

Tablas de riesgo cardiovascular y evidencias. En defensa de la tabla de Framingham calibrada

Sr. Director: Da la impresión de que los autores de la reciente «Reflexión en medicina de familia sobre el riesgo coronario en España y el tratamiento con fármacos hipolipemiantes»¹ están pidiendo perdón por no atreverse a recomendar la utilización de las tablas de Framingham calibradas pues, poniendo sobre la mesa los argumentos fundamentales para hacerlo, y también algunas limitaciones metodológicas que ellos mismos consideran poco relevantes, apelan finalmente al temor de que si se adoptara su uso se «limitaría el tratamiento con fármacos hipolipemiantes». En un artículo posterior, Maiques², bajo el equívoco epígrafe «evidencia en medicina de familia», pues su texto no trata de evidencias sino de opciones, mantiene la misma línea argumental: es necesario realizar estudios sobre las implicaciones prácticas, de validación y de equivalencia entre distintos riesgos antes de recomendar la calibrada o la SCORE².

No es de extrañar, e incluso es de agradecer, este prurito en personas que son responsables de establecer recomendaciones del PAPPs, máxime en un contexto en el que la lectura poco rigurosa de los datos de los nuevos ensayos HPS, PROSPER, ASCOT y pronto CARDS, parece abocar a que se empiece a recomendar el tratamiento con estatinas a todo diabético, a todo hipertenso y, en general, a toda persona de «alto riesgo», con independencia de sus cifras de colesterol.

Sin embargo, el asunto a poner sobre la mesa no es tanto de carácter teórico genérico (repercusión sobre la morbimortalidad cardiovascular en España, apelar a que la cardiopatía isquémica es la primera causa de mortalidad cardiovascular en España, validación y equivalencias) como de carácter evidencial, es decir, si realmente tenemos pruebas de que las estatinas sean eficaces para prevenir la enfermedad cardiovascular en pacientes que no tienen enfermedad cardiovascular clínica.

Y los datos son los que son. Disponemos únicamente de 5 ensayos clínicos en prevención primaria que, dejando aparte sus nada desdeñables problemas de validez interna, tienen el inconveniente fundamental de es-

tar realizados todos ellos en la población anglosajona. Como se sabe, el riesgo de enfermedad cardiovascular en estas poblaciones es 3 veces superior al de la población mediterránea³, y el beneficio potencial de las estatinas está relacionado con el riesgo basal. Pero, además, los resultados obtenidos por las estatinas en esos estudios dejan mucho que desear. El metaanálisis publicado recientemente en *Therapeutics Letter*⁴ muestra que el escaso beneficio cardiovascular conseguido (número necesario de pacientes a tratar de 71 en una actividad preventiva) no es suficiente para compensar la aparición de efectos adversos serios. De modo que los autores concluyen que «las estatinas no han logrado proporcionar un beneficio global sobre la salud en los ensayos en prevención primaria».

En el mismo sentido, la revista francesa *Prescrire*, después de analizar los últimos ensayos con estatinas, sigue manteniendo su reserva acerca de los beneficios en mujeres y en mayores de 70 años sin enfermedad cardiovascular previa⁵.

La tabla de Framingham calibrada permite precisamente tomar decisiones en la línea apuntada por estas 2 revisiones^{4,5}: utilizar de forma muy restrictiva las estatinas en prevención primaria. No hay que olvidar que las tablas no son construcciones objetivas de validez universal, sino artefactos cuya función es ayudar en la toma de decisiones. Y las decisiones que puedan tomarse con la tabla de Framingham calibrada, junto a los criterios de tratamiento de la Third European Joint Task Force, se adecuan más a las evidencias disponibles que las que resultan de aplicar la tabla de Framingham clásica (o cualquiera de sus otras 6 versiones) junto a criterios NCEP III. Por ejemplo, se recomendaría tratar con estatinas, respectivamente, a un 5-10 o a un 40% de la población de edad media no diabética⁶.

Aunque la tabla de Framingham calibrada efectivamente habrá de validarse de manera conveniente, el PAPPs, que en su actualización 2003⁷ aún opta por la tabla de Anderson de 1991, debería tener en cuenta que esta última se aplicó en Europa mucho antes de ser validada e incluso sigue aplicándose después de conocerse que sobrestima el riesgo en poblaciones europeas.

El prurito y los peros a la tabla de Framingham calibrada habrían de confrontar-

se con las consecuencias que se derivan de la utilización de instrumentos, incluidos los criterios NCEP III, que arrojan como resultado disparates como el señalado.

F. Miguel García^a, M.J. Montero Alonso^b y A. García Ortiz^a

^aDirección Técnica de Farmacia. Sacyl. Consejería de Sanidad de la Junta de Castilla y León. Valladolid. España. ^bGerencia de Atención Primaria Valladolid Oeste. Valladolid. España.

Miembros del grupo de Información sobre Medicamentos de la Dirección General de Asistencia Sanitaria de Sacyl.

