en la prevención primaria y secundaria, la reducción absoluta dependerá fundamentalmente del riesgo individual absoluto sin tratamiento.

Si en un hombre de 50-59 años se estima un efecto a los 5 años de incremento de sangrado gastrointestinal u otro extracraneal del 0,2% (0,5% vs 0,3%), contrabalancea poco la reducción de los eventos coronarios mayores en prevención secundaria, que es del 7% (29,7% vs 36,7%), pero afecta sobremanera la pequeña reducción del 0,5% (3,4% vs 3,9%) lograda en prevención primaria.

Pero reconocemos que en la actualidad hay una amplia disponibilidad de genéricos de estatinas de bajo costo, que son seguros y eficaces, y se logra con relativa facilidad una reducción del riesgo a la mitad con alguna otra medida asociada con la estatina. En esta nueva situación pareciera que se podría balancear casi toda la reducción que se logra en los eventos vasculares

con el incremento en los sangrados mayores (que producen muerte o necesidad de transfusión) en las personas en prevención primaria.

Como en la revisión que analizamos los factores de riesgo para enfermedad vascular también son factores de riesgo para sangrado, aun cuando se consideren personas con un riesgo $> 20\%$ a los 10 años para la prevención primaria con aspirina (que las guías dicen que deben homologarse a la prevención secundaria), éstos tendrán un aumento de sangrados mayores del 2% (5,4% vs 3,4%) y si bien los eventos coronarios mayores se reducen el 4% (28% vs 32%), cuando consideramos que la aspirina debe darse agregada a otras drogas que reducen el riesgo a la mitad, la reducción de la aspirina también será del 2% (14% vs 16%) y, por lo tanto, desaparecería todo el beneficio logrado (Figura 1).

Debemos tener en cuenta que la seguridad de una droga tiene particular importancia en salud pública (como la seguridad de las vacunas, ahora en la epidemia de influenza H_1N_1) para las recomendaciones que se hacen en poblaciones muy grandes con ausencia aparente de enfermedad vascular, sin evidencia por un margen amplio de mayor beneficio que daño.

Por ello no parece adecuado, con los elementos de evidencia que tenemos actualmente, que las guías de práctica clínica invoquen el uso de rutina de aspirina en niveles de riesgo moderado en individuos aparentemente sanos, como sucede en prevención primaria.

COMBINACIÓN DE DROGAS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA CARDIOVASCULAR

Con esta enorme evidencia experimental acumulada en los últimos años podríamos estimar que la reducción de los eventos vasculares de una combinación efectiva y segura de tres drogas para reducir la presión arterial y una estatina es del 65% para eventos

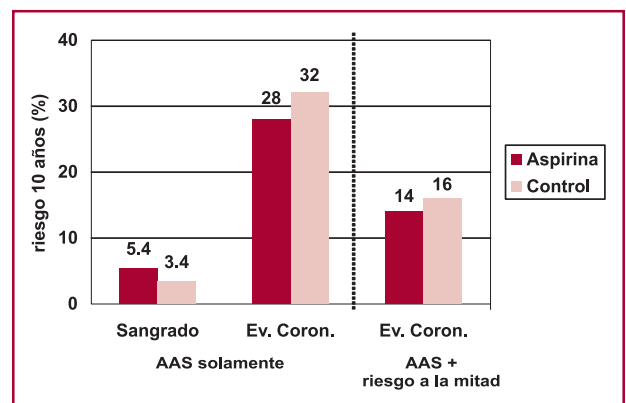


Fig. 1. Efecto absoluto estimado de la aspirina a los 10 años en los ensayos clínicos de prevención primaria con riesgo $> 20\%$, con aspirina sola o a la mitad del riesgo por el agregado de otras drogas.

Reducción de eventos vasculares en prevención primaria con combinaciones de drogas

Drogas (n)	Enfermedad cardíaca isquémica		ACV	
	RRR	(IC 95%)	RRR	(IC 95%)
Drogas presoras (3)	46%	(36% a 55%)	67%	(58% a 75%)
Estatina (1)	35%	(26% a 45%)	10%	(5% a 15%)
Drogas combinadas (4)	65%	(53% a 76%)	70%	(60% a 79%)

coronarios y del 70% para accidentes cerebrovasculares (Tabla 2).

