

Quimioprofilaxis en el siglo XXI. Algunos problemas del uso de medicamentos para la prevención primaria de enfermedades

J. Gérvas

Médico General. Canencia de la Sierra. Madrid. Equipo CESCA. Madrid.

Quimioprofilaxis es un término clásico en salud pública que los médicos clínicos asociamos a la utilización de isoniacida para reducir la incidencia de la tuberculosis en pacientes positivos a la tuberculina, presuntamente infectados con *Mycobacterium tuberculosis*. Si nos recomiendan el uso de la simvastatina en diabéticos con perfiles normales de lípidos lo entendemos como prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, no como quimioprofilaxis, pero también es quimioprofilaxis, no cabe duda. Quimioprofilaxis es la prevención (profilaxis) de las enfermedades por la administración de agentes químicos en prevención primaria, secundaria o terciaria.

Es casi increíble la variedad y la cantidad de productos químicos empleados en la prevención primaria de enfermedades. Al lector se le ocurrirán muchos, desde las vacunas hasta los hipolipemiantes. Hay más. Por ejemplo, el uso sugerido del ondansetrón antes de la anestesia para evitar las náuseas y vómitos posquirúrgicos. O el del tamoxifeno en la prevención primaria del cáncer de mama. O el de los inhibidores de la neuramidasa, como el zanamivir, en la prevención de la gripe. O el de la aspirina en la prevención primaria y secundaria del cáncer de colon. O el de acenocumarol en la prevención de los ictus en los pacientes con fibrilación auricular. O el de la finasterida en la prevención primaria del cáncer de próstata. O el de las heparinas de bajo peso molecular y los anticoagulantes en la prevención de la tromboembolia en la inmovilización por fracturas óseas. Son sólo algunos ejemplos para demostrar la variedad de la quimioprofilaxis al comienzo del siglo XXI. Es una variedad que nos lleva al límite de la filosofía, la cultura y la ciencia médica. Así, ¿es quimioprofilaxis el uso de la píldora anticonceptiva, que evita el embarazo?, ¿y el uso de la terapia hormonal en la menopausia?, ¿y el de la acarbosa en la disminución de la tolerancia a la glucosa, para controlar el riesgo cardiovascular y el desarrollo de diabetes?, ¿y el de psicofármacos en el suicidio asistido o la eutanasia en un enfermo terminal? De-

pende. Depende de lo que consideremos enfermedad, uno de los problemas de la moderna quimioprofilaxis primaria. Por otro lado, ¿es quimioprofilaxis administrar ácido fólico en el período periconcepcional para disminuir la frecuencia de defectos del tubo neural?, ¿y recomendar la ingesta moderada de alcohol para disminuir la frecuencia de la isquemia de miocardio?, ¿y utilizar sistemáticamente la anestesia epidural para evitar los dolores probables del parto? Depende. Depende de lo que entendamos por agente químico, por medicamento.

Aceptar sin más todas las recomendaciones de quimioprofilaxis que proceden de expertos y de estudios de variable calidad convertiría a nuestros pacientes en consumidores perpetuos de medicamentos. Además, algunos productos químicos tienen eficacia y efectividad demostrada, como la isoniacida, pero muchos de ellos *a)* tienen más perjuicios que beneficios; *b)* no tienen perjuicios conocidos pero ofrecen un beneficio dudoso, o *c)* sin tener perjuicios conocidos tienen beneficios marginales, que dan poco para lo mucho que cuestan (en dinero, tiempo, cumplimiento y demás). Por eso, el médico clínico debería ser juicioso y cauteloso en el uso de la quimioprofilaxis.

La cuestión obliga a decidir acerca de algunos problemas básicos en el ejercicio de la medicina, entre ellos:

1. Aceptar que vivir es morir (el concepto de riesgo). No podemos ver la vida sin su complementario, la muerte. La misión del sistema sanitario no es evitar muertes, sino *a)* prolongar vidas al retrasar muertes innecesariamente prematuras y sanitariamente evitables; *b)* prestar cuidados que faciliten una muerte digna, cuando es inevitable, y *c)* curar, aliviar y consolar en otros casos, cumpliendo el *primum non nocere*. La vida está llena de riesgos y aunque es entendible que una sociedad opulenta presente más aversión al riesgo que una más pobre, los médicos no podemos aceptar el papel de dioses de la prevención que se nos quiere adjudicar. Nos basta con cumplir nuestro humilde papel respecto a las

