

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume **14**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:

Medicina basada en evidencias.
Reducción relativa vs reducción
absoluta de riesgo

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Medicina basada en evidencias. Reducción relativa vs reducción absoluta de riesgo

Mario Menéndez-Conde Saiz*

RESUMEN

Se expone la necesidad de estudiar los beneficios de los medicamentos desde el punto de vista de la reducción del riesgo absoluto (RA) y no del riesgo relativo (RR). Se revisan los resultados obtenidos con tres medicamentos, principalmente en cardiopatía coronaria (CC): trombolíticos, (8 estudios), estatinas, (6 estudios) y clopidogrel comparado con aspirina, (1 estudio). Con trombolíticos la mortalidad en infarto agudo de miocardio (IAM) en promedio se redujo en 25% RR y en 2.5% RA. Las estatinas redujeron la mortalidad por cardiopatía coronaria, (CC) y el infarto de miocardio, (IM) mortal o no entre 18% y 42% RR y entre 0.8% y 3.6% RA. El clopidogrel comparado con aspirina redujo el IM mortal o no en 18% RR y 0.6% RA. Se concluye que se sobrevalora el beneficio de los medicamentos al aplicar la reducción de RR y que la valoración con la reducción de RA nos indica que estos medicamentos, todos de alto costo, no aportan beneficios a los pacientes desde el punto de vista estadístico. Se hace un análisis del valor del cálculo de "p" en la evaluación de los tratamientos.

Palabras clave: Valoración medicamentos, trombolíticos, estatinas, clopidogrel.

INTRODUCCIÓN

Kaplan¹ expone claramente la necesidad de basar las decisiones terapéuticas en evidencias firmes: "... se ha reconocido la necesidad de identificar los beneficios del tratamiento no con las reducciones relativas de riesgo (RR) sino con las reducciones absolutas (RA). Así, una reducción de accidentes cerebrovasculares de

ABSTRACT

In the light of the truth, the decrease in relative risk, (RR) must be abandoned in favor of the reduction in absolute risk (AR) in the evaluation of the benefits afforded by the medications. Three of them prescribed in coronary heart disease (CHD) are reviewed, thrombolytics (8 studies), in the prevention of mortality in acute myocardial infarction (AMI), statins (6 studies) and clopidogrel compared with aspirin (1 study) in the prevention of CHD or its complications, or myocardial infarction fatal or not. The thrombolytics reduced the mortality in AMI in average, 25% in RR and 2.5% in AR. The statins decreased the CHD or its complications, from 18% to 42% in RR and from 0.8% to 3.6% AR. The clopidogrel compared with aspirin reduced the myocardial infarction (MI) fatal or not in 18% RR and in 0.6% AR. It is concluded that the evaluation by RR magnifies incorrectly the benefits of the medications. They must be evaluated by the reduction in AR that demonstrates that the medications of high cost herein reported are of no benefit to the patients. It is mentioned the real meaning of "p" in the evaluation of the benefits afforded by the medicaments.

Key words: Medical drug evaluation, thrombolytics, statins, clopidogrel.

dos por 1,000 a uno por 1,000 es una disminución de 50% en el RR, pero sólo de 0.1% en RA. Una reducción de 200 por 1,000 a 100 por mil es también una reducción de 50% en RR, pero 10% en RA. La cuestión se demuestra en forma satisfactoria con los resultados de los seis ensayos clínicos principales del tratamiento de los hipertensos ancianos, donde la reducción de RR fue similar en todos los estudios, pero la de RA fue progresivamente mayor mientras más alto era el riesgo en poblaciones no tratadas".²

Al respecto se deducen las siguientes fórmulas:

Reducción de RR = $1 - (e/E)$;
reducción de RA = $E - e$;

E = mayor frecuencia del evento;
e = menor frecuencia del evento.

Abreviaturas:

RR Riesgo relativo,
RA Riesgo absoluto,
IM Infarto de miocardio,
IAM Infarto agudo de miocardio,
CC Cardiopatía coronaria.

* Departamento de Cardiología, Hospital Universitario, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

De acuerdo con lo expresado por Kaplan se revisarán los estudios sobre tres medicamentos previa-

mente valorados en términos de reducción de RR, con la aplicación de reducción de RA. Estos medicamentos son trombolíticos (8 estudios), en la prevención de mortalidad en IAM, estatinas (6 estudios) en la prevención primaria y secundaria de la CC y clopidogrel comparado con aspirina en la prevención de problemas isquémicos (un estudio).

