

# MESA AMF

## Toda la vida se ha hecho así

### Moderador:

F. Miguel García

Médico de Familia. Técnico de Salud de la Gerencia de Atención Primaria  
Valladolid Oeste, Valladolid.

### Ponentes:

C. Coscollar Santaliestra

Médico de Familia. Centro de Salud Arrabal. Zaragoza.

F. Miguel García

Médico de Familia. Técnico de Salud de la Gerencia de Atención Primaria  
Valladolid Oeste, Valladolid.

E. Amado Guirado

Farmacéutica. Gerencia de Barcelona Ciutat. Barcelona.

L. Guix Font

Médico de Familia. EAP Gòtic. Barcelona.

### A vueltas con Pauling, la vitamina C y los catarros

C. Coscollar Santaliestra

La vitamina C y los resfriados parecen, a estas alturas, un tema del ámbito popular. Es un ejemplo, no único, de discrepancia entre *saber científico* y *saber popular*. Dicho en términos coloquiales, tomar abundantes naranjas y limones aceptamos que no es útil para estos menesteres, pero también entendemos que no puede perjudicar a nadie. Claudicar en este tema no vulnera ninguna convicción ni traiciona juramento alguno por venerable que éste sea. Para evitar dudas acerca de nuestra competencia profesional, diríramos que es una suerte de *cesión intencional* en aras de beneficios más enjundiosos.

Sin embargo, entenderá el lector que quien esto suscribe no se resigne a la fatalidad de dar el tema por zanjado. *"Es importante saber que una buena ingestión de vitamina C puede mejorar la salud general de forma que incremente el disfrute de la vida y puede ayudar a controlar las enfermedades del corazón, el cáncer y otras enfermedades, y ayuda a detener el proceso de envejecimiento"...* *"Con una ingestión adecuada de vitaminas y otros nutrientes y siguiendo otras prácticas saludables a partir de la mediana edad usted puede, según creo yo, extender su vida y años de bienestar de veinticinco a treinta años"*. Parece esta cita extraída de las páginas de salud de alguna de las múltiples revistas con pretensiones que tapizan los quioscos urbanos. Sin embargo son un extracto literal publicado en 1986<sup>1</sup> y que lleva la rúbrica de Linus Pauling, un ilustre científico con extraordinarias aportaciones a la química molecular (Nobel de Química en 1954) y comprometido con los temas de su tiempo (Nobel de la Paz en 1963 por su oposición a las explosiones nucleares en la atmósfera). Confío que esta cita sirva para recuperar el interés del lector por la vitamina C y sus bondades.

Debo reconocer que las contribuciones de Pauling a la medicina han sido frecuentemente puestas en entredicho y desde la medicina académica u oficial consideradas poco fundamentadas<sup>2-4</sup>. Pauling fue un científico y un hombre acostumbrado a la polémica. Sus posiciones científicas y su compromiso social le ocasionaron frecuentes descalificaciones *ad hominem*: fue desautorizado por intrusismo por el *staff* químico (era físico) y se le privó de derechos civiles como ciudadano norteamericano por su compromiso frente a los ingenios nucleares. La concesión del primer Nobel en Química zan-