1. Maiques Galán A, Villar Álvarez F, Llor Vila C, Torcal Laguna J. El riesgo coronario en España y el tratamiento con fármacos hipolipemiantes. *Aten Primaria* 2003;32(7):420-2.
2. Maiques Galán A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar? *Aten Primaria* 2003;32:586-9.
3. Verchuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti Z, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-years follow-up of seven counties study. *JAMA* 1995;274:131-6.
4. Do statins have a role in primary prevention? *Therapeutics Letter* 2003, nº 48. Disponible en: www.ti.ubc.ca
5. Prescrire Rédaction. Statines: du nouveau en prévention secondaire et chez les diabétiques. *Rev Prescr* 2003;23:287-93.
6. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfes I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. *Med Clin (Barc)* 2003;121:521-6.
7. Grupo de Trabajo de Prevención Cardiovascular del PAPPs. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria* 2003;32(Supl 2):15-29.

Réplica de los autores

Sr. Director: Lamentamos que de la lectura de nuestros artículos^{1,2} los autores de la carta «Tablas de riesgo cardiovascular y evidencias. En defensa de la tabla de Framingham calibrada» deduzcan que estamos «pidiendo perdón» o sintiendo «prurito» por no atrevernos a recomendar la utilización

de la tabla de Framingham calibrada, cuando nuestra intención era «mostrar cautela». Recientemente, se han publicado 2 excelentes trabajos que abren la posibilidad de estimar el riesgo en España: las tablas del SCORE^{3,4} y las tablas calibradas de Framingham⁵, y plantean el debate de la sustitución de la tabla de Anderson de 1991 por alguno de estos 2 métodos. Sin embargo, el PAPPS se mantiene en su postura inicial y sigue recomendando desde 1996 la utilización de la tabla de Anderson⁶. ¿Qué causas justifican esta decisión? ¿Por qué no cambiar automáticamente a las tablas calibradas, que es lo que específicamente sugieren los autores de la carta? Los argumentos son los expuestos en los 2 artículos señalados, y sería redundante volver a expresarlos; por otro lado, las opiniones personales y calificativos utilizados por Miguel García et al tienen difícil discusión, y en otros casos simplemente se equivocan, como cuando dejan entrever que el PAPPS utiliza la tabla de Framingham clásica con los criterios del ATP III⁷.

Si es necesario debatir el principal hilo argumental de estos autores, que se basa en cuestionar la eficacia de las estatinas en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con frases como: «... si realmente tenemos pruebas de que las estatinas sean eficaces para prevenir la enfermedad cardiovascular en pacientes que no tienen enfermedad cardiovascular clínica», o que los resultados de las estatinas en los estudios de prevención primaria «... dejan mucho que desear». Aducen como evidencias científicas para cuestionar las estatinas un estudio de una revista francesa y un trabajo del *Therapeutics Letter*⁸, cuya conclusión es que «... las estatinas no han logrado proporcionar un beneficio global sobre la salud en los ensayos en prevención primaria». Como esto es así, acaban afirmando la validez de la tabla calibrada de Framingham para calcular el riesgo coronario, ya que restringe a pocos casos la indicación del tratamiento con estatinas en prevención primaria, tal como se debería hacer en España.

La publicación de los ensayos clínicos con estatinas en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (WOSCOPS⁹, AFCAPS-TEXCAPS¹⁰ y ASCOT-LLA¹¹) y metaanálisis¹² muestran la eficacia de estos fármacos para reducir el infarto de miocardio fatal y no fatal, disminuir el ictus, la

