

Efecto del tratamiento con una cápsula polifarmacológica (policápsula) sobre los factores de riesgo en individuos de mediana edad sin enfermedad cardiovascular

Indian Polycap Study (TIPS), et al. 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;373:1341-51.

Análisis crítico: **José L. Tovar Méndez**

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

NefroPlus 2009;2(2):45-48.

■ Tipo de estudio y seguimiento

Estudio aleatorizado, doble ciego, en el que participaron 50 centros de la India, coordinados por un centro local (*St John's Medical College, Bangalore, India*) y un centro externo (*Population Health Research Institute, Hamilton Health Sciences and MacMaster University, Canadá*).

La inclusión de pacientes comenzó en marzo de 2005 y terminó en agosto de 2008. El tiempo de seguimiento planificado fue de 12 semanas para el conjunto de los individuos participantes, aunque en un 10% fue de ocho semanas por inclusión tardía en el estudio.

■ Asignación

La asignación factorial fue realizada mediante una página web segura a cada uno de los nueve grupos predefinidos diseñados para contestar a cinco preguntas básicas:

- ¿Puede diseñarse una cápsula que proporcione un efecto sobre los factores de riesgo cardiovascular modificables que sea similar al efecto aditivo de cada uno de sus componentes por separado?
- ¿Qué grado de reducción de la presión arterial (PA) y del colesterol-LDL (c-LDL) producirá en individuos que presentan niveles considerados normales de ambos factores de riesgo?
- ¿Será bien tolerada una cápsula farmacológica que contiene cinco componentes activos?
- ¿Pueden aparecer interacciones no sospechadas cuando los fármacos son administrados en una sola cápsula?
- ¿Disminuye la aspirina el efecto antihipertensivo de ramipril, hidroclorotiazida o atenolol?

■ Ética y registro

Los participantes firmaron un consentimiento informado, y el protocolo había sido aprobado por

los respectivos comités éticos. El estudio fue registrado con el número NCT00443794 en Clinicaltrials.gov.

■ Enmascaramiento

Los participantes recibieron una única cápsula con similar aspecto exterior, que garantizaba el enmascaramiento farmacológico de forma independiente al grupo al que habían sido asignados.

■ Pacientes

Participaron 2.053 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: sin enfermedad cardiovascular previa conocida, edad 45-80 años y un único factor de riesgo (diabetes tipo 2, PA sistólica >140 mmHg o diastólica >90 mmHg, pero <160/100 mmHg, fumadores en los 5 años previos, cociente cintura/cadera superior a 0,85 para las mujeres o a 0,90 para los varones, o niveles de lípidos anormales: c-LDL >3,1 mmol/l o c-HDL <1,04 mmol/l).

Criterios de exclusión: estar recibiendo alguno de los fármacos del estudio, tomar dos o más fármacos antihipertensivos, tener cifras de c-LDL >4,5 mmol/l o de creatinina >177 mmol/l o de potasio sérico >5,5 mmol/l.

■ Intervenciones

De forma aleatoria, los participantes fueron asignados a uno de los nueve grupos farmacológicos siguientes:

- Aspirina.
- Tiazidas.
- Tiazida + ramipril.
- Tiazida + atenolol.
- Ramipril + atenolol.
- Tiazida, + ramipril + atenolol.
- Tiazida + ramipril + atenolol + aspirina.
- Simvastatina.
- Policápsula con los cinco componentes farmacológicos (aspirina, tiazida, atenolol, ramipril y simvastatina).

Las dosis de los diferentes fármacos administrados fueron: hidroclorotiazida 12,5 mg, atenolol 50 mg, ramipril 5 mg, simvastatina 20 mg y aspirina 100 mg.

Para prevenir la aparición de hipotensión en las personas que tuviesen una PA normal, la dosis de ramipril fue de 2,5 mg durante los primeros 7 días.

La toma de la medicación fue en una sola cápsula diaria en todos los casos.

Antes de la distribución aleatoria, todos los participantes fueron explorados y se les realizó un electrocardiograma (ECG), bioquímica sanguínea y, en dos tercios de los sujetos, recogida de orina para determinar las concentraciones de 11-B2-dehidrotromboxano. Todas las muestras fueron analizadas en un laboratorio centralizado.