jó la controversia con los químicos y propició la devolución del pasaporte americano. Se reparaba así una injustificable ignominia. No le privó, sin embargo, de ser calificado en 1963 su Nobel de la Paz en la revista Life como "un extraño insulto de Noruega". También tuvo que soportar el intento de descrédito por no ser doctor (en medicina, en este caso) y transitar como científico, fuera y lejos de su campo. Evitaremos caer en esa tentación y revisaremos la información disponible sobre el tema que nos ocupa, con el respetuoso recuerdo a una figura relevante en el campo científico y humano. La vitamina C se comporta en el organismo como un dador de electrones, es decir, es un agente reductor o antioxidante. Esta propiedad explica su actividad como cofactor de diversas reacciones de hidroxilación (colágeno), amidación (hormonas peptídicas), y biosíntesis de norepinefrina y metabolismo de la tirosina. Es interesante el hecho de que la mayor parte de los seres vivos mantienen la autonomía de sintetizar esta sustancia, no dependiendo de condiciones externas. Caprichos de la naturaleza han emparentado al hombre con otros primates no humanos, el cerdo de guinea, murciélagos indios comedores de frutas y pájaros del Nepal. Tan variopinta representación del mundo animal comparten su incapacidad para sintetizar el ácido ascórbico, deviniendo éste un nutriente esencial y transformando a especie tan singular como el hombre en un ser dependiente del exterior para cubrir sus necesidades. Elocuentes motivos de humildad. Pauling defendió con ahínco la importancia de la vitamina C y la necesidad de dosis elevadas que no son satisfechas con dietas habituales, ni tan siquiera con alimentos ricos en esa vitamina. Defendía así el suplemento en forma de "finos polvos o polvos cristalinos guardados en una botella marrón o blanca opaca"<sup>1</sup>. Reconocía ingestas de 18 g al día, cuando la ingesta recomendada<sup>3,4</sup> está entre 40-70 mg/día (más de 400 veces superior!). Siendo consecuentes con las opiniones de Pauling, resulta difícil entender cómo se perdió esta capacidad de síntesis, porque se cedió esta autonomía a factores exógenos, siendo un elemento según sus propias convicciones con tanto impacto para la calidad y cantidad de vida. Pauling interpreta esta situación, convencido evolucionista, considerando que hace unos 25 millones de años un antepasado común de los primates sufrió una mutación que le impidió sintetizar vitamina C. Su abastecimiento estaba asegurado por las elevadas cantidades aportadas en los alimentos disponibles en el medio en el que vivía. Liberarse de esta carga metabólica ofreció una ventaja evolutiva a los recientes mutantes que les permitió prevalecer sobre el resto. Sin embargo, y sigo citando a Pauling, a diferencia de otros nutrientes esenciales, en el caso de la vitamina C existe una enorme discrepancia entre la dosis mínima (10 mg/día) para evitar enfermedad (escorbuto) y la dosis óptima para asegurar lo que él describe como un perfecto estado de salud. Puede interpretarse que durante estos millones de años los hábitos alimenticios del hombre han ido cambiando, consecuencia de un entorno cambiante, y el cambio genético que supuso una ventaja evolutiva también les expuso a un cierto riesgo. El resultado final es que el hombre, y ese pequeño grupo de seres vivos, según sus propias palabras, pueden beneficiarse de una considerable mejora de salud con la única condición de incrementar la ingesta de vitamina C a una dosis que todavía no está bien definida. Sería ésta una peculiaridad de la vitamina C, a diferencia de otros nutrientes esenciales, cuya dosis mínima y óptima tienen magnitud parecida.

El planteamiento es sugerente y hasta seductor. Pauling lo argumenta de modo, en general, suficiente y haciendo uso de datos ya publicados en 1986. Acerca de la justificación de base evolucionista con la que explica la ventaja de perder la competencia de sintetizar vitamina C, no puede decirse que vaya más allá de una conjectura razonable. Sin embargo, en los tiempos en los que ha llegado a plantearse, como nuevo, el paradigma de la medicina basada en la evidencia, lo hasta aquí expresado tiene el valor de la opinión de un experto. ¿Qué ha pasado cuando se ha confrontado lo argumentado por Pauling, en este caso acerca de la prevención de resfriados, con la evidencia disponible? Por un lado se le ha reprochado un defecto previo: en su argumentación solo menciona una parte de los da-

tos publicados en el año 1986. En términos de MBE no llevó a cabo una revisión sistemática o ésta fue defectuosa<sup>2</sup>. Cuando los datos fueron considerados globalmente, tras llevar a cabo una exhaustiva búsqueda sistemática y se evaluaron sus resultados en función de la calidad metodológica de los estudios publicados (revisión Cochrane)<sup>5</sup> las conclusiones más importantes fueron: los resultados de los estudios publicados no han sido uniformes y la metodología y calidad variadas, su uso profiláctico solo fue eficaz para disminuir la incidencia en personas sometidas a condiciones extremas (corredores de maratón, tropas en operaciones subárticas, estudiantes escuela de ski en los Alpes), para la duración de la enfermedad mostró un beneficio entorno al 10% (clínicamente poco relevante), disminuyó entre horas y un día el tiempo sin asistir al trabajo o a la escuela, y su efecto terapéutico una vez iniciado el proceso sobre la duración y la gravedad se mostró nulo. Las dosis utilizadas se mostraron seguras al no observarse diferencias en la incidencia de efectos secundarios entre el grupo de intervención y el grupo placebo.

Estas conclusiones también han sido cuestionadas por no haber sido tenida en cuenta la farmacocinética de la vitamina C, que ahora sabemos exige dosis mucho más altas que las utilizadas en los estudios publicados para obtener picos plasmáticos elevados y sostenidos y, así, los beneficios prometidos<sup>6-8</sup>. Los autores Cochrane no niegan esta posibilidad, pero se refieren a ella como una conjectura que justifica la oportunidad de ensayos clínicos que “esperan con expectación” para poder ser contrastados e incorporados a la revisión<sup>9</sup>.

