



Las cifras mágicas en la prevención farmacológica de la enfermedad cardiovascular y de fracturas. Una valoración crítica

resumen ■ **Objetivo:** Revisar el fundamento que sustenta las intervenciones farmacológicas preventivas más frecuentes dirigidas a personas sanas (área cardiovascular y osteoporosis). **Material y métodos:** Se han revisado los ensayos originales, metanálisis y principales guías clínicas y consensos relacionados con los temas abordados. La selección de los ensayos se ha realizado a partir de los metanálisis y las guías clínicas, y mediante el seguimiento sistemático de los sumarios de las publicaciones más relevantes. **Resultados:** No se encuentran evidencias que sustenten el tratamiento preventivo de la prehipertensión, prediabetes ni de la osteopenia. Tampoco para tratar indiscriminadamente con estatinas a todo diabético o hipertenso sin enfermedad cardiovascular. De hecho, no existe fundamento para considerar la diabetes como un "equivalente de riesgo coronario". El tamaño del efecto global de las estatinas es del 1,6% (RAR, reducción absoluta del riesgo) en 4-5 años en la incidencia de acontecimientos coronarios. No se dispone de evidencias para el uso de estatinas en mujeres sanas, ni en mayores de 70 años sin enfermedad cardiovascular. La aspirina logra reducir infartos en varones en un 0,8% en 5-6 años e ictus en mujeres en un 0,2% en 10 años, con un incremento de la incidencia de hemorragia digestiva severa del 0,3% y cerebral del 0,1%. En los ensayos en diabéticos la aspirina no ha resultado eficaz. Las evidencias sobre la prevención de fracturas son de mala calidad. En prevención primaria los fármacos antifractura reducen la incidencia de fracturas vertebrales, pero no, de forma clara y consistente, las fracturas de cadera o no vertebrales; no existen datos en mujeres menores de 65 años. Las evidencias no apoyan que se reduzca la presión arterial en los diabéticos debajo de 130/80 mm Hg, y el objetivo general 140/90 mmHg es más una "recomendación prudente" que una cifra sólidamente avalada. En prevención primaria no existen datos que permitan justificar el logro de cifras de c-LDL inferiores a 130 ó a 115 mg/dl. Existen evidencias de que reducir la HbA1c de debajo de 6-6,5% frente al 7-8% se asocia a mayor mortalidad. El uso de tablas de riesgo para decidir tratamientos no ha demostrado su impacto clíni-

FÉLIX MIGUEL GARCÍA
MARÍA JOSÉ MONTERO ALONSO
Gerencia de Atención Primaria Valladolid Oeste. Valladolid

ALEJANDRO MERINO SENOVILLA
Centro de Salud La Victoria. Valladolid

RUPERTO SANZ CANTALAPIEDRA
Centro de Salud Casa del Barco. Valladolid

JOSÉ ÁNGEL MADERUELO FERNÁNDEZ
Gerencia de Atención Primaria de Salamanca

co. SCORE no ha sido validada en población española; no debería utilizarse por encima de los 65 años, pues no tiene capacidad de discriminar riesgo. En España la tabla REGICOR, que puede utilizarse hasta los 75 años, ha sido validada en población española. **Conclusiones:** Una de las vías principales, por inadvertida, de la medicalización contemporánea, es la intervención farmacológica en personas sanas con pretensión preventiva. La utilización de criterios para el inicio del tratamiento basados en un concepto poco nítido y problemático de "alto riesgo" y la insistencia en conseguir objetivos terapéuticos cada vez más bajos, son nuevos procedimientos operativos para la medicalización potencial de amplios grupos de población, sin que exista fundamento científico sólido que lo sustente. El médico de hoy debe ser consciente de esta problemática y guiarse por la prudencia clínica.

Introducción

En el amplio campo de las intervenciones preventivas destacan, por su importancia en la actividad cotidiana de los profesionales de atención primaria, aquellas que se realizan con fármacos. Si se exceptúan las vacunas, los anovulatorios orales y el ácido fólico, el grueso de las intervenciones farmacológicas preventivas en personas sanas están dirigidas a intentar evitar la aparición de enfermedad cardiovascular con antihipertensivos, estatinas, hipoglucemiantes o antiagregantes y, en mujeres, a prevenir la aparición de fracturas ligadas a la osteoporosis posmenopáusica¹.

Como es sabido, aunque hay grandes áreas de consenso sobre el modo de llevar a cabo estas intervenciones, también es notoria la existencia de controversia y debate científico en torno a criterios concretos de actuación, detectable en la diversidad de recomendaciones que pueden rastreadarse en los numerosos consensos y guías de práctica clínica existentes. De hecho, no es tarea sencilla dilucidar la justificación que fundamenta cada intervención farmacológica preventiva. De un lado se encuentra una verdadera madeja de evidencias (los ensayos clínicos y sus metanálisis) y de interpretaciones de evidencias (revisiones, guías de práctica clínica, consensos) todo ello de laborioso desbroce. Por otro lado, con mucha frecuencia existen lagunas de evidencia sobre cuestiones clave para la práctica clínica.

El objetivo de este texto es ofrecer al clínico un panorama general en torno a la justificación de un conjunto de intervenciones farmacológicas preventivas en personas sanas relacionadas con el riesgo cardiovascular y la osteoporosis. Estas intervenciones se han desglosado y clasificado desde el punto de vista de las tres grandes decisiones que el clínico ha de tomar al respecto: ¿qué he de tratar? ¿cuándo he de tratar? y ¿hasta dónde he de intervenir?, esto es, la pregunta acerca de la definición de enfermedad o de factor de riesgo, los criterios de intervención y los objetivos terapéuticos, tal como se esquematiza en la tabla 1.

La perspectiva que se ha elegido para abordar una materia tan extensa ha sido la de primar la

agilidad y la síntesis frente al pormenor y el análisis exhaustivo de las evidencias. De modo que aquí, sin renunciar a la exactitud, se han seleccionado los hechos de evidencia más relevantes en cada caso y se remite al lector interesado a revisiones más amplias, muchas de ellas propias. Se han revisado los ensayos originales, metanálisis y principales guías clínicas y consensos relacionados con: prevención de diabetes, hipertensión arterial y osteoporosis, eficacia de estatinas, aspirina y fármacos anti-fractura en prevención primaria, y objetivos terapéuticos en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA), diabetes e hipercolesterolemia. También se ha revisado la literatura relacionada con las tablas de riesgo en España y del riesgo cardiovascular asociado a la diabetes. La selección de los ensayos se ha realizado a partir de las guías y metanálisis, y mediante el seguimiento sistemático de los sumarios de las publicaciones más relevantes. Cuando ocasionalmente la situación lo requiriera, se han realizado búsquedas sistemáticas en *PubMed*.

Prevención cardiovascular Definición de factor de riesgo y clasificación del riesgo

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para tratar con fármacos la pre-diabetes?

El término “prediabetes” comprende dos situaciones que se asocian con mayor riesgo de diabetes y de enfermedad cardiovascular: la glucemia basal alterada (100-125 mg/dl) y la intolerancia a la glucosa (glucemia de 140 a 199 mg/dl tras test de sobrecarga oral).

La modificación de los estilos de vida ha demostrado reducir la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Además, se dispone de estudios que muestran la superioridad o igualdad de la modificación del estilo de vida frente a metformina².