mueres innecesariamente prematuras y sanitariamente evitables, la muerte digna y la curación (rara), el consuelo (casi siempre) y el alivio (siempre) frente a la enfermedad y el sufrimiento. Pero la sociedad quiere *pornoprevención*¹, la ecuación cerrada contra la incertidumbre y la indeterminación, y los médicos no podemos darla en lo que respecta a la salud. “Más vale prevenir que curar” es lema de una sociedad reaccionaria que cree que puede comprar seguros de vida (irónicamente, lo que se vende como seguro de vida no es más que una compensación para los designados por el finado, tras su muerte). Además, el equivocado concepto de riesgo que transmiten algunos epidemiólogos y especialistas interesados lleva a los pacientes y a los médicos clínicos poco formados a pensar en que la eliminación de dichos riesgos anula la probabilidad de la enfermedad. La osteoporosis y la hipertensión, por ejemplo, no son enfermedades sino factores de riesgo; es decir, son factores presentes con alta frecuencia en los pacientes que sufren, respectivamente, fracturas y enfermedad cardiovascular, pero no son la causa de éstas. Muchos profesionales transmiten a los pacientes, y a la población, la idea equivocada que atribuye causalidad a lo que no es más que una asociación estadística, y transforman los factores de riesgo, como la hiperlipemia, en causa de verdaderas enfermedades^{2,3}. La *pornoprevención* conlleva la exigencia de eliminar dichos riesgos, convertidos en pavorosas epidemias modernas, a cualquier precio, al precio de una quimioprofilaxis de dudoso beneficio o con riesgos mortales, que los médicos de cabecera deberíamos rechazar (recuerde el lector la dura lección de la cerivastatina)⁴.

2. *Tener siempre en cuenta el efecto cascada.* Toda decisión, activa o pasiva, tiene beneficios y perjuicios, y las decisiones médicas también. Es imposible, pues, elegir una opción que tenga sólo beneficios. Para hablar con precisión, deberíamos elegir las opciones terapéuticas para los pacientes seleccionando la alternativa con mayor probabilidad de beneficio y menor probabilidad de perjuicio. Este principio básico dificulta en extremo la decisión médica, que pasa de ser aparentemente sencilla a manifiestamente incómoda, pues no es fácil acertar ni siquiera utilizando la mejor experiencia y la mejor ciencia médica. Los ensayos clínicos sólo ayudan a seleccionar una alternativa con un probable mejor resultado si el paciente y la terapéutica se parecen a los del ensayo. Por otra parte, en el caso del tratamiento curativo o paliativo es muy probable que las ventajas de la opción escogida compensen los inconvenientes del sufrimiento que se pretende evitar y, además, el paciente suele esperar algo que alivie su sufrimiento. Hay, pues, un contrato implícito, al menos, por el que se aceptan los riesgos, si están bien fundados, en la expectativa de un beneficio superior. En la quimioprofilaxis es muchas veces el profesional el que toma la iniciativa y ofrece a la persona sana un tratamiento, con lo que inicia una cascada. Por ejemplo, transformar el embarazo en una situación que requiere medicamentos, como el áci-

do fólico, inicia una cadena, una cascada de eventos, que explica que las mujeres embarazadas y sus médicos de cabecera acepten como normal un encarnizamiento diagnóstico y terapéutico que incluye prácticas concatenadas sin fundamento científico, como las ecografías de cribado, el cribado de la diabetes gestacional o la episiotomía de rutina^{5,6}. Por cierto, los suplementos de ácido fólico se recomiendan durante todo el embarazo sin ningún fundamento científico, pues el surco neural se cierra en torno a la tercera semana de gestación. La creación de expectativas infundadas (embarazos y niños sanos en el 100% de los casos, para seguir con el ejemplo previo) lleva al desprecio de los riesgos que conlleva toda actividad médica, incluida la quimioprofilaxis primaria. Así, se vuelve difícil matizar, adaptar la decisión a las circunstancias y al paciente, y se establecen protocolos que ayudan a no pensar en el efecto cascada⁶. Por ejemplo, el riesgo de muerte iatrogénica que conlleva la prevención universal del ictus con el tratamiento anticoagulante en los pacientes con fibrilación auricular, cuando sabemos que hasta el 25% de dichos pacientes tienen un bajo riesgo de ictus, por lo que pueden ser tratados con simple aspirina y tener una incidencia de ictus similar a la de la población de su edad sin fibrilación auricular.