Trombólisis en IAM

El grupo de trabajo en reperfusión miocárdica de la Sociedad y Federación Internacional de Cardiología (ISFC)³ publica los resultados de la mortalidad a corto plazo en ocho estudios multicéntricos de trombolíticos vs control en IAM. En total se estudiaron 47,621 pacientes con seguimiento de 14 a 35 días, promedio 28 días. La reducción de RR estuvo entre 11 y 51%, promedio 25%, la de RA entre 0.8% y 5.8% promedio 2.5%. El valor de p 0.000001.

Estatinas en prevención de CC

Los dos primeros estudios, WOSCOP^{4,5} y AFCAPS/Tex CAPS⁶ son de prevención primaria.

El WOSCOP se realizó en una población escocesa de 6,595 hombres con colesterol medio de 272 mg/dL aleatorizados a pravastatina vs placebo con seguimiento promedio de 4.9 años. Se registraron 248 eventos coronarios, 7.5% (muerte o IM mortal o no) en el grupo placebo y 174 eventos 5.2% en el grupo pravastatina. La reducción de RR 31%, de RA 2.3%. El valor de p 0.000197.

El AFCAPS/Tex CAPS compara lovastatina (dosis diaria 20 a 40 mg) vs placebo en 5,608 hombres y 997 mujeres. Niveles medios de colesterol total y LDL respectivamente 221 y 150 mg/dL. Seguimiento medio 5.2 años. En el grupo tratado la incidencia de IM mortal o no fue de 3.5% y en el grupo placebo de 5.5%. La reducción de RR fue de 40% y la de RA de 2%. En cuanto a la aparición de angor inestable en el grupo lovastatina fue de 1.8% y en el grupo placebo de 2.6%. Reducción de RR 31%, de RA 0.8%. Valor de p 0.000001.

Los siguientes cuatro estudios fueron sobre prevención secundaria 4S,⁷ CARE,⁸ LIPID⁹ y HPS.¹⁰

El 4S escandinavo, incluyó 4,444 pacientes aleatorizados a simvastatina 20-40 mg día vs placebo con seguimiento medio de 5.4 años. Los pacientes sufrieron de angor o IM previo. Los niveles iniciales promedio de colesterol total y LDL 263 y 190 mg/dL respectivamente. Muertes coronarias en el grupo placebo 8.5%, en el grupo simvastatina 4.9%. Reducción de RR 42%, de RA 3.6%. Valor de p 0.000196.

El CARE es un estudio norteamericano de pravastatina vs placebo en 4,159 pacientes con IM previo y colesterol por debajo de 240 mg/dL. Seguimiento de 5 años. La mortalidad cardiovascular o IM no mortal fue de 10.2% en el grupo pravastatina y de 13.2% en el grupo placebo. Reducción de RR 24%, de RA 3%. Valor de p 0.00257.

El LIPID un estudio australiano neozelandés de 9,014 pacientes con historia previa de IM o angor inestable. Colesterol entre 155 y 271 mg/dL. Seguimiento 6.1 años. Se compararon los resultados de pravastatina 40 mg al día vs placebo. La mortalidad coronaria en el grupo placebo 8.3%, en el grupo pravastatina 6.4%. Reducción de RR 23%, de RA 1.9%. Valor de p 0.000515.

El estudio HPS (Heart Protection Study) realizado en el Reino Unido, en 20,536 pacientes con simvastatina 40 mg al día vs placebo. Seguimiento 5 años. Muertes coronarias con placebo 6.9% con simvastatina 5.7%. Reducción de RR (aquí llamada reducción proporcional) 18%, de RA 1.2%. Valor de p 0.0005.

Clopidogrel vs aspirina

El CAPRIE¹¹ es un estudio multicéntrico internacional, aleatorio, doble ciego de 19,185 pacientes en el que se compara el clopidogrel 75 mg diarios con aspirina 325 mg al día en la prevención de manifestaciones isquémicas. Los pacientes aleatorizados presentaron: 1) historia reciente de IM (dentro de 35 días); 2) historia reciente de enfermedad isquémica cerebral (dentro de 6 meses) con lo menos una semana de secuelas neurológicas; 3) enfermedad isquémica vascular establecida objetivamente. Seguimiento promedio 1.6 años, máximo 3 años. Se asignaron a clopidogrel 9,599 pacientes y a aspirina 9,586 pacientes. En el grupo clopidogrel 2.86% sufrieron nuevo IM mortal o no y en el grupo aspirina 3.47%. La reducción de RR 18%, de RA 0.6%. Valor de p 0.16026. En el caso de nueva enfermedad isquémica cerebral en el grupo aspirina 4.81% y en el grupo clopidogrel 4.56%. Reducción de RR 5%, de RA 0.25%.

