

## Efectividad en la prevención del ictus.

### Datos para afrontar esta pandemia

A. Gómez de la Cámara

Unidad de Investigación. Hospital 12 de Octubre. IMS Área XI. Madrid

El accidente cerebrovascular (ACV) es una de las principales causas de morbimortalidad en los países occidentales. Es previsible que el número de episodios aumente por el envejecimiento de la población, lo que unido al descenso de la mortalidad por ictus hará que se incremente la prevalencia de pacientes que hayan sufrido un ACV y sus secuelas. La prevención debe ser, pues, un objetivo prioritario. El factor de riesgo más importante por su prevalencia e intensidad de asociación es la hipertensión arterial, y el descenso de las cifras de presión arterial (PA) con cualquier fármaco se traduce en una disminución del riesgo de ictus. Sin embargo, el pobre control de la PA puede ser responsable de hasta el 46% de los ictus que se producen. Los estudios clásicos muestran una disminución del 40% de la incidencia de ictus al descender la PA 10 mmHg. Si bien todos los fármacos reducen la incidencia de ictus cuando se comparan con placebo, no está claro si algún grupo terapéutico es más beneficioso que los demás. En los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda sí está establecido el beneficio de losartán ( $\pm$  diurético), que ofrece una disminución adicional del riesgo de ictus frente al régimen más clásico de atenolol  $\pm$  diurético. El control estricto de la PA y la utilización de fármacos de eficacia probada, acordes a las características de cada paciente, pueden tener un impacto muy importante en la disminución de la incidencia de tan devastadora enfermedad.

*Palabras clave:* accidente cerebrovascular, efectividad, antagonistas de los receptores de angiotensina II.

Cerebrovascular accident (CVA) is one of the main causes of morbidity-mortality in Western countries. It is foreseeable that the number of episodes will increase due to the population aging. This, together with the decrease in mortality due to stroke will lead to the increase of the prevalence of patients who have suffered CVA and its sequels. Thus, prevention should be a priority objective. The most important risk factor due to its prevalence and intensity of association is arterial hypertension, and the decrease of blood pressure (BP) values with any drug is translated into a decrease in stroke risk. However, poor control of BP may be responsible for up to 46% of the strokes occurring. Classical studies show a decrease of 40% of the stroke incidence when BP decreases 10 mmHg. Although all the drugs reduce stroke incidence when compared with placebo, it is not clear if any therapeutic groups are more beneficial than the others. However, the benefit of losartan ( $\pm$  diuretic), that offers an additional increase of stroke risk against the more classical regime of atenolol  $\pm$  diuretic, has been established in patients with left ventricular hypertrophy. Strict control of BP and use of drugs with proven efficacy, according to the characteristics of each patient, may have a very important impact on the decrease of the incidence of such a devastating disease.

*Key words:* cerebrovascular accident, effectiveness, angiotensin II receptor antagonists.

Correspondencia: A. Gómez de la Cámara  
Unidad de Investigación.  
Hospital 12 de Octubre. IMS Área XI.  
Avda. de Córdoba, s/n.  
28041 Madrid.  
Correo electrónico: acamara@h12o.es

Recibido el 3-5-04; aceptado para su publicación el 19-10-04.

#### INTRODUCCIÓN

El accidente cerebrovascular (ACV) o ictus es una de las principales causas de morbimortalidad en los países occidentales. En la actualidad, en una hipotética sociedad occidental estándar de un millón de habitantes, ocurrirían cada año 2.400 casos nuevos de ACV (lo que traducido a España significarían 100.000 ictus anuales aproximadamente) y 500 casos de accidente isquémico transitorio

(AIT)<sup>1</sup>. De los 2.400 pacientes con ACV 700 morirían en el año siguiente al episodio, y menos del 50% de los pacientes afectados podrían hacer una vida autónoma e independiente durante ese período. Muchos de ellos quedarían con secuelas físicas, cognitivas o conductuales que darían lugar, además, a trastornos familiares y/o profesionales. Además del problema sanitario, la carga económica que genera el problema de los ACV es obviamente considerable.

### **MORTALIDAD CARDIOVASCULAR**

Las enfermedades del aparato circulatorio constituyen en España la primera causa de muerte para el conjunto de la población. En 1998 causaron 134.512 muertes y 237.977 años potenciales de vida perdidos, lo que supone el 37% de todas las defunciones, con una tasa bruta de mortalidad de 342 por 100.000 habitantes (318 en varones y 335 en mujeres)<sup>2</sup>. Sin embargo, las tasas ajustadas de mortalidad por enfermedad del aparato circulatorio han disminuido en España un 26% en el período 1985-1995. La mayor parte de este descenso se debe a la disminución media anual del 3,2% en la mortalidad cerebrovascular. No obstante, el progresivo envejecimiento de la población hace que aumente la proporción de personas en los tramos de edad más altos, y por tanto que se incremente la cifra absoluta de ictus y de muertes. El impacto demográfico sanitario y social de estas enfermedades aumentará a lo largo de las próximas décadas<sup>3</sup>.

