

Una píldora hipotética podría reducir drásticamente la enfermedad cardiovascular

A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. Wald NJ, Law MR. *BMJ* 2003;326:1419.

Objetivo

Determinar la combinación y dosis de drogas y vitaminas para ser utilizada en una píldora hipotética única diaria y lograr un beneficio importante en la prevención de enfermedad cardiovascular con mínimos efectos adversos. La estrategia fue la de mejorar simultáneamente cuatro factores de riesgo cardiovascular (colesterol LDL, presión arterial, homocisteína sérica y función plaquetaria).

Diseño

Se utilizó un modelo Markov* para estimar la eficacia hipotética y los eventuales efectos adversos de la formulación propuesta en base información obtenida de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y estudios de cohortes.

Medición de Resultados

Reducción proporcional de eventos de cardiopatía isquémica (CPI) y accidente cerebrovascular (ACV); años de vida ganados; y prevalencia de efectos adversos.

Resultados

La formulación que cumplió los objetivos fue: una estatina (por ejemplo atorvastatina (10 mg día) o simvastatina (40 mg)); tres drogas antihipertensivas (por ejemplo, una tiazida, un beta bloqueante, y un inhibidor de la enzima convertidora), cada una a la mitad de las dosis estándares; ácido fólico (0.8 mg); y aspirina (75 mg). Se estima que la combinación (a la que los autores llaman la Polipíldora) reduce los eventos de CPI en un 88% (IC95% 84% a 91%) y los ACV en un 80% (IC95% 71% a 87%). En la tabla se reportan los efectos de sus distintos componentes y los efectos esperados de su combinación.

| Factor de Riesgo | Agente | Reducción de factor de riesgo | RRR (IC 95%) | | Fuente |
|---------------------|---|-------------------------------|-------------------------------|--------------|--------------------|
| | | | Enfermedad Cardíaca Isquémica | ACV | |
| Colesterol LDL | Estatina | 70 mg/dl | 61 (51 a 71) | 17 (9 a 25) | Ref 3 |
| Presión Arterial | Tres clases de drogas a la mitad de dosis | 11 mmHg TA Diastólica | 46 (39 a 53) | 63 (55 a 70) | Ref 4 |
| Homocisteinemia | Acido fólico | 3 micromoles/L | 16 | 24 (15 a 33) | Ref 5 |
| Función Plaquetaria | Aspirina 75 mg/d | No cuantificada | 32 (23 a 40) | 16 (7 a 25) | Tabla A en BMJ.com |
| Efecto Combinado | Todas | Combinado | 88 (84 a 91) | 80 (71 a 87) | |

a Atorvastatina 10 mg o simvastatina/lovastatina a 40 mg tomadas a la noche u 80 mg a la mañana.

Un tercio de la gente mayor de 55 años obtendría beneficios si tomara la píldora, ganando en promedio cerca de 11 años de vida libres de CPI y ACV. Combinando los efectos adversos de los distintos componentes observados en los ensayos clínicos, la polipíldora causaría síntomas en 8 a 15% de los pacientes (dependiendo de la formulación precisa).

Conclusiones

La estrategia de la polipíldora podría prevenir gran parte de los infartos de miocardio y los accidentes cerebrovasculares si la tomaran todos los mayores de 55 años y cualquier individuo con enfermedad cardiovascular. Sería aceptablemente segura, y con un uso amplio tendría un mayor impacto en la prevención de enfermedad en el mundo occidental que cualquier otra intervención aislada.

Fuente de financiamiento: No referida.

Comentario

El presente trabajo de Wald y cols. es probablemente uno de los artículos más rápida y ampliamente difundidos de los últimos años, tanto en la literatura médica como en los medios de comunicación masiva. Como muestra valgan "dos botones": una búsqueda en Google con la palabra polypill arrojó 3.130 resultados el 20 de agosto de 2003; y a menos de dos semanas de su publicación, el *British* ya tenía más de 60 cartas de lectores con sus amores y odios; voces que iban desde la medicina asistencial hasta la epidemiología y la salud pública. El título de los comentarios que acompañaron su publicación explica en parte la razón: Una cura para la enfermedad cardiovascular?; El *BMJ* más importante de los últimos 50 años? La idea del trabajo es muy sencilla y a la vez provocadora; y sintoniza con los nuevos conceptos de pensar no tanto en los factores de riesgo individuales, sino en el riesgo cardiovascular global. También doy fe que muchos ateneos bibliográficos en nuestro servicio terminaban con frases como por ejemplo "habrá que ponerle estatinas al agua corriente...", y también discutíamos acerca de con qué cosas habría que adulterar el agua (los más votados eran la aspirina, y también algún que otro antidepressivo como los inhibidores de la recaptación de serotonina...). Pero el señor Wald y sus colegas no sólo tuvieron esta idea que creo mucha gente tenía in mente (y por cierto la patentaron), sino que diseñaron un prolijo análisis de decisiones para diseñar la mejor píldora posible, e intentar cuantificar sus beneficios. Esta píldora "virtual", tan famosa y aún no probada en ningún paciente, tuvo un trabajo metodológico loable, que consistió principalmente en recolectar información a través de revisiones sistemáticas de más de 750 ensayos clínicos y 400.000 participantes^{3,4} (y vaya que fueron rigurosos). La estrategia de esta píldora de inmenso potencial preventivo se basa en tres principios "superadores" del

paradigma imperante, en el que se prueba "una" droga para "una" enfermedad o factor de riesgo: la intervención sería necesaria en cualquier persona con riesgo elevado, sin importar sus factores de riesgo; debe realizarse sobre múltiples factores causales simultáneamente; y debe reducirlos en la mayor medida posible.

Es importante señalar que la evidencia de los beneficios y sus magnitudes está ampliamente demostrada para la aspirina, las estatinas y los antihipertensivos. En el caso del ácido fólico sus beneficios no han sido demostrados en forma tan contundente. Pero incluso si le quitáramos el ácido fólico a esta polipíldora, y asumiendo como los autores beneficios independientes de cada componente, mi cálculo sugiere una reducción del riesgo relativo lograda por esta nueva molécula teórica del 86% para enfermedad isquémica cardíaca (en vez del 88 reportado) y del 74% para el ACV (en vez del 80% reportado). Otra potencial ventaja de la polipíldora para países menos afluentes sería que muchas de las drogas que la componen existen hace ya muchos años, y en muchos países están fuera del período de protección de patente o muy cerca de finalizarlo. De este modo se podría llegar a lograr un importante beneficio para la población a costos muy razonables.

Conclusiones del comentarista: A pesar de no existir como tal y de no haber sido probada aun en ensayos clínicos, una vez probada, la polipíldora puede llegar a ser un importante avance en la lucha para la prevención de la enfermedad cardiovascular, a un costo que los países menos desarrollados puedan afrontar. Esta píldora podría administrarse a gran parte de la población adulta para reducir su riesgo global cardiovascular, aunque existe la potencial desventaja de seguir avanzando en la medicalización de la población general con intervenciones muchas veces impuestas sobre población asintomática.

Dr. Federico Augustovski [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Referencias:

1. A cure for cardiovascular disease?. Anthony Rodgers *BMJ* 2003 326:1407-1408.
2. EDITOR'S CHOICE. The most important *BMJ* for 50 years?. Richard Smith. *BMJ* 2003 326:0.
3. Law MR, Wald NJ, y Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis *BMJ*, Jun 2003;326:1423.
4. Law MR, Wald NJ, Morris JK, et al. Value of low dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomised trials *BMJ*, Jun 2003;326:1427
5. Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002;325:1202-6.