mortalidad coronaria y, efectivamente, no se ha demostrado una reducción significativa de la mortalidad total. El trabajo del *Therapeutics Letter* habla del «efecto global sobre la salud». ¿Qué significa esto? Dentro del término «efecto global» se incluyen los resultados sobre infarto de miocardio, ictus y mortalidad total, pero la mayoría de los ensayos clínicos con fármacos hipolipemiantes están realizados con criterios de inclusión que seleccionan poblaciones con un riesgo elevado de presentar un infarto y no tan alto de experimentar un ictus. Por ejemplo, el grupo control del estudio WOSCOPS tiene un riesgo de infarto estimado a los 10 años del 15,37% y de ictus del 3,16%. Evidentemente, el valor del número necesario de pacientes a tratar (NNT) será más alto si incluye el ictus y más bajo si sólo se calcula sobre el infarto de miocardio. Así, el NNT del WOSCOPS estimado a los 10 años para evitar un infarto es de 22; sin embargo, es de 315 para evitar un ictus. Pero cuando el riesgo de ictus es más elevado, como ocurre en el ASCOT-LLA (7,14% de riesgo de ictus estimado a los 10 años del grupo placebo), el resultado del NNT es más bajo (NNT de 31 para evitar un ictus en el estudio ASCOT-LLA). Además, el cálculo del NNT del estudio del *Therapeutics Letter* engloba ensayos de 5 años de duración, como el WOSCOPS y el AFCAPS-TEXCAPS, y otros con 3 años, caso del ASCOT-LLA o el PROSPER, sin tener en cuenta este aspecto para el cálculo del NNT. Así, no es lo mismo decir que el NNT del ASCOT-LLA para prevenir un infarto de miocardio es de 94 o de 158 para evitar un ictus, según los datos obtenidos a los 3 años de finalización del estudio, que efectuar una aproximación de los NNT a los 10 años e informar que serían de 31 para el infarto y 52 para el ictus. Esto sería más adecuado para poder comparar los NNT con otros estudios con fármacos hipolipemiantes u otras intervenciones sobre prevención cardiovascular. Además, esta revisión incluye el ensayo ALLHAT-LLT, que tiene un tratamiento cruzado con estatinas en el grupo control del 28,5%, que minimiza la reducción del colesterol entre el grupo intervención y el grupo control por debajo de lo obtenido por otras estatinas, circunstancia que posiblemente justifica la ausencia de efectos significativos sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Las estatinas no han demostrado originar una reducción significativa de la mortalidad total, aunque sí se detecta un descenso en el estudio WOSCOPS –recordemos que el riesgo relativo (RR) fue de 0,78 con un IC de 0,61-1,01– y el ASCOT-LLA –RR de 0,87 con un IC de 0,71-1,05–. De estos resultados se pueden pensar varias cosas; como hacen los autores del *Therapeutics Letter*, una opción es opinar que se debe a que las estatinas originan actualmente un episodio adverso grave y desconocido que «compensa» los efectos beneficiosos sobre la morbimortalidad cardiovascular, argumento un tanto improbable si pensamos que la primera estatina (lovastatina) se comercializó en 1987, y considerando el elevado número de ensayos clínicos publicados o pendientes de publicar con estatinas; o bien pensar que el riesgo cardiovascular de los ensayos de prevención primaria no ha sido lo suficientemente elevado como para obtener una disminución de la mortalidad total, circunstancia que ocurre en los estudios de prevención secundaria que obviamente tienen un riesgo más alto. Dudar, como hacen Miguel García et al, de «si realmente tenemos pruebas de que las estatinas sean eficaces para prevenir la enfermedad cardiovascular en pacientes que no tienen enfermedad cardiovascular» no se ajusta a la evidencia disponible, y sería más adecuado afirmar que el beneficio de las estatinas para la prevención de la enfermedad cardiovascular depende del riesgo cardiovascular.

¿A partir de qué riesgo estaría justificado el tratamiento con estatinas? Esta cuestión ya la hemos abordado en otros artículos publicados en la revista ATENCIÓN PRIMARIA^{1,2}, y que tienen en cuenta diversos aspectos como eficacia de los tratamientos, coste-efectividad o recursos del sistema sanitario. El acuerdo de las Sociedades Europeas en su segunda revisión fue indicar el umbral del 20% de riesgo coronario para tratar con fármacos hipolipemiantes, y este límite es el que recomienda el PAPPS.

¿Estarían indicadas en España las estatinas sólo en los casos en los que la tabla calibrada supera el 20% de riesgo coronario?, tal y como parecen recomendar Miguel García et al. Seguramente, el riesgo coronario calculado por la tabla calibrada es más válido que el obtenido por la tabla de Framingham clásica, pero sería un error sustituir automáticamente una tabla por otra y utilizar los crite-

rios de tratamiento de la segunda versión de las Sociedades Europeas con las tablas calibradas, tal como plantean los citados autores. Esto circunscribiría casi exclusivamente el tratamiento con estatinas a la prevención secundaria. El tratamiento con ellas en prevención primaria en España tendrá un beneficio inferior al efectuado en países anglosajones con más riesgo coronario, pero no es razonable pensar que este beneficio no se produce. Las estatinas deberían utilizarse en los pacientes españoles con riesgo cardiovascular más elevado y esta función discriminativa la efectúa correctamente la tabla clásica de Framingham, y también la tabla calibrada. Pero para utilizar la tabla calibrada deberían acordarse unos nuevos criterios de tratamiento teniendo en cuenta los diversos aspectos antes señalados para elegir este «límite», pero si se hace lo que pretenden Miguel García et al las consecuencias pueden ser graves e impredecibles.

A. Maiques Galán y F. Villar Álvarez

^aEspecialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro de Salud de Manises. Manises. Valencia. España. ^bEspecialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Departamento de Programas de Salud. Escuela Nacional de Salud. Escuela Nacional de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III, Madrid. España.

1. Maiques A. Valoración del riesgo cardiovascular ¿Qué tabla utilizar? *Aten Primaria* 2003;32:586-9.
2. Maiques A, Villar F, Llor C, Torcal J. El riesgo coronario en España y el tratamiento con fármacos hipolipemiantes. *Aten Primaria* 2003;32:420-2.
3. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
4. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Executive summary. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
5. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.
6. Villar Álvarez F, Maiques Galán A, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Ortega Sánchez-Pinilla R, Vilaseca Canals J, et al. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria* 2003;32(Supl 2):27-41.
7. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III, or ATP III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
8. Do statins have a role in primary prevention? [web page], 2003. Disponible en: Therapeutics Letter 48 www.ti.ubc.ca.
9. Shepherd J, Cobbe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
10. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998;279:1615-22.
11. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58.
12. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention for coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1-5.