En el estudio XENDOS, placebo (dieta) frente a orlistat (más dieta)³, la incidencia de DM2 se redujo un 0,32% (0,73 frente a 1,05%). La rosiglitazona⁴ redujo la incidencia de DM2 un 14.4% frente a placebo y, a la vez, aumentó 7 veces la incidencia de

Tabla 1. Clasificación de las intervenciones preventivas analizadas en función de los tres procedimientos operativos de medicalización de la prevención.**PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR****Definición de enfermedad o de factor de riesgo. ¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para...**

- ...tratar con fármacos la pre-diabetes?
- ...tratar con fármacos la presión arterial normal alta?
- ...decidir intervenciones en función de la estimación del riesgo cardiovascular con tablas?
- ...utilizar las tablas de SCORE en lugar de las tablas REGICOR?
- ...considerar la diabetes como un equivalente de riesgo coronario?

Criterios de intervención. ¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para...

- ...utilizar estatinas en: población general, mujeres, ancianos, hipertensos y diabéticos sin ECV?
- ...antiagregar en personas sanas de alto riesgo cardiovascular o en diabéticos?

Objetivos terapéuticos. ¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para...

- ...situar la PA debajo de 140/90 mm Hg en población general?
- ...situar la PA debajo de 130/80 mm Hg en diabéticos?
- ...situar el c-LDL debajo de 130 mg/dl en prevención primaria?
- ...situar el c-LDL debajo de 100 mg/dl e incluso 70-80 mg/dl en prevención secundaria?
- ...situar la HbA1c debajo del 7%?

PREVENCIÓN DE FRACTURAS**Definición de enfermedad o de factor de riesgo. ¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para...**

- ...utilizar la DMO como criterio diagnóstico de osteoporosis?
- ...estratificar el riesgo de fractura con escalas de riesgo?
- ...tratar con fármacos la osteopenia o prevenir la osteoporosis?

Criterios de intervención. ¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para...

- ...prevenir fracturas con fármacos, en menores de 65 años y en mujeres sin fractura previa?

Objetivos terapéuticos. ¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para...

- ...el seguimiento y duración del tratamiento con fármacos anti-fractura?

insuficiencia cardiaca (0,4% en RAR), un 1,9% los edemas periféricos y se asoció con un incremento medio de peso de 2,2 Kg.

Por todo ello, no está justificado el tratamiento farmacológico sistemático de la prediabetes. La *American Diabetes Association (ADA)*⁵ indica que se puede considerarse administrar metformina en casos muy particulares y la guía europea de diabetes⁶ lo deja en un indefinido “si es necesario”.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para tratar con fármacos la presión arterial normal-alta?

Existe un ensayo clínico (TROPHY⁷) que ha evaluado si el candesartán reduce la aparición de HTA en personas con presión arterial (PA) normal alta

(130-139/85-90 mmHg). Mientras se está tomando el fármaco (2 años) la incidencia de HTA se reduce un 26,6% (reducción absoluta del riesgo, RAR). Dos años después de dejar de tomar el fármaco permanece una reducción del 10%. Sin embargo, tanto la definición de HTA utilizada como otros aspectos metodológicos, no permiten tomar este ensayo como sustento para tratar con fármacos a personas con PA normal alta⁸.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para utilizar tablas de predicción de riesgo CV como instrumentos de decisión terapéutica?

Las tablas de riesgo no se han sometido a estudios que midan su impacto al ser utilizadas como criterios de decisión de inicio de tratamiento⁹, y

eso es ya una limitación per se. Además, son instrumentos con un valor predictivo positivo, sensibilidad y especificidad bajos (en torno al 10 %, 20-40% y 70-90%, respectivamente)¹⁰. Adicionalmente, no se ha demostrado que su utilización mejore la morbimortalidad y ni siquiera el control de los FRCV¹¹.

Por tanto, dadas estas limitaciones, no parece que las tablas de riesgo puedan utilizarse como una herramienta de decisión definitiva ni automática para la prescripción de fármacos (fundamentalmente estatinas y AAS) sino, en cualquier caso, como un elemento más que ayude a formar el juicio clínico¹². Una utilización potencial de las tablas es la didáctico-persuasiva para dejar de fumar.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para utilizar SCORE en lugar de REGICOR?

Las distintas tablas de riesgo existentes clasifican a las personas de distinta manera. Desde los años 80 se sabe que las tablas de riesgo construidas en poblaciones de alto riesgo sobrestiman el riesgo al aplicarlas en poblaciones de bajo riesgo. Así ocurrió con las tablas de Framingham en España y en otros países. Las tablas de riesgo SCORE¹³ están construidas a partir de cohortes europeas; las denominadas tablas para “países de bajo riesgo” están basadas fundamentalmente en las cohortes de Bélgica e Italia que tienen un riesgo un 30% superior a España¹⁴ (la participación española se reduce al 6%). Estas tablas calculan un riesgo incluso superior a Framingham en personas mayores de 60-65 años, y menor que Framingham, pero probablemente superior al riesgo real en menores de 60 años¹⁴⁻⁶. REGICOR¹⁷, una calibración de la tabla de Framingham original, se ha sometido con éxito a un proceso de validación (precisión y fiabilidad) en población española, en el contexto de las limitaciones que presentan todas las tablas de riesgo¹⁸⁻⁹.

A pesar de estos datos, los principales consensos preventivos españoles PAPPS²⁰ (Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud) y CEIPC²¹ (Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular), que adapta la guía europea de prevención CV²², recomiendan utilizar SCORE sin ni siquiera señalar que no deben utilizarse por encima de los 65 años, su límite superior. La tabla de SCORE clasifica al grupo poblacional de 65 años, con la excepción de mujeres no fumadoras, con un riesgo igual o superior al 5%, con independencia del valor de sus factores de riesgo.

Esta circunstancia anula por sí misma la capacidad de discriminar diversos grupos de riesgo, que es el fin para el que se utilizan las tablas de riesgo. Una manera de paliar este serio problema técnico es elevar el dintel de riesgo para iniciar tratamiento farmacológico en el anciano al 10% en lugar del habitual 5%. La guía europea de prevención CV²² ha adoptado esta medida, aunque hay que buscar tal recomendación en una tabla, pero el CEIPC insólitamente la ha eliminado al adaptarla.

Por su parte, el PAPPS recomienda explícitamente calcular el riesgo en mayores de 65 años como si tuvieran 65 años, sin más matices. La consecuencia clínica inmediata de estas decisiones es la clasificación como “alto riesgo” de un amplio grupo de población, con el único criterio de la edad, pudiendo condicionar intervenciones no justificadas e innecesarias. Baste recordar que el grupo de mayores de 65 años es muy numeroso en la consulta habitual y, en sentido estricto, no cabe aplicar SCORE por encima de este límite.

Una tabla como REGICOR, sin embargo, permite clasificar como “riesgo moderado” a un importante grupo poblacional, y con ello, facilita la introducción del juicio clínico individualizado en la decisión de tratar, utilizando otros criterios adicionales o modificadores del riesgo^{12,16}.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para considerar que la diabetes es un “equivalente de riesgo” coronario?

Los diabéticos tienen más riesgo coronario que los no diabéticos, pero los que han sufrido un infarto tienen más riesgo que los diabéticos, del orden de 1,8 a 2,9 veces más de infarto mortal y 3 veces no mortal, como han mostrado los estudios mejor diseñados²³⁻⁴. El equívoco procedió de un estudio sesgado de Haffner que Grundy utilizó en 2001 en el consenso norteamericano NCEP-ATP III²⁵ como argumento para considerar a todo diabético como un enfermo coronario a efectos de intervenciones terapéuticas preventivas. El resto de estudios que apoyarían los resultados de Haffner se han realizado con cohortes sesgadas²³⁻⁴.