Pauling falleció de las complicaciones de un cáncer de próstata. De convicciones inquebrantables afirmó que la vitamina C retrasó el inicio de su cáncer 20 años. Tenía 93 años, lo cual no le da la razón, pero tampoco se la quita.

## Bibliografía

1. Pauling L. How to Live Longer and Feel Better. New York. WH Freeman; 1986.
2. Knipschild P. Systematic reviews. Some examples. BMJ. 1994;309:719-21.
3. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2nd edition. World Health Organization; 2004.
4. Foods Standards Agency. Safe upper levels for vitamins and minerals: report of the expert group on vitamins and minerals. 2003. London: Foods Standards Agency.
5. Douglas RM, Hemilä H, Chalker EB, Treacy B. Vitamina C para la prevención y el tratamiento del resfriado común (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>
6. Padayatty SJ, Sun H, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. Ann Intern Med. 2004;140:533-7.
7. Sardi W. Narrow scope of vitamin C review. PLoS Med 2005;2:e308.
8. Hickley S, Roberts H. Misleading information on the properties of vitamin C. PLoS Med. 2005;2:e308.
9. Hemilä H, Douglas RM. Author's reply. PLoS Med. 2005;2:e309.

## De verdad, ¿hay que utilizar tablas de riesgo cardiovascular?

F. Miguel García

El único uso no polémico de las tablas de riesgo cardiovascular, y quizás el más relevante y menos explotado, es el didáctico-persuasivo en fumadores. El resto (herramienta de decisión terapéutica, básicamente para la indicación de estatinas y de antiagregación en personas sanas), es motivo de discordia científica.

La primera fricción aparece ya en la cuestión primera acerca de la justificación, aunque sea en función de los estándares de la medicina contemporánea, de su utilización en la práctica clínica. A este respecto poco se sabe a ciencia cierta, pues sólo se ha medido si el uso de tablas mejora parámetros como tensión arterial o colesterol, o la proporción y número de tratamientos farmacológicos, comparado con el no uso de tablas<sup>1</sup>. Hay quien va más allá y ve en la proliferación de “reglas de decisión” procedentes de ecuaciones de predicción, sin que se haya comprobado previamente su impacto, positivo o negativo, otro más de los usos y costumbres de nuestra triste escena<sup>2</sup>.

En el caso de las tablas de riesgo se da una dificultad adicional, y es su limitación intrínseca incluso como herramienta incluso predictiva, pues el hecho de que su materia sean los factores de riesgo cardiovascular, cuya distribución en la población que sufrirá episodios CV y en la que no los

sufrirá, tiene una amplia zona de solapamiento, impide obtener sensibilidad y, fundamentalmente, especificidad, adecuadas<sup>3</sup>.

El problema se complica cuando, además, existen varias ofertas en el mercado de tablas. Desde, al menos, 1984 (estudio Seven Countries) se sabe que las ecuaciones de riesgo construidas a partir de poblaciones de alto riesgo (como EE.UU.) aplicadas en países de bajo riesgo (como España), sobreestiman dicho riesgo. A pesar de ello, las tablas de Framingham, publicadas en 1991, que multiplican el riesgo real de España por tres, han sido el canon mundial... hasta que llegó SCORE.

Basta la mera observación de la distribución de los códigos de colores en las tablas para deducir que SCORE estimará un riesgo parecido a Framingham. Y efectivamente los ya numerosos estudios de campo han ido demostrando que SCORE, utilizada en diversas poblaciones españolas, arroja un riesgo, en general, ligeramente inferior (a veces igual, a veces superior) a Framingham, similar cuando se proyecta, y claramente superior cuando se aplica más allá de los 65 años (incluso antes) para las que están construidas<sup>4</sup>.

Es decir, SCORE sobreestima el riesgo en población española.

¿Por qué entonces los consensos españoles del ramo que más han de hacerse respetar (en atención primaria PAPPS y Conferencia de Promoción y Prevención de la Salud) insisten en recomendar SCORE, e incluso existen guías incluidas en el catálogo del Sistema Nacional de Salud<sup>5</sup>, que, en el colmo del desatino, aconsejan SCORE no sólo como herramienta de decisión terapéutica, sino también como instrumento de control terapéutico? Pues habrá que seguir<sup>6</sup> preguntándose a ellos, porque la razón que han ofrecido reiteradamente (que se trata de un *consenso consensuado* en el CEIPC –Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular–) ha caducado. El CEIPC simplemente tradujo la guía europea de 2003 y “por lo tanto” recomendó SCORE a la espera de estudios adicionales, entonces en ejecución, acerca de la validación de una calibración de Framingham para la población española (tablas de REGICOR).