### **MORBILIDAD CARDIOVASCULAR**

En España la tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del aparato circulatorio fue de 1.292 por 100.000 habitantes, originando algo más de 5 millones de estancias hospitalarias. La tasa de morbilidad hospitalaria de la enfermedad isquémica de corazón fue de 329 por 100.000 habitantes, y para la enfermedad cerebrovascular de 239 por 100.000 habitantes. Se observa en los últimos años un constante incremento, tanto en varones como en mujeres, para los casos totales y para los casos nuevos<sup>4</sup>.

Esta situación puede que no cambie, e incluso aumente, ya que como hemos dicho la proporción de la sociedad con edades avanzadas es cada día mayor y la supervivencia aumenta claramente gracias a los cuidados y tratamientos, dando lugar este hecho a un incremento de la prevalencia de pacientes con ACV y secuelas, así como del riesgo de recidivas.

### **FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR. EFICACIA DEL TRATAMIENTO**

El conocimiento de los principales factores de riesgo modificable de las enfermedades cardiovasculares permite su prevención. Los factores de riesgo cardiovascular modificables más importantes en relación con el ictus son<sup>5</sup>: fibrilación auricular valvular, riesgo relativo (RR) = 1,7; no valvular, RR = 5; hipertensión arterial (HTA), RR = 3-5; hipercolesterolemia, RR = 1,8 - 2,6; e inactividad física, RR = 2,7. Además se pueden considerar otros factores co-

mo estenosis carotídea, obesidad y consumo excesivo del alcohol.

Según la prevalencia en la población general de esos factores de riesgo los tres principales serían la hipertensión arterial con una prevalencia entre el 25% y el 45%, hipercolesterolemia (6% - 40%) y el tabaquismo con un 25%, todos ellos con variaciones importantes según poblaciones. Por lo tanto el ACV tiene como principal factor de riesgo la HTA por su prevalencia e intensidad de asociación.

En la actualidad en nuestro país se considera que la prevalencia de HTA es del 44% en los adultos de edad media, considerando aquellos con cifras por encima de 140/90 mmHg o tratadas con fármacos antihipertensivos<sup>6</sup>. La prevalencia de hipertensión en la población mayor de 65 años, que es la más afectada por los ACV, es del 68% (presión arterial sistólica/diastólica > 140/90 mmHg o con medicación hipotensora)<sup>7</sup>. De estos hipertensos el 65% conocía su condición de hipertensos, el 55% estaban tratados y el 16,3% estaban controlados. Entre los hipertensos tratados el control de la presión arterial sistólica (32,2%) fue muy inferior al control de las cifras diastólicas (82,3%). El control fue inferior en los varones que en las mujeres, es peor en las más mayores y entre aquellos con niveles de educación inferior. El 57% de los hipertensos tratados y no controlados seguían un régimen de monoterapia.

Ahora bien, la HTA puede ser tratada de forma efectiva, disminuyendo así la aparición de enfermedades cardiovasculares, especialmente la cerebrovascular. El tratamiento de las cifras de presión arterial elevadas tiene un efecto protector sobre la incidencia de ictus. Estudios clásicos muestran que la magnitud de la reducción es aproximadamente del 40% cada 10 mm de presión arterial reducidos<sup>8</sup>.

Sin embargo, se viene observando desde hace tiempo que el control de la presión arterial es un objetivo que se cumple escasamente. A pesar del ingente esfuerzo asistencial y de la importancia de tratar y controlar la HTA en los pacientes afectados, la situación en nuestro país dista de ser la óptima. En ningún caso los hipertensos tratados están bien controlados mayoritariamente. En España estudios poblacionales señalan cifras de control entre el 16% y el 38,8%, según criterios actuales para la HTA<sup>9,10</sup>.

El cuidado y la conciencia son escasas, a pesar de la atención que se reclama. Dicho de otra manera, gran parte de las intervenciones farmacológicas están basadas en la evidencia científica; sin embargo, a pesar de la información disponible contemplamos una sorprendente paradoja asistencial en nuestro sistema sanitario: "presencia de evidencias y ausencia de efectividad". Porque al mismo tiempo que existe más evidencia y documentación científica que nunca contemplamos el escaso control de la presión arterial, de la diabetes y de las concentraciones de lípidos, entre otros.