Por tanto, no parece que exista justificación evidencial para intervenir sobre todo diabético con los mismos criterios que se utilizan para hacerlo en pacientes coronarios. De hecho, el estudio más consistente y último, muestra una gradación del riesgo en los diabéticos en función de la coexistencia en ellos de otros FRCV adicionales²⁶ de modo que, entre los diabéticos, existe también una amplia variedad de situaciones clínicas.

Crterios de intervencin con fármacos

¿Se dispone de justificacin basada en la evidencia para prevenir la enfermedad cardiovascular con estatinas en personas sanas?

De los 8 grandes ensayos clnicos realizados con estatinas en prevencin primaria se desprende que éstas no reducen la mortalidad coronaria ni total. Se trata de los ensayos WOSCOP, AFCAPS, MEGA, los realizados en poblacin hipertensa ASCOT y ALLHAT, en poblacin diabética y mayoritariamente hipertensa (CARDS y ASPEN) y en mayores de 70 años (PROSPER, subgrupo en prevencin primaria). El ensayo más reciente (JUPITER), que encuentra reduccin en la mortalidad total (RAR 0,6%), es un ensayo atípico realizado en personas con proteína C elevada y c-LDL < 130 mg/dl²⁷. Los metanálisis que incluyen estos ensayos (Brugst²⁸ y Thavendiranathan²⁹) confirman que las estatinas no reducen mortalidad, aunque Brugst encuentra una reduccin de la mortalidad total (RAR 0,6%) porque incluye el estudio JUPITER y los resultados de la extensin observacional del ASCOT. Por último, el metanálisis de Mills³⁰ incluye 20 ensayos en prevencin primaria, pero la mayoría son pequeños, poco homogéneos y presentan problemas metodológicos.

Los acontecimientos coronarios se reducen en prevencin primaria de un 1,4%²⁸ o un 1,66%²⁹, y los ictus un 0,3%²⁸ o un 0,4%²⁹. Los NNT correspondientes son 60-63 y 268-313 personas a tratar para evitar un episodio adicional en 5 años²⁷. Estos efectos se han demostrado en poblaciones con riesgo cardiovascular 3 veces superior a la española (Estados Unidos, Reino Unido y países nórdicos) y básicamente en varones con otros FRCV. En poblacin japonesa, caracterizada por su bajo riesgo (estudio MEGA³¹) el efecto es la mitad: los episodios coronarios se redujeron un 0,84% (NNT = 129 a 5 años) y los cardiovasculares un 1,1% (NNT = 91).

Por tanto, dada la escasa eficacia en términos absolutos de las estatinas en esta indicacin, habría que seleccionar cuidadosamente a los pacientes que pudieran obtener algún beneficio.

¿Se dispone de justificacin basada en la evidencia para utilizar estatinas en mujeres sin enfermedad cardiovascular?

A diferencia de los ensayos con, por ejemplo, antihipertensivos, los realizados con estatinas apenas han reclutado mujeres, salvo excepciones (estu-

Las evidencias actuales no apoyan la creciente medicalizacin de la vida

dios ALLHAT, MEGA y PROSPER al 50%). En ningún estudio se encontró efecto en los subgrupos de mujeres, hecho que confirma un metanálisis que sí halla efecto en mujeres en prevencin secundaria^{24,32}. Es llamativo que el estudio MEGA³¹ (Japn, bajo riesgo) el efecto global sobre la morbimortalidad se deba al minoritario subgrupo de varones (31% de 7.832 participantes) y no aparezca en el gran grupo de mujeres. Por tanto, las evidencias no apoyan el uso de estatinas en mujeres sanas.

¿Se dispone de justificacin basada en la evidencia para utilizar estatinas en mayores de 70 años sin enfermedad cardiovascular?

Se dispone de un estudio específico con estatinas en poblacin mayor de 70 años, PROSPER³³. En él, las estatinas tuvieron efecto en prevencin secundaria pero no en prevencin primaria. Adicionalmente aparecieron más cánceres en el grupo tratado con estatina (RAR 1,6% y RRR 20%). En el resto de estudios (datos de subgrupo) los resultados son negativos o no se proporcionan²⁴. Por tanto, las evidencias no sustentan la utilizacin de estatinas en mayores de 70 años sanos.

¿Se dispone de justificacin basada en la evidencia para utilizar estatinas en todos los hipertensos sin enfermedad cardiovascular?

Se dispone de dos ensayos realizados en poblacin hipertensa en prevencin primaria: ALLHAT³⁴ y ASCOT³⁵. El estudio ALLHAT obtuvo resultados negativos, mientras que el ASCOT positivos (RAR de episodios coronarios del 1,6%). Los hipertensos del ASCOT tenían, además de la HTA, una media de 3,7 FRCV y la PA mal controlada (PA media de 179/102). En el resto de los ensayos los resultados de los subgrupos de hipertensos fueron negativos²⁴. Por tanto, no parece estar justificado el tratamiento con estatinas a todo hipertenso sin más consideraciones.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para utilizar estatinas en todo diabético tipo 2 sin enfermedad cardiovascular?

Se dispone de dos ensayos en diabéticos: ASPEN³⁶ y CARDS³⁷. Los diabéticos del estudio CARDS eran también hipertensos (84%) y con otros FRCV (30% retinopatía, 17% micro o macroalbuminuria y 7,8 años de evolución). Se redujeron el conjunto de episodios CV un 4%. El estudio ASPEN, con población similar al CARDS, no obtuvo resultados positivos. En los subgrupos del resto de ensayos, los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos, excepto en un sub-sub grupo en prevención primaria del estudio HPS, en el contexto de un análisis de más de 80 subgrupos, si bien se trata de un análisis previsto²⁴. Por tanto, no parece justificado el uso de estatinas en todo diabético por el mero hecho de serlo³⁸.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para recomendar ácido acetil salicílico (AAS) a toda persona sana con RCV alto?

Los ensayos con AAS en población sana, a pesar de su gran tamaño (llegan hasta 39.000 participantes), no han encontrado efecto en las correspondientes variables principales ni en la mortalidad total, aunque sí en variables secundarias y en datos de subgrupo que sugieren reducción de infartos en varones e ictus en mujeres, con un tamaño del efecto inferior al 1%. A la vez, se incrementa el riesgo de hemorragia digestiva severa en un 0,32% y de hemorragia cerebral en un 0,12%. Los NNT son de 333 varones y 270 mujeres para evitar un nuevo episodio CV y 400 varones y 203 mujeres para provocar un episodio de sangrado mayor^{27,39}. A la vista de estos resultados, no es extraño que la Guía Europea de Prevención CV²², y su correspondiente adaptación española del CEIPC²¹, sitúen el umbral de alto riesgo para la indicación de AAS en personas sanas en una puntuación SCORE igual o superior al 10% en lugar del 5% habitual. El PAPPS²⁰ y la revista *Prescrire*⁴⁰ no hablan de cuándo tratar sino que inciden en desaconsejar su uso en personas de bajo riesgo. Con las mismas evidencias, la *US Preventive Task Force*⁴¹ se atreve a estimar cortes por franjas de edad y sexo en los que el beneficio potencial supera al riesgo (por ejemplo, varones de 70 a 79 años con estimación del riesgo $\geq 12\%$). En un reciente editorial, sin embargo, Hiatt argumenta que los resultados negativos de los 7 ensayos disponibles, de buena calidad, no justifican el empleo

de AAS en prevención primaria, ni siquiera en personas de alto riesgo⁴².