Efectivamente, el estudio VERIFICA ha demostrado en una cohorte española aleatoria, la validez de las tablas de REGICOR para estimar el riesgo cardiovascular<sup>7</sup>. No es que esta validación resuelva todos las reservas expuestas sobre la utilización de tablas, pero al menos, si se mantiene el corte para “alto riesgo” en el original 20% o en el, parece, más oportuno 15% (no más bajo), es un instrumento que no condiciona irremediablemente la decisión clínica, como sí hacen SCORE y Framingham, que, al clasificar como de “alto riesgo” a un importante grupo de población de forma inadecuada, obliga a recomendar la prescripción automática e irreflexiva de fármacos preventivos a personas que no se van a beneficiar de ellos. La clasificación de riesgo de REGICOR, sin embargo, se adapta a las evidencias actualmente disponibles acerca de la eficacia de las intervenciones preventivas con estatinas<sup>8</sup> o con antiagregación en personas sanas (indicadas fundamentalmente en varones de cierta edad, fumadores, diabéticos e hipertensos) y permiten un amplio margen de decisión clínica individualizada, sopesada, informada y pactada, tal como ha de hacerse en intervenciones preventivas de bajo impacto individual, esto es, con NNT (número que es necesario tratar para evitar un acontecimiento adicional) altos, allí donde hace falta: en toda la amplia zona de riesgo moderado.

## Bibliografía

1. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. Heart. 2006;92:1752-9.
2. Reilly BM, Evans AT. Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions. Ann Intern Med. 2006;144:201-9.
3. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. N Engl J Med. 2006;355:2615-7.
4. Miguel F, Maderuelo JA, García A. Riesgo cardiovascular: concepto, estimación, usos y limitaciones. AMF. 2008;4. [En prensa].
5. Valoración y tratamiento del riesgo cardiovascular. Junta de Castilla y León. Gerencia Regional de Salud. Valladolid, 2008. [www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_418.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_418.pdf)
6. Miguel F, García A, Montero MJ, Merino A, Sanz R, Maderuelo JA. PAPPS cardiovascular 2005: un análisis crítico. Aten Primaria. 2007;39:201-6.
7. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. J Epidemiol Community Health. 2007;61:40-7.
8. Miguel F, García A, Montero MJ. Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo. Aten Primaria. 2005;36:31-8.

## Efecto placebo: ¿arma terapéutica o camelo?

E. Amado Guirado

### Introducción

Probablemente son muy pocos los médicos que alguna vez en una consulta no han utilizado un fármaco considerando que estaban dando un placebo. Con el término de efecto placebo nos referimos a las respuestas observadas en pacientes que reciben una sustancia similar al medicamento activo (placebo), aunque no se espera que éste tenga ninguna actividad farmacológica, ni actividad específica sobre la enfermedad<sup>1</sup>.

### El debate sobre la evidencia del efecto placebo

Aunque la historia del efecto placebo se puede rastrear ya en los inicios de la práctica médica, fue el artículo publicado en 1955, por Beecher sobre el ‘poderoso’ efecto placebo, el que se suele mencionar como el inicio de su estudio científico. Este artículo se basó en una revisión de 15 estudios clínicos, y concluyó que el 35% de los pacientes mejoraban su sintomatología tras recibir un placebo<sup>2</sup>. Sin embargo, una revisión publicada en 1997 de los estudios originales no observó efecto placebo significativo en ninguno de los estudios analizados y sostuvo que los resultados observados podían ser atribuidos a factores como la historia natural de la enfermedad, la regresión a la media, tratamientos adicionales, sesgos del paciente y del observador, entre otros<sup>3</sup>. Más recientemente, un metaanálisis de 114 ensayos clínicos aleatorios que comparaban pacientes con placebo y pacientes sin tratamiento<sup>4</sup>, y que posteriormente fue ampliado a 156 ensayos<sup>5</sup>, mostraba la ausencia de efecto placebo en los ensayos con variable de medida de resultados cualitativa o continua con datos objetivos. Únicamente se observó un efecto placebo en los ensayos con variables de resultado continua subjetiva y en los que evaluaban el tratamiento del dolor medido en escala analógica-visual. Un hallazgo relevante era que el efecto observado disminuía cuando el tamaño de la muestra aumentaba. La conclusión de los autores era que el efecto placebo no era ‘poderoso’, sino que la evidencia de su presencia era modesta, en el mejor de los casos, y centrada en variables subjetivas y en el tratamiento del dolor. Posteriormente, algunos autores procedentes del ámbito de la psicología han cuestionado estos resultados reanalizando los estudios incluidos en el primer metaanálisis<sup>4</sup>, que han reducido de 130 a 11 mediante consideraciones metodológicas y segmentando las patologías evaluadas. Con estas modificaciones tan relevantes, los resultados obtenidos mejoran algo la magnitud del efecto placebo en variables continuas, lo que les lleva a afirmar que el efecto observado es robusto<sup>6</sup>. Sin embargo, el grado de manipulación de los criterios de inclusión de los estudios en el metaanálisis es tan notable que se deben cuestionar sus conclusiones.

