

Una polipíldora podría mejorar la adherencia al tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular

A polypill may improve compliance of cardiovascular risk factors treatment

Yusuf S y col. Lancet 2009 Apr 18; 373, 1341-1351.

Objetivo

Comparar la eficacia de una "poli-píldora" (PP) que contenga estatinas, tres antihipertensivos y aspirina, con la administración de los mismos compuestos activos, pero en píldoras separadas; evaluando también la adherencia a dicha intervención.

Diseño, lugar y pacientes

Ensayo clínico en fase II*, doble ciego, aleatorizado y con análisis por intención de tratar*, realizado en 50 centros de India. Fueron enrolados pacientes de edad media (45 a 80 años) sin enfermedad cardiovascular (CV) y con un solo factor de riesgo CV entre los siguientes: diabetes tipo 2, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo durante los últimos cinco años, u obesidad abdominal.

Intervención

Las 2053 personas fueron aleatorizadas a uno de los siguientes nueve grupos:

1) El grupo más grande contó con 412 participantes asignados a una PP compuesta por 100 mg de aspirina, 20 mg de simvastatina, 12,5 mg de hidroclorotiazida, 50 mg de atenolol y 5mg de ramipril.

El resto de los individuos fue aleatorizado a uno de los otros ocho grupos de PP integrados por aproximadamente 200 participantes cada uno y a quienes se les prescribió en las mismas dosis que al grupo previamente descrito:

2) aspirina sola; 3) simvastatina sola; 4) hidroclorotiazida sola;

5) hidroclorotiazida más ramipril; 6) hidroclorotiazida más atenolol; 7) ramipril más atenolol; 8) los tres antihipertensivos juntos; 9) los tres antihipertensivos más aspirina.

Todas las píldoras eran del mismo color y tamaño y se indicó a los pacientes que las tomaran durante 12 semanas, interrumpiéndose luego el estudio.

Medición de resultados principales

Luego de 16 semanas de comenzado el estudio; los pacientes fueron evaluados clínicamente.

El resultado primario evaluó si el uso de PP se asoció a una reducción del colesterol LDL, de la presión arterial (PA) de la frecuencia cardiaca (FC) y a la presencia de efecto anti-plaquetario documentado por la reducción de la concentración de tromboxano urinario.

Los investigadores compararon los resultados entre los diferentes grupos y analizaron variaciones entre los valores basales (semana cero) y luego de la intervención (semana dieciséis).

También se valoró la adherencia a la intervención, la aparición de efectos adversos y los motivos del abandono a la intervención indicada.

Resultados principales

El uso de PP se asoció a una disminución de la presión arterial con relación directa al número de anti-hipertensivos incluidos en la misma. Ver tabla 1.

Tabla 1: comparación de la eficacia de los efectos antihipertensivos de las diferentes composiciones de las píldoras.

Tipo de polipíldora de acuerdo al antihipertensivo incluido	Diferencia con el grupo asignado a una polipíldora sin anti-hipertensivo en la reducción de la tensión arterial en mmHg (media, IC95%)	
	Sistólica	Diastólica
Hidroclorotiazida	2,2 mmHg (0,6 a 3,8)	1,3 mmHg (0,2 a 2,3)
Dos drogas antihipertensivas	4,7 mmHg (3,5 a 5,9)	3,6 mmHg (2,8 a 4,4)
Tres drogas antihipertensivas	6,9 mmHg (5,8 a 8,0)	5,0 mmHg (4,3 a 5,8)

Tanto la reducción del colesterol LDL como la del tromboxano urinario (indicador del efecto anti-plaquetario de la aspirina) fue menor en los asignados a PP que en quienes recibieron estatinas o aspirina como monodroga, pero sin diferencias estadísticamente significativas. Por ejemplo en quienes recibieron estatinas como monodroga el descenso del colesterol LDL fue 32mg/dL (IC95%: 27,7 a 35,8) y en quienes la recibieron en el contexto de la PP, fue 27mg/dL (23,9 a 30,1); mientras que la reducción de los niveles de tromboxano urinario fue 294 ng/mmol de creatinina (229 a 337) en los asignados al grupo PP; 348,8 (277,6 a 419,9) en los asignados a aspirina como monodroga y 350 (294,6 a 404,0) en los asignados a aspirina más tres anti-hipertensivos.

La FC fue menor (siete latidos; IC95% 6 a 8) en los grupos que contenían atenolol, sin diferencias significativas entre quienes

lo habían recibido en la PP o como asociación de dos drogas (con ramipril o con hidroclorotiazida).

No hubo diferencias significativas en los efectos adversos entre los diferentes grupos (fue la tercera causa de abandono: 3,8%). La principal causa de abandono fueron las cuestiones sociales (9,8%).

Conclusiones

Este tipo de formulación en forma de polipíldora con una asociación fija de varias drogas podría resultar conveniente para el tratamiento de individuos con múltiples factores de riesgo CV.

Palabras claves: polipíldora, factores de riesgo cardiovascular, adherencia, ensayo clínico doble ciego y aleatorizado.

Keywords: polypill, cardiovascular risk factors, compliance, double-blind randomised trial.

Fuentes de financiamiento: Cadila Pharmaceuticals, Ahmedabad, India.