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para recomendar AAS a todo diabético mayor de 40/50 años.

A la espera de los resultados de dos grandes ensayos clínicos en pacientes diabéticos actualmente en desarrollo (ASCEN y ACCEPT-D), se dispone del resultado de dos ensayos recientes en diabéticos sin enfermedad cardiovascular, ambos con resultados negativos (POPADAD⁴³ y JPAD⁴⁴). Los datos de los subgrupos de diabéticos de los ensayos en prevención primaria han resultado contradictorios: o similar, o inferior o superior a los de los no diabéticos⁴⁵. Los resultados del principal meta-análisis en prevención secundaria y alto riesgo no encontró efecto en el amplio grupo de diabéticos (5.126 pacientes)⁴⁶.

Como ha destacado Nicolucci en un editorial⁴⁷, las mismas evidencias vienen llevando a la ADA a recomendar AAS a todo diabético mayor de 40 años y al ESC-EADJ a recomendarlo únicamente en prevención secundaria.

Objetivos terapéuticos

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para mantener la PA debajo de 140/90 mmHg en población general?

A día de hoy, la evidencia directa sobre el objetivo óptimo en el tratamiento de la HTA permanece sin resolver. La Guía Europea de HTA de 2007⁴⁸ afirma: “en la guía 2003 (...) admitíamos que [situar la PA debajo de 140/90 mmHg] era sólo una recomendación prudente” y no procedente de ensayos clínicos. Y aunque los autores tratan de argumentar que ahora sí se dispone de nuevas “evidencias adicionales indirectas” (estudios VALUE e INVEST) y “directas” (estudio FEVER), no lo consiguen. Tales estudios, firmados por varios autores que también lo son de la guía, no apoyan esa conclusión. Los ensayos indirectos son análisis *post hoc* que no respetan la intención de tratar y FEVER es un estudio comparativo más de los muchos publicados cuyo objetivo no fue evaluar objetivos de tratamiento. De hecho, varios de estos autores afirman en un texto de 2009 que “se necesita evidencia directa para apoyar la reducción de la PAS debajo de 140 ó 130 mmHg”⁴⁹.

En realidad, de lo que se dispone es de resultados negativos. El gran estudio clásico sobre el tema,

que intentó demostrar si era mejor reducir la TAD a 80, 85 o 90 mmHg (HOT, 18.790 hipertensos, 3,8 años de seguimiento⁵⁰), no encontró diferencias en la morbimortalidad. En un análisis secundario, que prescinde del análisis por intención de tratar, la morbimortalidad fue similar en los rangos 150-120 y 90-75 mmHg⁵¹.

Dos estudios recientes con 2 años de seguimiento, centrados en la PAS, han obtenido resultados distintos. El mayor (estudio JATOS⁵², 4.418 hipertensos de 65 a 85 años), no encontró diferencias entre situar la PAS debajo de 140 mmHg o mantenerla entre 140 y 160 mmHg en las variables de estudio (morbimortalidad CV y fallo renal), a pesar de conseguir diferencias de PAS entre los grupos de estudio de 9,8 mmHg. El ensayo Cardio-Sis⁵³, en 1.111 personas con HTA sistólica aislada y 1 factor de riesgo añadido, encontró en el grupo asignado a lograr PAS < 130 mmHg (frente a < 140) una reducción de la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda (variable principal) del 5,6% (RAR, IC 95% 1,2-10) y del 4,6% (1,5-7,6) en una variable combinada de morbimortalidad CV y total. La diferencia de PAS lograda fue de 3,8 mmHg. El número de fármacos y la distribución de los distintos tipos de antihipertensivos fue similar en ambos grupos, salvo en la utilización de diuréticos, mayor en el grupo de tratamiento intensivo.

Por fin, una revisión de Cochrane 2009⁵⁴ sobre el tema concluye que el tratamiento de los pacientes con objetivos de presión arterial inferiores al estándar 140-160/90-100 mmHg, no reduce la mortalidad ni la morbilidad. La revisión incluye ensayos en población general, diabéticos y nefróticos.

Conviene recordar que los ensayos clínicos frente a placebo han tenido como objetivo 170-150 / 95-90 mmHg y que, en los ensayos comparativos, más recientes, el objetivo se ha fijado en 140/90 mmHg^{27,55-6}.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para mantener la PA debajo de 130/80 mmHg en población diabética?

La recomendación de los tres consensos más influyentes sobre HTA (JNC⁵⁷, consenso Europeo⁴⁸ y OMS⁵⁸) reconocen explícitamente la debilidad de las pruebas que apoyan su opción de recomendar como objetivo en diabéticos niveles inferiores a 130/80 mmHg, esto es, los estudios HOT⁵⁰, UKPDS⁵⁹ y ABCD⁶⁰. En efecto, los datos del estudio HOT corresponden a un subgrupo de diabéticos del que no se ofrece su distribución basal inicial, y con un resultado inverosímil (una reducción

Las intervenciones preventivas han de ser eficaces, con un tamaño del efecto suficiente para ser rentables clínica y socialmente y presentar relación beneficio/riesgo favorable

de la mortalidad cardiovascular nada menos que 70% en términos relativos de los grupos asignados al logro de PAD ≤ 80 y ≤ 85 mmHg respecto a ≤ 90 mmHg).

El UKPDS comparó en realidad un tratamiento "intensivo" con uno estándar (objetivo 150/85 frente a 200-180/105 mmHg) y logró 144/82 frente a 154/87 mmHg.

Finalmente, el ABCD obtuvo resultados negativos. Tanto es así, que los consensos aludidos insisten en la prudencia y en la aplicación no estricta de esta recomendación. De hecho, las últimas guías nacionales e internacionales están corrigiendo esta cifra. El NICE⁶¹ y el *American College of Physicians*⁶² recomiendan el objetivo 140/80-85 mmHg. Asimismo, en nuestro medio, la segunda edición de la Guía sobre HTA del Servicio Vasco de Salud-Osakidetza⁶³ ha corregido su anterior objetivo 130/80 mmHg por 140/80 mmHg. La guía sobre diabetes tipo 2 del Sistema Nacional de Salud⁶⁴ también coincide en la cifra de 140/80 mmHg. Mientras, el PAPPS²⁰ y el CEIPC²¹ mantienen el 130/80 mmHg sin advertencia o matización alguna.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para lograr situar el c-LDL debajo de 130 mg/dl en prevención primaria?

No existen estudios que hayan intentado comparar resultados en morbimortalidad en función de distintos niveles de c-LDL. Más aún, los ensayos con estatinas, a diferencia de los realizados con antihipertensivos, no ajustan dosis en función de objetivos, sino que han utilizado una dosis fija estándar o, en dos estudios, dosis inferiores a la estándar (AFCAPS⁶⁵, lovastatina 20 mg y 40 mg si el c-LDL a los 3 meses era superior a 110 mg/dl y MEGA³¹, pravastatina de 5 a 20 mg, para lograr colesterol total inferior a 220 mg/dl)^{24,27}.

Por ello, resulta coherente la recomendación del NICE⁶⁶ de no fijar objetivos terapéuticos en función del c-LDL en prevención primaria, ni siquiera realizar controles analíticos, e insistir en que no se utilicen dosis superiores a la estándar. En concreto, su recomendación es simvastatina a dosis fija de 40 mg/día, la opción más coste-efectiva en su medio.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para lograr situar el c-LDL debajo de 100 mg/dl e incluso de 70-80 mg/dl en prevención secundaria?