Las repercusiones de esta situación son graves y pueden cuantificarse. La proporción de accidentes cerebrovasculares atribuida a un mal control de la presión arterial puede calcularse. Estudios recientes<sup>1,11,12</sup> han calculado el riesgo poblacional de ictus atribuibles a un pobre control de la

presión arterial y sugieren que el 46% de todos los ictus que ocurren entre los individuos hipertensos pueden ser debidos a este control insuficiente de la presión arterial. Si bien es cierto que la reducción de la presión arterial no elimina por completo el riesgo de ictus, sí que es necesario prestar más atención a los tratamientos antihipertensivos, así como alentar más al seguimiento e interés de los profesionales sanitarios para alcanzar el control adecuado.

Probablemente, intervenciones sanitarias más integrales y continuadas puedan elevar el grado de control a mejores niveles. De la misma manera es necesario una prescripción más personalizada de los agentes terapéuticos utilizada en cada paciente, y por supuesto, un mejor conocimiento de la efectividad atribuible a cada fármaco.

El abordaje de la prevención del ictus abarca numerosos componentes; sin duda alguna, el tratamiento antihipertensivo es el que produce una mayor reducción del riesgo relativo: 42% (33-50). En los individuos dislipidémicos el tratamiento de los niveles elevados de colesterol produce una reducción relativa del riesgo de ictus del 25% (14-35) con un NNT (número de sujetos que hay que tratar para evitar un caso) mucho mayor<sup>5</sup>.

Hay numerosos ensayos clínicos, aleatorizados, controlados y con placebo que muestran que la reducción de la presión arterial en los individuos hipertensos es efectiva en la prevención primaria del accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico. Aunque la mayoría de la población procede de estudios en pacientes con presión arterial sistólica y diastólica elevadas, una revisión sistemática de 8 ensayos (15.963 pacientes) muestra reducciones similares en la incidencia de ictus en pacientes hipertensos ancianos con hipertensión sistólica aislada (reducción relativa del 30% [18%-41%])<sup>13</sup>. Además se ha observado que los beneficios del tratamiento hipotensor se extiende a pacientes mayores de 80 años (reducción relativa del riesgo del 34%, [8%-52%]).

La revisión sistemática de los ensayos antihipertensivos más antiguos confirmó que la reducción prevista de ictus (basada en previsiones efectuadas sobre estudios poblacionales epidemiológicos) al disminuir las cifras de presión arterial sistólica de 5 a 6 mmHg (la media alcanzada en la mayor parte de los ensayos iniciales) se alcanzaba rápidamente en los tres primeros años de tratamiento<sup>8</sup>. En una segunda revisión sistemática de los tratamientos antihipertensivos se confirmaba que cuanto más se bajaba la presión arterial, mayor era el número de accidentes vasculares prevenidos, riesgo relativo de 0,80; IC 95%, 0,65 – 0,98, por cada 30% de decremento de las cifras de presión arterial<sup>14</sup>.

Los ensayos clínicos han demostrado que tanto los diuréticos tiazídicos como los antagonistas betaadrenérgicos e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), así como los calcioantagonistas, reducen la incidencia de ictus cuando se comparan con placebo<sup>15-18</sup>.

No obstante, parece que cuando se comparan entre sí los distintos grupos terapéuticos observamos efectos diferenciados como muestra el estudio ALLHAT<sup>19</sup>. Este estudio renueva la cualificación terapéutica de los diuréticos en la

hipertensión como hecho más destacado, y muestra también el efecto heterogéneo de los distintos agentes terapéuticos utilizados. Así por ejemplo, el IECA lisinopril tiene tasas más elevadas de ictus y menor efecto protector que clortalidona ( $p = 0,02$ ); a su vez este diurético tiene efectos similares al amlodipino ( $p = 0,28$ ). Este efecto inestable de los IECA en el ictus se repite cuando se compara con otras intervenciones, tal como muestra el estudio CAPP (*Captopril Prevention Project*)<sup>20</sup>, donde la rama de captopril presenta más ictus que la otra rama, que se describe como intervención habitual.