Según la Organización Mundial de la Salud, la proporción de pacientes con un riesgo de enfermedad cardiovascular > 20% a los 10 años en la región de América B, donde se encuentra la Argentina, es tan baja como del 1% en < 50 años de ambos sexos, pero implica una población de hombres de 60-69 años del 30% y de > 70 años del 45% y en mujeres, respectivamente, del 20% y del 47%. O sea, una parte importante de nuestra población > 55 años tiene un riesgo alto de enfermedad vascular.

Frente a esta situación estamos apremiados en desarrollar evidencias de que la combinación de drogas en la prevención primaria, unida al mismo tiempo a acciones que transformen el modo de vida, es factible de realizar con un programa de investigación que, además de probar la "eficacia", compruebe a la vez la "efectividad" en el mundo real y que de esa manera se pueda comenzar a frenar la enorme explosión de morbilidad y mortalidad de enfermedades vasculares en los países en desarrollo y luego comenzar a disminuirla.

Quizás, esta estrategia sería la manera en que nuestra profesión tomaría cartas en el asunto de la "paradoja de la prevención" de Rose, cuando en la mayoría de las sociedades contemporáneas una gran proporción de la población tiene valores "promedio" de factores de riesgo y que a pesar de ello un subgrupo de riesgo moderado padece enfermedades vasculares que a menudo son fatales.

Los necesarios ensayos clínicos aleatorizados con programas de prevención primaria para transformar el "modo de vida" y que además incluyan combinación de drogas permitirían probar si es cierta su tremenda efectividad potencial para disminuir las enfermedades cardiovasculares y también su costo-efectividad, perfil de seguridad y adherencia a tratamiento.

Hernán C. Doval

Tabla 2. Estimación de la reducción de eventos vasculares utilizando en forma combinada cuatro drogas, tres que reducen la presión arterial con mitad de la dosis estándar y una estatina

BIBLIOGRAFÍA

1. Doval HC. Más allá de la prevención cardiovascular. En el camino hacia la prevención de la salud. *Rev Argent Cardiol* 2009;77:335-41.
2. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med* 2010;362:485-93.
3. Pereira MA, Kartashov AI, Ebbeling CB, Van Horn L, Slattery MI, Jacobs DR, et al. Fast-foods habits, weight gain, and insulin resistance (the CARDIA study): 15-year prospective analysis. *Lancet* 2005;365:36-42.
4. Gordon-Larsen P, Boone-Heinonen J, Sidney S, Sternfeld B, Jacobs DR, Lewis CE. Active commuting and cardiovascular disease risk. *The Cardia study. Arch Intern Med* 2009;169:1216-23.
5. Angell SY, Silver LD, Goldstein GP, Johnson CM, Deitcher DR, Frieden TR, et al. Cholesterol control beyond the clinic: New York City's trans fat restriction. *Ann Intern Med* 2009;151:129-34.
6. Mitka M. AHA: added sugar not so sweet. *JAMA* 2009;302:1741-2.
7. Brownell KD, Farley T, Willett WC, Popkin BM, Chaloupka FJ, Thompson JW, et al. The public health and economic benefits of taxing sugar-sweetened beverages. *N Engl J Med* 2009;361:1599-605.
8. Katan MB, Ludwig DS. Extra calories cause weight gain— but how much? *JAMA* 2010;303:65-6.
9. Hingorani AD, Psaty BM. Primary prevention of cardiovascular disease. Time to get more or less personal? *JAMA* 2009;302:2144-5.
10. Law MR, Morris JK, Wals NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
11. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J. 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.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
13. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
14. Antithrombotic Trialist' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849-60.

FE DE ERRATAS

Por un error involuntario en el Consenso Argentino de Prueba Ergométrica Graduada, publicado en *Rev Argent Cardiol* 2010;78(1):74-89, donde dice "Comisión de Trabajo 4 Secretaria: Dra. Norma Ruggiero" debe decir "Comisión de Trabajo 4 Secretaria: Dra. Marta Magdalena Ruggiero"