### ¿Existe el efecto placebo?

Por tanto, el efecto placebo existe aunque su presencia es más limitada de lo que se consideraba en las décadas precedentes, y centrada en variables subjetivas vinculadas a la percepción declarada por el propio individuo sobre su estado de salud y al área de la terapia del dolor.

### ¿La regresión a la media puede explicar el efecto placebo?

Una de las explicaciones propuestas para explicar la presencia del efecto placebo encontrado en diferentes estudios y en la experiencia de muchos clínicos es el fenómeno estadístico de la “regresión a la media”, que puede ser de magnitud suficiente para explicar una parte importante del denominado efecto placebo<sup>7</sup>. Este fenómeno fue descrito por primera vez por Galton en 1886 cuando observó que los hijos de padres altos eran, *de media*, más bajos que sus progenitores y los hijos de padres bajos, eran *de media* más altos que estos. Este fenómeno se produce cuando se efectúan medidas repetidas en el mismo paciente y se debe a que toda variable tiene dos componentes: su valor “verdadero” y el error aleatorio. Cuando el error aleatorio de la medición es mayor, más probabilidad de presencia de “regresión a la media” (RAM)<sup>8</sup>. Un ejemplo es la medida de la presión arterial, cuando la persona tiene una presión arterial en su valor promedio, la variación de diferentes medidas es menor, mientras que personas con valores elevados, la presencia de RAM, mostrará que, *de media*, su presión arterial bajará en la siguiente medida. Este cambio en la dirección deseada por el clínico o el investigador puede explicar una parte importante del efecto placebo observado. La manera de reducir o limitar la RAM es el ensayo clínico aleatorio. Los dos grupos, intervención y control (con pla-

cebo), se verán igualmente afectados por RAM y la diferencia del cambio medio observado en el grupo intervención respecto del control es la estimación del efecto terapéutico ajustado por RAM.

### La relación clínica médico-paciente como efecto placebo

Ahora bien, la situación cambia cuando nos encontramos en una relación clínica. La misma interacción profesional-paciente puede ser un efecto placebo y, de hecho, se puede considerar que debe ser utilizado en la práctica clínica<sup>9</sup>. En este sentido, puede ser difícil distinguir el efecto placebo del fármaco del causado por la interacción clínica en sí misma.

### Conclusión

El efecto placebo se puede observar en distintas situaciones clínicas aunque una evaluación rigurosa ha demostrado que su impacto es limitado y puede ser explicado en una parte significativa por el fenómeno de la regresión a la media o la propia historia natural de la enfermedad. Se debe recordar que el mejor efecto placebo observado durante muchos años se ha debido a la propia relación asistencial que debe basarse en la mutua confianza, lo que puede excluir el uso de placebos.

### Bibliografía

- Shapiro AK, Shapiro E. The powerful placebo: from ancient priest to modern physician. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1997.
- Beecher HK. The powerful placebo. JAMA. 1955;159:1602-6.
- Kiene GS, Kiene H. The powerful placebo effect: Fact or fiction. J Clin Epidemiol. 1997;50:1311-8.
- Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. NEJM. 2001;344:1594-602.
- Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? Update of a systematic review with 52 new randomized clinical trials comparing placebo with no treatment. J Intern Med. 2004;256:91-100.
- Wampold BE, Minami T, Tierney SC, Baskin TC, Bhati KS. The placebo effect is powerful: estimating placebo effects in medicine and psychotherapy from randomized clinical trials. J Clin Psychol. 2005; 61:835-54.
- McDonald CJ, Mazzuca SA. How much of the placebo effect is really a statistical regression to the mean? Stat Med. 1983;2:417-27.
- Barnett AG, van der Pols JC, Dobson AJ. Regression to the mean: what is and how to deal with it. Int J Epidemiol. 2005; 34:215-20.
- Feinstein AR. Post-therapeutic response and ‘therapeutic style’: reformulating the ‘placebo effect’. J Clin Epidemiol. 2002; 55:427-9.