De los estudios frente a placebo en prevención secundaria puede decirse lo mismo que de los realizados en prevención primaria: que no titulan dosis salvo, en este caso, el 4S⁶⁷, aunque sin superar la dosis estándar de 40 mg de simvastatina y para lograr un c-LDL entre 115 y 200 mg/dl. Aún así, es el ensayo clínico que, con diferencia, ha obtenido el mayor tamaño de efecto. Los estudios que han comparado dosis tampoco se plantean dirimir sobre el mejor objetivo en términos de morbimortalidad, sino que comparan dosis fijas altas frente a dosis fijas estándar. Hay que hacer notar que estos estudios se han realizado en pacientes muy seleccionados: que no han sufrido efectos adversos previamente con dosis estándar, y con c-LDL de partida cercanos a 100 mg/dl. Además, logran reducir el c-LDL a 70 mg/dl utilizando dosis de estatinas 8 veces superiores^{24,68}.

No parece pues que lograr c-LDL <70-80 mg/dl sea una recomendación sólida para cualquier nivel de c-LDL desde el que se parta⁶⁹.

Los recientes ensayos que han estudiado el efecto de la asociación de estatina más ezetimiba (estudios SEAS⁷⁰ y ENHANCE⁷¹) no han encontrado diferencias de morbimortalidad (SEAS) ni en medidas ecográficas de la carótida (ENHANCE) a pesar de que logran reducciones importantes del c-LDL. Adicionalmente, en el estudio SEAS apareció un incremento absoluto de la incidencia de cáncer en 4 años del 3,6 % (50% en términos relativos) en el grupo de tratamiento intensivo. Nada apoya, por tanto, la utilización adicional de la ezetimiba para "lograr objetivos".

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para lograr en todos los diabéticos una HbA1c debajo del 7%?

Hasta 2008 no existían estudios específicos destinados a conocer el nivel óptimo de glucemia o de HbA1c para reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes (salvo con metformina, las

complicaciones macrovasculares no se ven reducidas por los tratamientos hipoglucemiantes)⁷².

Ese año se publicaron tres ensayos que evaluaron los beneficios potenciales de reducir la HbA1c debajo del 6% (ACCORD⁷³ y VADT⁷⁴) o del 6,5% (ADVANCE⁷⁵) frente a situar la HbA1c en niveles del 7-8%. En un ensayo (ACCORD), apareció un incremento del 1% en la mortalidad total y cardiovascular en el grupo asignado a tratamiento intensivo que obligó a suspender el ensayo. El único resultado positivo del conjunto de los tres ensayos fue, en uno de ellos⁷⁴, la reducción del 1% de la variable combinada nefropatía y del 1,9% de la también combinada episodios micro y macrovasculares, a expensas de la nefropatía. Todos los ensayos muestran un incremento de hospitalización y de hipoglucemias severas (que doblan o triplican al grupo control)⁷⁶.

Ante estos resultados, la ADA acaba de emitir una declaración⁷⁷ en la que mantiene el objetivo general de HbA1c <7%, pero añadiendo que este objetivo habrá de ser revisado al alza en diabéticos con historia de hipoglucemias, comorbilidad o complicaciones avanzadas, a las que otros autores también añaden las preferencias del paciente y la calidad de vida.

Prevención de fracturas

Definición de factor de riesgo y clasificación del riesgo

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para utilizar la densidad mineral ósea como criterio diagnóstico de osteoporosis?

Antes de 1993, el diagnóstico de osteoporosis se establecía ante la existencia de una fractura por fragilidad. En 1994, la OMS propuso una definición de osteoporosis basada en la densidad mineral ósea (DMO) determinada mediante densitomería (DXA). Así, se consideró que existía osteoporosis cuando la puntuación T-Score era igual o inferior a 2,5 veces la desviación estándar de la puntuación media en mujeres adultas jóvenes. Esta definición tenía inicialmente un propósito epidemiológico, pero se ha impuesto como una definición operativa de osteoporosis con el subsiguiente papel en decisiones clínicas ligadas a su manejo.

Sin embargo, se sabe que no sólo la DXA mide con poca precisión la DMO (el intervalo de confianza es amplio), sino que la propia DMO no es un buen predictor de fractura. El factor de riesgo más importante de fractura son las caídas, no la DMO⁷⁸. La fuerza del hueso, cuya alteración es el

elemento clave de la osteoporosis, depende de sus propiedades materiales y estructurales y de un complejo proceso de remodelado óseo. La DMO es sólo uno de los determinantes de esa fuerza ósea⁷⁹. De hecho, el incremento de la DMO logrado mediante los fármacos antifractura se correlaciona pobremente con la reducción de la incidencia de fracturas en los ensayos clínicos⁸⁰. Incluso, puede asociarse con un incremento paradójico de fracturas (como ilustra el caso del fluoruro)⁸¹.

Es por todo ello que no se aconseje el cribado poblacional de osteoporosis y que la indicación de DXA se reserve para mujeres mayores de 60-65 años con algún “factor de riesgo” de fractura añadido, factores que varían en los distintos consensos. La consideración de estos factores es previa a la realización de una DXA e, incluso, puede no aconsejarse su realización si la DXA no va servir para ayudar en la toma de decisiones terapéuticas⁸²⁻⁴.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para estratificar el riesgo de fractura con escalas de riesgo?

El abordaje de la prevención de fracturas con fármacos ha mimetizado el esquema utilizado en el campo de la intervención sobre factores de riesgo cardiovascular (FRCV), con unos años de retraso, pues los ensayos clínicos con antihipertensivos comienzan en los 70, con hipolipemiantes en los 80, con estatinas a principios de los 90, mientras que los ensayos con fármacos anti-fractura se publican a partir de finales de los 90. A diferencia de los principales FRCV, establecidos ya desde antiguo a los que se han ido añadiendo los denominados FRCV emergentes, los FR de fractura inicialmente descritos han sido muy numerosos y en ocasiones se solapan con los FR de caída.

Para la toma de decisiones terapéuticas se comenzó por utilizar criterios cualitativos (agregación de FR) y, en los últimos años, se han construido escalas de predicción de fractura a 5 ó 10 años entre las que se encuentran las propuestas de Black, Kanis (que ha elaborado además la herramienta FRAX avalada por la OMS⁸⁵) y el modelo Holandés (recomendado en la Comunidad de Madrid⁸²) cuyo impacto clínico no se ha evaluado ni han sido validadas en España.

Por tanto, la bondad de su uso para la toma de decisiones terapéuticas permanece en la indefinición^{82,86}. De hecho, y por ejemplo, la guía NICE no recomienda el de la herramienta FRAX por no estar de acuerdo con todos los factores de riesgo clínicos incluidos y porque el riesgo absoluto de

Los criterios de intervención, objetivos terapéuticos y la definición de enfermedad o factor de riesgo han de ser valorados con prudencia clínica

fractura calculado con FRAX no se relaciona directamente con el coste efectividad⁸³.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para prevenir fracturas con fármacos en mujeres con osteopenia (o “prevenir la osteoporosis”)?

No existen datos procedentes de ensayos clínicos que sustenten la intervención farmacológica en mujeres sin osteoporosis, aunque tengan antecedentes de fractura. La indicación de ‘prevención de osteoporosis’ es registrada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y las agencias nacionales del medicamento cuando un principio activo, habiendo demostrado que reduce la incidencia de fracturas en mujeres con osteoporosis, demuestra que incrementa la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres con osteopenia y algún factor de riesgo del tipo menopausia precoz, ovariectomía o historia de fractura materna. Esta indicación (autorizada para risedronato y raloxifeno), pretende reducir la pérdida de masa ósea ligada a la deprivación estrogénica precoz u otros rasgos genéticos. Sin embargo, los resultados publicados al respecto no fundamentan una intervención terapéutica, pues no proceden de ensayos clínicos sino de análisis conjunto de datos (estudios *pooled*)^{82,86-8}.