Durante el periodo de seguimiento se recogió información sobre la aparición de efectos adversos, el estado clínico de los participantes y la posible utilización de otros fármacos.

La PA y la frecuencia cardiaca se midieron tres veces en cada determinación, después de 5 minutos de reposo, con un aparato oscilométrico semiautomático en decúbito supino y tras 30 segundos y 2 minutos en posición ortostática.

■ Variables del estudio

El *Indian Polycap Study* se planteó la contestación a las cinco preguntas previamente mencionadas. Los parámetros objetivos de valoración del estudio fueron: c-LDL para los lípidos, PA para los fármacos

antihipertensivos, frecuencia cardiaca para el atenolol, 11-B2-dehidrotromboxano urinario para el efecto antiplaquetario de la aspirina y, como análisis de seguridad, la tasa de abandono de la medicación.

Además, se calculó la potencia de reducción del riesgo de ictus y de enfermedad coronaria a partir de los efectos observados sobre los factores de riesgo analizados.

■ Estadística

La hipótesis formulada fue que el efecto de la policápsula no sería inferior al de la combinación de los tres fármacos para disminuir la PA con o sin aspirina adicional. En caso de confirmarse esta hipótesis, todos los grupos con tres fármacos antihipertensivos se compararían con los grupos con dos, uno y ningún fármaco antihipertensivo, para poder valorar el efecto adicional de éstos.

En relación al estudio de lípidos, se comparó el efecto de la policápsula con el grupo que recibió simvastatina y también con la aspirina.

El análisis fue realizado por intención de tratamiento.

■ Promoción

El estudio estuvo financiado por Cadila Pharmaceuticals, Ahmedabad, India, que formó parte del comité del ensayo, aunque no participó en la recogida de los datos, ni en su interpretación, ni tampoco en la redacción del informe final. Diversos conflictos de intereses fueron comunicados por los principales miembros de la dirección, análisis y redacción del estudio.

RESULTADOS PRINCIPALES

Datos basales a la inclusión: la distribución por grupos en relación a la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la PA sistólica y diastólica, la frecuencia cardiaca, los valores de lípidos, la presencia de diabetes, el número de fumadores activos o de individuos que recibían tratamiento antihipertensivo adicional fue similar en todos los grupos.

Variables del estudio y análisis por subgrupos: en comparación con los grupos que no recibieron fármacos antihipertensivos, la policápsula disminuyó la PA sistólica en 7,4 mmHg y la presión diastólica en

5,6 mmHg, cifras similares a las obtenidas con la toma de tres fármacos antihipertensivos con o sin aspirina. La reducción de las cifras de presión fue mayor a medida que aumentaba el número de fármacos antihipertensivos usado: 2,2/1,3 mmHg con un fármaco, 4,7/3,6 mmHg con dos fármacos y 6,3/4,5 mmHg con tres fármacos.

La disminución de los valores de c-LDL con la policápsula fue significativamente inferior que la conseguida con simvastatina sola (0,7 mmol/l frente a 0,83 mmol/l ($p = 0,04$), pero en ambos casos la disminución del colesterol fue significativa frente a los grupos que no recibieron simvastatina.

La reducción de la frecuencia cardiaca en el grupo tratado con la policápsula fue similar a la de los otros grupos que recibieron atenolol (7,0 latidos por minuto), y en ambos casos fue significativamente mayor que la observada en los grupos sin atenolol.

Las disminuciones en la eliminación urinaria de 11-B2-dehidrotromboxano fueron similares con la policápsula (283,1 ng/mmol creatinina) que con el resto de los grupos que tomaron aspirina, bien sola o en combinación con los fármacos antihipertensivos (350,0 y 348,8 nmol/mmol creatinina, respectivamente).

La tolerabilidad de la policápsula fue similar a la del resto de tratamientos, sin comprobarse la existencia de una mayor prevalencia de efectos adversos en relación al número de componentes activos de cada grupo de tratamiento.

La potencial disminución del riesgo de enfermedad coronaria y de ictus a partir de la reducción de la PA y de la frecuencia cardiaca observadas y de los efectos de la aspirina y de la simvastatina fue del 62% para la enfermedad coronaria y del 48% para el ictus.

Seguridad: las tasas de abandono fueron similares entre los diferentes grupos del estudio.