Datos novedosos aparecen en el estudio LIFE, donde un ARA II, losartán, se compara frente a un bloqueadores beta, atenolol, en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda<sup>21</sup>. Se observa un mayor beneficio en la rama de losartán, sobre todo a expensas de una mayor reducción de la incidencia de ictus. Los diuréticos y los bloqueadores beta son los fármacos que configuran el estándar de comparación en la investigación de fármacos antihipertensivos por su eficacia ya probada. En el estudio LIFE el beneficio añadido de losartán se consigue produciendo disminuciones semejantes en las cifras de presión arterial a las que produce el bloqueador beta atenolol. Si bien se ha destacado la eficacia en términos del efecto cardiovascular global, la reducción sobre la incidencia de ictus (un 25% sobre atenolol), merece más atención y puede que se deba a efectos añadidos, más allá de la reducción de la presión arterial y de la reducción de la hipertrofia ventricular. Hay que mencionar que en este estudio aparece una menor incidencia de diabetes en el grupo tratado con el ARA II. En un subgrupo de pacientes diabéticos de este estudio se observa una menor mortalidad cardiovascular en los tratados con losartán, pero sin diferencias en la incidencia de ictus o infarto de miocardio<sup>22</sup>. En otro análisis *post-hoc* de un subgrupo, en aquellos que no tenían enfermedad vascular establecida en el inicio del estudio, es decir, con menos riesgo cardiovascular de partida, se observó que también hubo una marcada reducción de la incidencia de ictus en la rama de este ARA II<sup>23</sup> y además muestra una imagen más nítida del efecto en un escenario propio de la prevención primaria. Estos son datos novedosos que refuerzan la idea del efecto protector añadido, al menos de este ARA II (losartán), frente al ACV y abren el camino a nuevos campos de investigación.

El conjunto de las observaciones muestra que el abordaje terapéutico preventivo del ictus es eficaz y puede y debe ser efectivo. Evidentemente esta pandemia requiere un esfuerzo multifactorial, inculcando hábitos saludables en la población y adaptando y personalizando la atención médica en general y farmacoterapéutica en particular de los pacientes en riesgo. Una estrategia así reduciría la tasa de incidencia anual de ictus de manera relevante, y contribuiría a contrarrestar el aumento debido al paulatino envejecimiento de la población<sup>24</sup>. La investigación médica está haciendo un excelente trabajo. Hay datos e información para proponer estrategias efectivas y seguras. Actuar y aplicarlas convenientemente es nuestra responsabilidad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet*. 1999;354:1457-63.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 1995. Resultados Básicos. Madrid: INE; 1998.
- Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR. Reducir las enfermedades cardiovasculares. En: Álvarez Dardet C, Peiró S, editores. La salud pública ante los desafíos del nuevo siglo. Informe SESPAS 2000. Madrid: SESPAS; 2000.
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria. Año 1995. Madrid: INE; 1998.
- Strauss SE, Majumdar SR, McAlister FA. New evidence for stroke prevention. *JAMA*. 2002;288:1388-95.
- Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, De la Cruz Troca J, et al. Blood Pressure in Spain. Distribution, awareness, Control and Benefits of a Reduction in Average Pressure. *Hypertension*. 1998;32:998-1002.
- Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-64.
- McMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease, I: prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335:765-74.
- Coca A. Evolución del control de la tensión arterial en España. Resultados del estudio controlpres 98. *Hipertensión*. 1998;15:298-309.
- Dalfó B, Escribá J, Benítez M, et al. Diagnóstico y seguimiento de la hipertensión arterial en Cataluña. Estudio DISEHTAC. *Aten Primaria*. 2001;28:305-10.
- Klungle OH. Quality of hypertension treatment and risk of stroke in the general population. *J Hypertens*. 2002;20:1949-50.
- Weinehall L, Ohgren B, Persson M, et al. Hirt remaining risk in poorly treated hypertension: the rule of halves still exists. *J Hypertens*. 2002;20:2081-8.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350:737-64.
- Neal B, McMahon S, Chapman N, for the Blood Pressure Lowering Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
- Wright JM, Lee CH, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: does the evidence assist in-choosing a first-line drug? *CMAJ*. 1999;161:25-32.
- Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents, a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 1997;277:739-45.
- Neal B, McMahon S, Chapman N, for the Blood Pressure Lowering Trialist Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Lancet*. 2000;356:1955-64.
- McAlister FA, Sackett DL. Active-control equivalence trials and antihypertensive agents. *Am J Med*. 2001;111:553-8.
- ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288:2981-97.
- Captopril Prevention Project Study Group. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: The Captopril Prevention Project. *Lancet*. 1999;353:611-6.
- Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. The LIFE study Group Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE); a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359:1004-10.
- Devereux RB, Dahlöf B, Kjeldsen SE, et al. Effects of losartan or atenolol in hypertensive patients without clinically evident vascular diseases: A substudy of the LIFE randomized trial. *Ann Intern Med*. 2003;139:169-77.
- Gaddi A, Poll A, Civero A, Inzitari D. It is necessary to prevent a cerebrovascular pandemia. *Cerebrovas Dis*. 2003;15:152-3.