Criterios de intervención con fármacos

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para prevenir fracturas con fármacos?

La evidencia relacionada con la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas es muy abigarrada. La revisión sistemática para la preparación de la guía NICE⁸⁹ de septiembre de 2008 incluye más de 100 artículos. Muchos

estudios se han desarrollado en varias partes, se han duplicado parcialmente, han tenido seguimientos posteriores, han separado subgrupos o han incluido poblaciones correspondientes a varios estudios (*pooled*), entre otras complejidades. La labor de ordenar la evidencia es pues fundamental. Se listan a continuación por su acrónimo los grandes ensayos clínicos frente a placebo que finalmente condicionan las recomendaciones, aclarando que de algunos de ellos, como se ha dicho, existen varias publicaciones y evoluciones: alendronato (FIT, Liberman y FOSIT), risedronato (VERT y HIP), ibandronato (Chesnut), raloxifeno (MORE), ranelato de estroncio (TROPOS y SOTI), teriparatida (Neer), calcitonina (PROOF)^{82-4,86-7}.

La importancia clínica de la osteoporosis radica en ser un factor de riesgo de fracturas y el objetivo de su tratamiento es la prevención de fracturas, fundamentalmente las de cadera por su relevancia clínica. Sin embargo, la eficacia preventiva de los fármacos antiosteoporóticos, según las evidencias disponibles, es muy limitada, tanto en grupos de población como en tamaño del efecto.

En mujeres sin antecedente de fractura ningún fármaco ha demostrado eficacia consistente en la reducción de incidencia de facturas de cadera o no vertebrales. Los datos de subgrupos de pacientes sugieren que el alendronato podría reducir la incidencia de fracturas de cadera en mujeres con osteoporosis en un 1%. El riesgo de fracturas vertebrales se reduce con alendronato y raloxifeno en torno al 2% y con ranelato de estroncio un 8,2% (dato de subgrupo, y con mayor riesgo basal que los ensayos con bifosfonatos)^{82-4,86-7}.

En mujeres con fractura previa, en algunos ensayos se logran reducciones de fractura de cadera del 1%, no vertebrales del 2% y vertebrales del 6%, aproximadamente.

Ha de insistirse en que la validez de los ensayos clínicos y de sus resultados es también limitada (pérdidas importantes, datos de subgrupo, análisis conjunto de datos (estudios *pooled*), significación estadística en el límite), lo que hace difícil valorar la relevancia clínica y la efectividad de estos fármacos^{82-4,86-7}.

Que en este campo existe una clara falta de relación entre las evidencias y las correspondientes recomendaciones se demuestra por la enorme disparidad de éstas. No son fáciles de resumir con precisión ni es nuestro objetivo. Baste decir que se pueden encontrar consensos (los norteamericanos de *The North American Menopause Society NAMS*⁹⁰ y *Nacional Osteoporosis Foundation*

NOF⁹¹) que recomiendan tratamiento farmacológico en cualquier mujer mayor de 50 años (e incluso varón⁹¹) con osteoporosis densitométrica y/o antecedentes de fractura, así como en osteopenias con factores de riesgo. Al mismo tiempo, también hay consensos que restringen la intervención a mayores de 60-65 años que tengan además de antecedentes de fractura, osteoporosis y, a veces, algún factor de riesgo. En estos casos, suelen limitar la intervención en mujeres sin fractura a los casos de osteoporosis con diversos factores de riesgo con criterios más o menos estrictos en función de la edad y en ningún caso recomiendan el tratamiento de la osteopenia (caso de los consensos españoles de la Comunidad de Madrid⁸² o el conjunto de varias sociedades científicas y el Centro Cochrane Iberoamericano⁸⁷, y también, básicamente, las guías NICE⁸³⁻⁴).

Pero bien podría deducirse de las evidencias que no estaría justificado el uso de fármacos en mujeres que no han sufrido fractura, pues no se evitan fracturas de cadera. Se debe insistir periódicamente en la instauración de medidas que eviten caídas, y en las medidas higiénico dietéticas: en una amplia cohorte de mujeres seguida durante 12 años, pasear 4 horas a la semana redujo a la incidencia de fractura de cadera en 1,5% (RAR)⁹². Incluso, también estaría de acuerdo con las evidencias un enfoque más restrictivo en el uso de fármacos en mujeres con antecedentes de fractura.

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para prevenir fracturas con fármacos en menores de 65 años?

No se dispone de información sobre eficacia anti-fractura de los fármacos fuera del rango de la edad media en que se han realizado los ensayos clínicos, de 68 a 83 años^{86-7,89}.

Objetivos terapéuticos

¿Se dispone de justificación basada en la evidencia para el seguimiento y duración tratamiento con fármacos antifractura?

El objetivo del tratamiento farmacológico es la reducción de fracturas. Como se ha dicho, la reducción de la DMO no explica la mayor parte del efecto terapéutico, ni le precede siempre, y es muy sensible al fenómeno de regresión a la media⁸². A pesar de estas limitaciones, los consensos norteamericanos recomiendan realizar DXA de seguimiento cada 2 años^{90,91}, aunque otras guías no se pronuncian^{82-4,87}.

No existe información para determinar la duración del tratamiento. Se dispone de un ensayo (FLEX⁹³) cuyo objetivo ha sido comparar la eficacia de la interrupción del tratamiento con alendronato a los 5 años respecto a la continuación del mismo durante otros 5 años más, en un grupo de mujeres seleccionadas (un tercio del ensayo original FIT). La interrupción del tratamiento se asoció a una reducción progresiva de la DMO, pero no a un incremento de las fracturas, salvo en el caso de la fracturas vertebrales clínicas que fueron un 2,9% (RAR) inferiores en el grupo que continuó el tratamiento. Aunque en este estudio se afirma que no se apreciaron problemas de seguridad, no se ofrecen datos numéricos, y fueron excluidas las mujeres que no superaron al menos 3 años de tratamiento en el estudio FIT y aquellas con DMO más bajas.

No se conoce la seguridad a largo plazo de los fármacos antifractura. El desplazamiento del papel curativo (limitado en su aplicación y con un balance riesgo/beneficio conocido) hacia intervenciones farmacológicas en grandes grupos de población con pretensión preventiva, favorecen la aparición de efectos adversos no advertidos, como la osteonecrosis del maxilar asociada a bifosfonatos o las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con ranelato de estroncio, circunstancias que obligan a las agencias de medicamentos a publicar alertas con cierta periodicidad⁹⁷.

Comentario final

Gran parte de la actividad clínica en la atención primaria de los últimos años tiene pretensión preventiva, en muchas ocasiones a través de la utilización de fármacos y tecnologías. A diferencia de las actividades curativas, las preventivas ofrecen poca posibilidad de *feedback* clínico y su eficacia ha de fiarse a los estudios bien realizados e interpretados. El clínico se ve inmerso en un mar de confusión cuando percibe que las recomendaciones que cree consistentes muestran su cara más vulnerable en cuanto se le presentan las evidencias desnudas.

La revisión realizada permite comprobar que una buena parte de las intervenciones farmacológicas preventivas recomendadas en la práctica clínica habitual carece de una justificación sólida desde el punto de vista de las evidencias. Esta circunstancia cobra mayor importancia cuando es sabido que cualquier intervención preventiva en personas sanas ha de cumplir tres condiciones básicas: que haya demostrado claramente su eficacia, que el tamaño del efecto la haga rentable clínica y socialmente, y haber mostrado un claro balance beneficio/riesgo.