Comentario

En 2003, Wald y col.¹ publicaron los resultados alentadores de un análisis de decisión realizado a través de un modelo de Markov* -que había incluido información obtenida de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y cohortes- sobre la eficacia hipotética de una PP para reducir el riesgo CV a través de la mejora simultánea de cuatro factores riesgo: colesterol LDL, presión arterial, función plaquetaria y homocisteinemia (esta última variable biológica era prometedora en aquel momento histórico pero no se considera hoy en día un factor de riesgo cuyo tratamiento repercute en una reducción del riesgo CV).

Según dicho análisis, para disminuir un 88% (IC95% 84% a 91%) el riesgo de desarrollo de cardiopatía isquémica y un 80% (IC95% 71% a 87%) el de accidente cerebrovascular en mayores de 55 años, la formulación debía ser tomada durante desde esa edad y contener: 1) una estatina (por ejemplo 10 mg de atorvastatina ó 40 mg de simvastatina); 2) tres drogas antihipertensivas como las utilizadas en el estudio que hoy hemos resumido, a la mitad de sus dosis estándares; 3) 75 mg de aspirina (75 mg); 4) 0,8 mg de ácido fólico.

Por lo tanto, celebramos este nuevo paso en el análisis de esta prometedora estrategia: un ensayo clínico en fase II.

Si bien los investigadores no pudieron explicar las diferencias de eficacia de la simvastatina utilizada como monodroga o en el contexto de la PP, suponen que el uso de esta droga asociado con otras se traduce en un 20% menos de dosis efectiva de simvastatina. Este hallazgo demuestra el valor de los estudios de fase II* como el que comentamos, que evalúan la farmacocinética y la farmacodinamia de las drogas antes de lanzar un ensayo clínico más grande (de fase III), que evaluará resultados duros y clínicamente más significativos como morbilidad, mortalidad o años de vida ganados. Surge de tal análisis que los efectos globales y efectivos de la PP no pueden ser asumidos como la simple sumatoria de efectos de cada uno de los fármacos que la componen.

En este estudio, la tasa de abandono de la medicación fue del 14,8%. Esto podría ser aceptable dentro de un ensayo, pero trasladado a la práctica, nos da una idea de que la intervención sería menos efectiva con tal abandono y más si esta PP se pres-

cribe en gente sana o con bajo riesgo CV.

Es interesante destacar que la medicación fue bastante bien tolerada, algo particularmente llamativo ya que quienes la recibieron eran previamente sanos y, algunos de ellos sin hipertensión arterial, lo que puede hacer suponer que tendrían un umbral más bajo para sentirse molestos por algún mínimo efecto adverso.

Si bien hay respaldo bibliográfico de que, independientemente del valor basal del colesterol LDL², ciertas disminuciones del mismo son beneficiosas, no hay una evidencia clara que demuestre que haya utilidad en la administración de antihipertensivos en personas no hipertensas. Esto implicaría la necesidad de contar con PP de diferentes dosis y drogas para los diferentes grupos de pacientes.

Por último, habría sido interesante que a los integrantes del grupo PP se les hubiera prescrito una sola pastilla y a los demás grupos, tantas píldoras como el número de fármacos indicado, con el objetivo de que el estudio gane validez externa. Este diseño nos proveería información sobre la efectividad de la "preparación PP", independientemente de la suma de componentes involucrados. Si bien perderíamos el enmascaramiento de la intervención -con los sesgos que esto puede implicar- dado que los resultados evaluados son bastante objetivos (TA, FC, niveles de lípidos, de tromboxano, etc.) este problema no parecería tan importante.

Comentarios de los comentaristas

La PP fue pensada como una estrategia simple y de bajo costo -ya habíamos comentado en EVIDENCIA en 2003 que casi todas las monodrogas candidatas a integrar la PP tienen vendida su patente- para reducir significativamente los eventos CV y con foco terapéutico en la población general¹. Sin embargo, esta estrategia poblacional implicaría cambiar el paradigma de medicar sólo a quienes tienen un riesgo CV alto, con la consiguiente "medicalización" de gente con pocos factores de riesgo y una eventual epidemia de efectos adversos.

* Ensayo clínico en fase II: si la comprobación preliminar de seguridad en la fase I ha sido satisfactoria se pasa a esta fase, que involucra la administración del fármaco a voluntarios sanos o que presentan la enfermedad para la que se ha concebido su empleo. La finalidad de la fase II es la de establecer mediciones preliminares de la relación entre la eficacia terapéutica y la toxicidad, así como establecer la dosis óptima o sus límites de variación en la condición a tratar y ajustar características farmacocinéticas.

Ver glosario*

Cynthia Dreksler [Servicio de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires. cynthia.dreksler@hospitalitaliano.org.ar]

Ignacio Vicente Lago [Servicio de Medicina Familiar del Hospital Italiano de Buenos Aires. ignacio.vicente@hospitalitaliano.org.ar]

Recibido el 15/05/09 y aceptado el 10/06/09.

Dreksler C., Vicente Lago I. El uso de una polipíldora podría mejorar la adherencia al tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular. *Evid Act Pract Ambul.* 12(3)86-87. Jul-Ago 2009. **Comentado de: Yusuf S y col. Effects of a polypill (polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial.** *Lancet* 2009 Apr 18; 373, 1341-1351. PMID: 19339045 Disponible en URL: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(09\)60611-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(09)60611-5/fulltext)

Referencia

1. Wald N y col. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. Resumido en castellano y comentado en:

<http://www.foroaps.org/files/megapildora.pdf>

2. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.