DISCUSIÓN

Trombólisis en IAM

La reducción de RR de 25% en promedio de mortalidad reportada en los 8 estudios multicéntricos, es

una sobrevaloración del beneficio de los trombolíticos. En cambio la reducción en promedio de RA de 2.5% es correcta y no significativa. Aún más la incidencia global de hemorragia intracraneal de 0.75% con trombolíticos¹² disminuye el supuesto beneficio de éstos. La reducción de RR a favor del grupo control es de 100% y la de RA de 0.75%. Se puede asegurar que todos los pacientes que sufrieron dicha hemorragia recibieron trombolíticos.

Estatinas en CC

En los dos estudios de prevención primaria, WOSCOP y AFCAPS/Tex CAPS, las reducciones de RA de 2.3% y 0.8% no son significativas.

En cuanto a los 4 estudios sobre prevención secundaria, las reducciones de RA entre 1.2 y 3.6 tampoco son significativas. Es importante señalar que los tres primeros estudios 4S, CARE y LIPID sumaron 17,206 pacientes y el HPS publicado 4 años después del LIPID, en 20,536 pacientes, por lo tanto de alto costo, no se justifica, ya que como era de esperarse obtuvo resultados similares.

Clopidogrel vs aspirina en enfermedad isquémica

En el estudio CAPRIE la reducción de RR de 18% y de RA de 0.6% de RA en IM muestran nuevamente la sobrevaloración del medicamento al aplicar la reducción de RR y la de RA no es significativa. Las disminuciones fueron aún menores en caso de enfermedad vascular cerebral. La frecuencia de abandono de tratamiento por reacciones adversas gastrointestinales fue la misma con clopidogrel 3.2% que con aspirina 4%.

Los resultados obtenidos con los tres grupos de medicamentos al ser valorados con la reducción de RA y no de RR no revelan que sean de beneficio para los pacientes, debido al inaceptable aspecto costo beneficio.

Los valores de p obtenidos todos por debajo del máximo aceptado de 0.05 al parecer están a favor de los medicamentos, pero estos valores hay que entenderlos en lo que significan, para no darles más importancia de la que realmente tienen: una p digamos de 0.00001 significa que es prácticamente seguro que el medicamento tuvo alguna incidencia o sea que la posibilidad de que no la tuviera sería como sacarse una lotería con un número entre cien mil, pero no da ninguna información sobre el grado de beneficio, solamente dice que es prácticamente seguro que puede

ayudar en algo, pero ese algo puede ser insignificante.

De lo anterior se deduce que la mejor manera de valorar un medicamento es con la aplicación de la reducción de RA.

CONCLUSIÓN

Los trombolíticos y las estatinas han sido sobrevalorados en estudios que aplican la reducción de RR. Su utilidad no ha sido comprobada desde un riguroso análisis estadístico. Es necesario aplicar la reducción de RA para valorar adecuadamente los beneficios de un tratamiento. El clopidogrel tiene la misma utilidad que la aspirina, su costo cuarenta veces mayor lo hace inaceptable. No se explica el motivo por el cual los dos medicamentos se deben prescribir asociados.

AGRADECIMIENTO

A Federico Menéndez-Conde Lara PhD por su apoyo en los aspectos estadísticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan NM. La decisión para utilizar fármacos. En: Kaplan NM. *Tratamiento de la hipertensión*. 7ª Ed. D.F. México. EMIS, Inc. Medical Publishers. 1998: 62-69.
2. Lever AF, Ramsey LE. Treatment of hypertension in the elderly. *J Hypertens* 1995; 13: 571-579.
3. Grupo de Trabajo en Reperusión Miocárdica. Sociedad y Federación Internacional de Cardiología (ISFC). Reperusión en el infarto agudo de miocardio. *Arch Inst Cardiol Mex* 1994; 64: 373-387.
4. Shepherd J, Cobbs SM, Ford I, Isles CG, Corimer AR, Mac Farland PW et al. For the West of Scotland Coronary Prevention Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
5. West of Scotland Coronary Prevention Study Group: Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-1445.
6. Downs JR, Clearfield M, Weis 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: result of ASCAPS/Tex CAPS Air Force Texas. Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-1622.
7. Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4,444 patients with coronary heart disease. The Scandinavian Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
8. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG et al. The effect of pravastatin in coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-1009.
9. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic

- Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
10. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo control trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
 11. CAPRIE Steering Committee. A randomized blinded trial of clopidogrel vs aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
 12. Braunwald E, Antman EM. Coronary thrombolysis. In:

Braunwald E. *Heart Disease*. 5th Ed. WB Saunders Company. 1997: 1215-1221.

Dirección para correspondencia:

Mario Menéndez-Conde Saiz

Alicante No. 7. Col. Las Palmas.

C.P. 72550, Puebla, Pue.

Tel. 01 (222) 7 55 36 14

E-mail: menendez@gemtel.com.mx