3. *No abusar de la prerrogativa social de transformar situaciones en enfermedades.* En la prevención se aceptan unos costes presentes por un bien futuro. Es decir, la persona sana o paciente asintomático adopta un comportamiento de enfermo, se somete a una disciplina médica concreta y acepta los inconvenientes de la prevención, en el buen supuesto de ventajas futuras. Para facilitar la aceptación individual y social el médico tiene el poder de transformar situaciones normales en patológicas, en enfermedades. El espurio proceso que legitima la intervención médica es siempre el mismo: *a)* se establece un tratamiento (la terapia hormonal posmenopáusica, por ejemplo); *b)* se convierte en enfermedad la situación en que se aplica, a través del poder de etiquetaje que la sociedad otorga a los médicos (la menopausia, para seguir con el ejemplo); *c)* se pierde la capacidad de discriminación, de forma que el tratamiento o actividad se ofrece a grandes masas de población, enfermas sin saberlo (todas las mujeres menopáusicas), y *d)* se implica a los pacientes y a sus familiares para exigir el tratamiento o actividad y para forzar a los médicos sensatos y a las autoridades sanitarias reacias⁵. En el caso que nos ocupa todos hemos podido oír a ginecólogos convincentes (y médicos de cabecera, por desgracia) que interpretaban los signos y síntomas de la menopausia en clave patológica, y ofrecían la terapia hormonal *sustitutiva* (en su jerga) como el santo Grial que evitaría desde los infartos de miocardio a la demencia senil y la osteoporosis, además de mantener la piel y los genitales externos como los de una adolescente. Hay que decir que la oferta coincide con una demanda que ve el hecho de envejecer como una condena, no como una oportunidad para enno-

blecer el alma. Es muy fácil crear nuevas enfermedades que justifiquen nuevos tratamientos, especialmente nueva quimioprofilaxis (por la búsqueda heroica de la prevención, la *pornoprevención*), y medicalizar eventos y actividades normales de la vida, como el embarazo, la menopausia, la sexualidad, la insatisfacción de vivir y la muerte. A ello hay que negarse con determinación y ciencia.

4. *Rechazar el paternalismo.* El fin no justifica los medios. Tampoco en medicina. Por ejemplo, podemos y debemos ofrecer la vacunación contra la gripe a los grupos de población en los que se espera mayor beneficio, pero no podemos forzar a ningún paciente a que se vacune presentando la vacunación como transformadora radical, como invulnerabilidad frente a la gripe. Incluso en ancianos recluidos en asilos, el grupo en el que hay mayor eficacia, la vacuna tiene una efectividad del 40%, no del 100%, lo que hay que explicar con franqueza y claridad a los pacientes. Para seguir con el ejemplo de las vacunas, los profesionales sanitarios deberíamos ser capaces de explicar a la población y a los interesados, para que decidan por sí mismos, que muchas vacunas, especialmente las multidosas, contienen timerosal, derivado orgánico de mercurio de toxicidad probada. Este matiz, de información veraz, es tanto más importante cuando el beneficio marginal es menor con las nuevas vacunas, que amplían el calendario vacunal infantil sin límite aparente y para enfermedades cada vez más infrecuentes. Pero también sirve de ejemplo, de nuevo, la terapia hormonal en la menopausia (ofrecida, aunque nunca tuvo fundamento científico), que tras la publicación de varios ensayos clínicos que demostraron su peligrosidad (aumento del cáncer invasivo de mama, enfermedad coronaria, embolias e ictus, entre otros eventos patológicos) y el correspondiente escándalo incluso en la prensa diaria, fue despachado con un simple “la composición de los parches que utilizamos en España no es la misma que la de los que utilizaron las mujeres americanas del ensayo clínico”. ¿Y qué decir de la aplicación sistemática de la anestesia epidural en el parto sin explicar sus inconvenientes y las alternativas? Otro ejemplo más reciente es el caso de la recomendación del de la finasterida para prevenir o retrasar la aparición del cáncer de próstata (incidencia del 18% en el grupo experimental –varones sanos de 55 años o más, ingesta de 5 mg de finasterida diarios durante 7 años– frente al 24% en el grupo control)⁷. La quimioprofilaxis primaria con finasterida tiene el inconveniente de una disminución del deseo y la potencia sexuales, que se compensa por la menor presentación de alteraciones en la micción. Pero lo verdaderamente importante (que no se le suele explicar claramente al médico de cabecera) es que el grupo experimental, el tratado con finasterida, tuvo cánceres mucho más agresivos (la incidencia global fue menor, pero los cánceres evitados fueron los localizados y poco agresivos) lo que hace pensar que el tratamiento no disminuye la mortalidad por cáncer de próstata sino que, quizá, la aumenta. Para no ser paternalis-

tas, pues, hay que explicar al paciente que si le tratamos durante 7 años con 5 mg diarios de finasterida, disminuiríamos su probabilidad de incidencia de cáncer de próstata del 24 al 18% (cosa absurda, pues un paciente no puede como tal cumplir este resultado estadístico), pero que si tiene cáncer éste será mucho más agresivo, que decida si quiere tomar finasterida (que tendrá peor función sexual pero mejor actividad urinaria). ¿Lo hacemos así, o aceptamos los resultados intermedios (menor incidencia de cáncer de próstata, en el ejemplo del cribado con finasterida) como si fueran resultados finales (menor mortalidad por cáncer de próstata)?⁴.