Los últimos años han visto florecer un amplio debate, que ha alcanzado al público general, acerca de la medicalización en las sociedades occidentales^{94,5}. Se entiende por tal, tanto la utilización innecesaria, por ineficaz o perjudicial, de fármacos, como la ampliación del campo de la actuación médica hacia terrenos que exceden a su competencia. Desde este punto de vista conviene señalar que, aparte de lo que se viene conociendo como ‘enfermedades inventadas’, concepto que a veces se solapa con la patologización de procesos vitales normales, existe un gran territorio susceptible a la medicalización en el corazón de la actividad clínica cotidiana y es precisamente el de la medicalización de las intervenciones farmacológicas preventivas cardiovasculares y antifractura.

La medicalización potencial de estas intervenciones, que afectan a grupos poblacionales amplios, se ha sofisticado en los últimos años. Al clásico “criterios de intervención farmacológica” como puerta de entrada de una potencial medicalización, se han añadido otros dos ámbitos, más sutiles pero no menos eficaces: los “objetivos terapéuticos”, que obligan en muchas ocasiones a la utilización de dosis altas y a la asociación de fármacos, y la “definición operativa” de lo que es enfermedad o factor de riesgo, que cobra especial relevancia en los instrumentos utilizados para definir o clasificar el “alto riesgo”.

El gran problema de fondo con el que se enfrenta el clínico actual a la hora de formar su juicio clínico es que le resulta difícil separar, en las evidencias y recomendaciones, lo que pertenece al necesario debate científico, de la madeja de intereses que rodean la medicina contemporánea, inmersa en un contexto de mercado. Es por ello que, en este contexto, el clínico ha de desarrollar una habilidad nueva, y es descontar el sesgo de mercado en las recomendaciones que se refieren a los tres ámbitos más susceptibles para la introducción de prácticas de medicalización no justificadas: los objetivos terapéuticos, los criterios de intervención y la propia definición de enfermedad o factor de riesgo, utilizando una guía fundamental: la prudencia clínica.

Agradecimiento

Los autores desean mostrar su agradecimiento al comité de redacción del Boletín de Información Farmacoterapéutica del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea por sus sugerencias y aportaciones, que han mejorado notablemente el manuscrito original.

Conclusiones

Buena parte de las intervenciones farmacológicas cardiovasculares y antifractura recomendadas habitualmente en personas sanas carecen de una justificación sólida, es decir, que hayan demostrado claramente su eficacia, que el tamaño del efecto las haga rentable clínica y socialmente, y que hayan mostrado un claro balance beneficio/riesgo.

Los “objetivos terapéuticos” y la “definición operativa” de enfermedad o factor de riesgo,

incluidos los instrumentos o tablas para calcular riesgos, son nuevas puertas de entrada para una potencial medicalización innecesaria.

El contexto de la medicina contemporánea, inmersa en un magma de conflictos de interés, obliga al médico a interpretar los resultados de los estudios y las propias recomendaciones de guías y consensos con distancia crítica, y a poner énfasis en el desarrollo de la habilidad de la prudencia clínica.

Bibliografía

- Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud, actualización PAPPS 2007. Aten Primaria. 2007;39(Supl 3):1-150.
- Evidencia de las intervenciones en prediabetes. Ojo de Markov 2006, nº 12. www.sanidad.jcyl.es/profesionales/farmacaiymedicamentos/prestacionfarmaceutica/publicaciones_de_farmacia.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27:155-61.
- The DREAM Trial Investigators. Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355:1551-62.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2009. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl1):s13-s61.
- The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *European Heart Journal*. 2007;28:88-136.
- Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N et al, for the Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker. *N Engl J Med*. 2006;354:1685-97.
- Márquez S. La construcción y comunicación del conocimiento en la era de la medicina basada en la evidencia. Implicaciones para la lectura crítica de ensayos clínicos. *Gest Clin San*. 2006; 8:87-91.
- 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.
- Comín E, Solanas P, Cabezas C, Subirana I, Ramos R, Gené-Badía J, Cordón F, Grau M, Cabré-Vila JJ, Marrugat J. Rendimiento de la estimación del riesgo cardiovascular en España mediante la utilización de distintas funciones. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:693-702.
- 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.
- Miguel F, García A, Montero MJ. Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo. *Aten Primaria*. 2005;36:31-8.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmssen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
- Grau M, Marrugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:404-16.
- Miguel F, Maderuelo JA, García A. Riesgo cardiovascular: concepto, estimación, usos y limitaciones. *AMF*. 2008;4:423-33.
- Miguel F, García A, Montero MJ, Merino A, Sanz R, Maderuelo JA. PAPPS cardiovascular 2005: un análisis crítico. *Aten Primaria*. 2007;39:201-6.
- Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovás J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:253-61.
- Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, Nam BH, Ramos R, Sala J, Solanas P, Cordón F, Gené-Badía J, D'Agostino RB. VERIFICA Investigators. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA Study. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:40-7.
- Grau M, Marrugat J. Funciones de riesgo en la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:404-16.

20. Maiques A, Villar F, Brotons C, Torcal J, Orozco D, Navarro J, Lobos JM, Banegas JR, Ortega R, Gil V, Solana P. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. PAPPs. Aten Primaria. 2007;39(Supl 3):15-26.
21. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. Adaptación española del CEIPC 2008. Rev Esp Salud Pública. 2008; 82:581-616.
22. Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular: versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2008;61(1):e1-e49.
23. Miguel F, García F, Montero MJ. Tratamiento de la hipertensión arterial en los diabéticos: una revisión crítica. SEMERGEN. 2007; 33:241-9.
24. Prevención primaria con estatinas en diabetes, hipertensión arterial, mujeres y ancianos. Dosis, selección y seguridad de estatinas. Sacylite. 2004;3:1-8. www.sanidad.jcyl.es/profesionales/farmacaiy medicamentos/prestacionfarmaceutica/publicaciones de farmacia.
25. Executive summary of the Third Report of the National Education Program (NCEP) Expert Panel on detection Evaluation and treatment of High Blood Cholesterol in Adults (adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285:2486-97.
26. Howard BV, Best LG, Galloway JM, Howard WJ, Jones K, Lee ET, et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. Diabetes Care. 2006;29:391-7.
27. Miguel F, Merino A, Montero MJ. Prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con fármacos. AMF 2009;5: 375-85.
28. Brugts J J, Yetgin T, Hoeks S E, Gotto A M, Shepherd J, Westendorp R G, de Craen A J, Knopp R H, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers J W. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2009;338:b2376.
29. Thavendiranathan P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:2307-13.
30. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary Prevention of Cardiovascular Mortality and Events With Statin Treatments. J Am Coll Cardiol. 2008;32:1769-81.
31. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1155-63.
32. Walsh JME, Pignone M. Drug Treatment of Hyperlipidemia in Women. JAMA. 2004;291:2243-52.
33. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360:1623-30.
34. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care. JAMA. 2002;288:2998-3007.
35. 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.
36. Knopp RH, D'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). Diabetes Care. 2006;29:1478-85.
37. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Timan GA, Niel HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004;364:685-96.
38. Bosch M, Danés I. Prevención primaria con estatinas en diabéticos. Med Clin (Barc). 2007;129(8):314-6.
39. Berger JS, Roncagliani MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006;295:306-13.
40. La Revue Prescrire. Pas d'aspirine systématique en prévention primaire cardiovasculaire. Rev Prescr. 2002;22:780.
41. U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med. 2009;150:396-404.
42. Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events. BMJ, 2008;337:1005-6.
43. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, MacWalter R, on behalf of the Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ. 2008;337:1030-34.
44. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Kinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. JAMA 2008;300:2134-41.
45. Maciá C, Ronzón A, Fernández E. La prevención

primaria con aspirina de enfermedades cardiovasculares en personas diabéticas. Revisión de las pruebas disponibles. *Rev Esp Salud Pública* 2006. 80:613-20.

46. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet 2 therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.

47. Nicolucci A. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Diabetes: Still an Open Question. *JAMA*. 2008;300:2180-1.

48. ESH-ESC. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal* 2007; 28:1462-1536.

49. Zanchetti A, Mancia G, Black HR, Oparil S, Waeber B, Schmieder RE, Bakris GL, Messerli FH, Kjeldsen SE, Ruilope LM. Facts and fallacies of blood pressure control in recent trials: implications in the management of patients with hypertension. *J Hypertens*. 2009;27:673-9.

50. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlöf B, Elmfeldt D, Julius S, et al, for the HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755-62.

51. Miguel F, García A, Montero MJ. Objetivos del tratamiento antihipertensivo en la población diabética. Una revisión crítica. *Med Clin (Barc)* 2004;122(15):584-91.

52. JATOS Study Group. Principal results of the Japanese trial to assess optimal systolic blood pressure in elderly hypertensive patients (JATOS). *Hypertens Res*. 2008;31:2115-27.

53. Verdecchia P, Staessen JA, Angeli F, de Simone G, Achilli A, Ganau A, Mureddu G, Pede S, Maggioni AP, Lucci D, Reboldi G; Cardio-Sis investigators. Usual versus tight control of systolic blood pressure in non-diabetic patients with hypertension (Cardio-Sis): an open-label randomised trial. *Lancet* 2009;374:525-33.

54. Arguedas JA, Perez MI, Wright JM. Objetivos de presión arterial para el tratamiento de la hipertensión (Revisión Cochrane traducida). En: Biblioteca Cochrane Plus 2009 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2009 Issue 3 Art no. CD004349. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

55. North of England Hypertension Guideline Development Group. Essential hypertension: managing adult patients in primary care. Centre for Health Services Research, report no. 111. Newcastle: University of Newcastle, 2004.

56. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians, 2006.

57. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL and the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-42.

58. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003

World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1983-92.

59. Turner R, Holman R, Stratton I, Cull C, Frighi V, Manley S, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.

60. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):54-64.

61. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008.

62. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003;138:593-602.

63. Rotaeche R, Aguirrezabala J, Balagué L, Gorroño-goitia A, Idarreta I, Mariñelarena E, Mozo C, Ruiz de Velasco E, Torcal J. Guía de Práctica Clínica sobre Hipertensión Arterial (actualización 2007). Osakidetza. GPC. Vitoria-Gasteiz. 2008.

64. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.

65. Downs GR, Clearfield M, Weiss S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. 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.

66. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J, Camosso-Stefinovic J, Rule C, Browne N, Ritchie G, Stokes T, Mannan R, Brindle P, Gill P, Gujral R, Hogg M, Marshall T, Minhas R, Pavitt L, Reckless J, Rutherford A, Thorogood M, Wood D. (2007) Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: cardiovascular risk assessment and the primary and secondary prevention of cardiovascular disease London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.

67. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614-20.

68. López A, Imízcoz MA. Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular con estatinas. ¿Hasta dónde? *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra BIT*. 2008;16(2):18-35. Disponible en: http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/tex/tos/Bit_v16n2.pdf.

69. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med*. 2006;145:520-30.

70. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, Gerds E, Gohlke-Bärwolf C, Holme I, Kesäniemi YA, Malbecq W, Nienaber CA, Ray SR, Skjærpe T, Wachtell K, Willenheimer R, for the SEAS Investigators. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359:1343-56.
71. Kastelein JP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, Visseren FLJ, Sijbrands EGJ, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais D, Groot E, for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008;358:1431-43.
72. Qaseem A, Vijan S, Snow V, Cross JT, Weiss KB, DK Owens. Glycemic control and type 2 diabetes mellitus: the optimal hemoglobin A1c targets. A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007;147:417-22.
73. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
74. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda, D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Intensive glucose control and complications in American veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360:129-39.
75. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 2560-72.
76. Lafita J, Ariz M. Tratamiento no insulínico de la diabetes tipo 2. Solución pendiente. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra BIT.* 2009;17(2): 14-27. Disponible en: http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v17n2.pdf
77. Skyler JS, bergental R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EAM, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. *Diabetes Care.* 2009;32:197-92.
78. Järvinen TLN, Sievänen H, Khan KM, Heinonen A, Kannus P. Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ.* 2008;336:124-6.
79. Cheung AM, Detsky AS. Osteoporosis and Fractures. Missing the Bridge? *JAMA.* 2008; 299:1468-70.
80. Cefalu CA. Is bone mineral density predictive of fracture risk reduction? *Curr Med Res Opin.* 2004;20: 341-9.
81. Hagenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2001;11:727-38.
82. Dirección General de Farmacia. Recomendaciones sobre osteoporosis. Comunidad de Madrid, 2007.
83. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA160guidance.pdf.
84. National Institute for Health and Clinical Excellence. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/TA161guidance.pdf
85. WHO Fracture Risk Assessment Tool. Disponibles en: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/chart.htm>
86. Miguel F. Osteoporosis, en *Tratado de Medicina de Familia y Comunitaria*. Semfyc ediciones: Barcelona, 2007. Vol 2, pp 1114-21.
87. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004. <http://www.cochrane.es/files/GPC-menopausia-definitiva.pdf>.
88. Alonso-Coello P, López A, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ.* 2008;336:126-129.
89. National Institute for Health and Clinical Excellence. Systematic reviews of clinical effectiveness prepared for the guideline 'Osteoporosis: assessment of fracture risk and the prevention of osteoporotic fractures in individuals at high risk'. www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/OsteoporosisEvidenceReviews190908.pdf.
90. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2006 position statement of The North American Menopause Society. Position statement. *Menopause.* 2006;13:340-367.
91. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2008. http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm.
92. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288:2300-6.
93. Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE et al. (2006) Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927-38.
94. Merino A, Miguel F, Sanz C. Yo medicalizo, tú medicalizas, él...: reflexiones y propuestas. *AMF* 2005; 1:269-78.
95. Márquez S, Meneu R. La medicalización de la vida y sus protagonistas. *Gestión clínica y sanitaria.* 2003;5:47-53.
96. Miguel F, Merino A, Sanz R, García A, Montero MJ, Maderuelo JA. Procedimientos operativos y técnicos en la medicalización de la prevención. *Aten Primaria.* 2009. doi:10.1016/j.aprim.2008.12.010
97. <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/home.htm>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea



ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea

Plaza de la Paz, s/n

31002 Pamplona

T 848429047

F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

COMITÉ DE REDACCIÓN

Presidenta

Cristina Ibarrola Guillén

Vocales

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Jesús Berjón Reyero

Jesús Arteaga Coloma

Idoia Gaminde Inda

Maite Hermoso de Mendoza

Rodolfo Montoya Barquet

Javier Gorricho Mendivil

Javier Elizondo Armendáriz

Javier Lafita Tejedor

Coordinador

Juan Erviti López

WEB

<http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/sumario.htm>