5. *Ante la duda, optar por la prevención cuaternaria frente a otros tipos de prevención.* La prevención primaria trata de evitar la enfermedad, mientras que la prevención cuaternaria trata de evitar las consecuencias del exceso de cuidados médicos (trata de evitar el encarnizamiento diagnóstico y terapéutico)⁸. Puesto que el fundamento de la medicina es el *primum non nocere*, ya comentado, la prevención cuaternaria debería primar sobre cualquier otra opción preventiva o terapéutica. Lo primero es no producir más daños de los que conllevaría la evolución natural de la situación considerada y que se trata de modificar, ya sea, por ejemplo, diabetes, embarazo, enfermedad cardíaca, menopausia, cáncer de próstata o muerte. La cuestión no es fácil de resolver. Por ejemplo, y para seguir con el uso ya comentado de suplementos de ácido fólico para disminuir la incidencia de defectos del tubo neural en el feto, desconocemos el mecanismo de acción de dicha vitamina, pero la única hipótesis plausible sugiere que el ácido fólico provoca el aborto de los embriones defectuosos. ¿Lo saben los médicos y las pacientes a las que se les ofrece el tratamiento? Hay mujeres que rechazan el aborto por cuestiones morales, religiosas o éticas, y deberían poder decidir con libertad respecto al uso del ácido fólico, que puede alterar profundamente el curso natural del embarazo. En otro ejemplo ya comentado, el del uso de los hipolipemiantes en la prevención primaria de la enfermedad coronaria, deberíamos ser muy cuidadosos en España y otros países mediterráneos, pues además de su complejo y mal conocido mecanismo de acción (entre otros, desconocemos el mecanismo íntimo de acción que provoca la temible rabiomólisis), la incidencia de la enfermedad coronaria es mucho menor en estos países^{4,9}. Su empleo en España y otros países mediterráneos lleva a aplicar tablas, estimaciones de riesgo y protocolos derivados de poblaciones anglosajonas, básicamente de la cohorte de Framingham, agresivos e injustificados, que pueden hacer más daño que beneficio. La calibración de la ecuación de Framingham, con datos españoles, reduce del 64 al 13% la proporción de varones, diabéticos y fumadores (el grupo de mayor riesgo) incluidos en la casilla de riesgo coronario alto-muy alto. Y, en general, la calibración reduce 13 veces la proporción de casillas con una probabilidad mayor del 19% de riesgo coronario¹⁰. Por supuesto, otras muchas propuestas de quimioprofilaxis

son inútiles o peligrosas; sirvan de botón de muestra el uso de los inhibidores de la neuramidasa para prevenir la gripe (por los riesgos coronarios), el del tamoxifeno para prevenir el cáncer de mama (por falta de eficacia y aumento del riesgo de cáncer de endometrio), y el del ondansetrón para prevenir los vómitos (es más barato y seguro el uso de metoclopropamida). Sin olvidar que hay alternativas naturales, sencillas y eficaces, que se tienden a olvidar con las propuestas de quimioprofilaxis, como por ejemplo el desarrollo de vacunas contra adenovirus para evitar infecciones respiratorias altas, que conlleva la minusvaloración del simple lavarse las manos antes y después de comer y después de utilizar el retrete, acción que es tan eficaz, o más, que dichas vacunas en la disminución de la incidencia y propagación de estas infecciones. Así pues, primero la prevención cuaternaria, y segundo la oferta de la mejor alternativa de prevención primaria (más natural y cómoda, más sencilla y más eficaz, efectiva y eficiente).

Bibliografía

1. Verdú V. Pornoprevención. *El País*, 3 de enero de 2003; p. 29.
2. Silva LC. Hacia una cultura epidemiológica revitalizada. *Dimens Hum* 1997;1:23-33.
3. Miguel F. Factores de riesgo: una nada inocente ambigüedad en el corazón de la medicina actual. *Aten Primaria* 1998;22:585-95.
4. Gérvas J, Pérez Fernández M. El resultado intermedio como problema clínico y de salud pública. A propósito de la mortalidad por cervastatina. *Med Clin (Barc)* 2002;119:254-9.
5. Pérez Fernández M, Gérvas J. Encarnizamiento diagnóstico y terapéutico con las mujeres. *SEMERGEN* 1999;25:239-48.
6. Pérez Fernández M, Gérvas J. El efecto cascada: implicaciones clínicas, epidemiológicas y éticas. *Med Clin (Barc)* 2002;118:65-7.
7. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Scott M, Miller GJ, Ford LG, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:215-24.
8. Gérvas J, Pérez Fernández M. Genética y prevención cuaternaria. El ejemplo de la hemocromatosis. *Aten Primaria* 2003;32:158-62.
9. Gérvas J, Pérez Fernández M. Las hiperlipemias y la prevención primaria de la cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)* 1997;109:549-52.
10. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovás J, Cerdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.