El número de pacientes que presentaron mareos, aumentaron los niveles de creatinina en más del 50% o el potasio por encima de 5,5 mmol/l, o doblaron los valores de las enzimas hepáticas fue similar en los diferentes grupos del estudio. El porcentaje de pacientes que presentaron efectos adversos específicos por la medicación administrada fue del 3,8%.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La composición de la policápsula utilizada en este estudio puede ser usada para reducir múltiples factores de riesgo y el riesgo cardiovascular.

CLASIFICACIÓN Y COMENTARIOS

Clasificación

Subespecialidad: enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Policápsula/Polipíldora. Disminución farmacológica del riesgo cardiovascular.

Clase de recomendación: IIb.

Nivel de evidencia: B.

COMENTARIOS DEL REVISOR

Diversos ensayos clínicos han demostrado que los medicamentos que disminuyen los niveles de c-LDL, la PA y la función de las plaquetas con aspirina reducen la incidencia de enfermedad isquémica del corazón e ictus. Sin embargo, hay pruebas de que el tratamiento de un único factor de riesgo produce solamente una limitada prevención de estas complicaciones. Por este motivo, hace unos años varios autores británicos propusieron una estrategia diferente, más agresiva, para prevenir las enfermedades cardiovasculares, basada en tres principios: intervenir sobre cualquier individuo en riesgo, independientemente del nivel que presente en los factores de riesgo, intervenir de forma conjunta sobre todos los factores de riesgo reversibles y reducirlos al máximo¹.

Esta estrategia de prevención de las enfermedades cardiovasculares, basada en los resultados de los estudios publicados, fue la inspiración teórica del tratamiento diario con una polipíldora que contuviese seis componentes farmacológicos para disminuir los cuatro factores de riesgo modificables: c-LDL, colesterol total, PA, actividad plaquetaria y homocisteína. Mediante esta combinación de agentes terapéuticos, se estimó que se podría reducir la incidencia de enfermedad coronaria en un 88% y de ictus en un 80%, con un relativamente escaso número de efectos adversos. Esta estrategia ha sido objeto de un importante debate científico y su aplicación no ha sido todavía aceptada. El estudio TIPS que comentamos es un importante paso adelante para la aplicación práctica de este concepto terapéutico, aunque en este caso los principios farmacológicos aplicados no han contemplado la administración de ácido fólico para reducir los niveles de homocisteína y, por otro lado, han considerado la utilización de betabloqueadores como agentes que disminuyen la frecuencia cardiaca.

Los resultados del estudio TIPS demuestran que cada uno de los componentes de la policápsula ha actuado eficazmente: la estatina ha disminuido el colesterol, los tres antihipertensivos han reducido los valores de la PA y en mayor grado a medida que se incluía más de un fármaco, y la aspirina disminuyó la agregabilidad plaquetaria.

Un efecto no esperado en el grupo que recibió la policápsula fue el hallazgo de que la reducción de las cifras de colesterol fue menor que la que se produjo con la simvastatina administrada como único componente. Este importante hallazgo no ha sido todavía suficientemente comentado y plantea la posibilidad de que existan interacciones farmacológicas importantes:

¿podrían algunos de los componentes de la policápsula reducir la eficacia de las estatinas, bien por interacción farmacológica o porque afecten los valores de colesterol de la sangre?

La administración de la policápsula se acompañó de una buena tolerabilidad, y aunque el número de abandonos del tratamiento fue relativamente alto (15%), no parecía estar asociado a efectos adversos de la medicación. Este aspecto es especialmente importante en lo que se refiere a la medicación antihipertensiva, ya que, teniendo en cuenta la forma de distribución de los grupos tratados, muchos de los pacientes que recibieron la policápsula no tenían la PA elevada y, sin embargo, aparentemente toleraron bien la medicación. Por otro lado, hay efectos adversos, como la aparición de hipercalemia o la elevación de la creatinina, que, aunque en el estudio se recogen solamente como un 3,8%, tienen la suficiente importancia para ser considerados graves; por lo tanto, se debería considerar qué tipo de pacientes no son candidatos a recibir la policápsula debido a la posible aparición de estas complicaciones.

Llama la atención la inclusión del atenolol como integrante farmacológico de la policápsula, basándose en la reducción de la frecuencia cardíaca, cuando es un fármaco que en algunas guías de tratamiento de la hipertensión arterial se considera que no debería ser considerado un fármaco de primer nivel de tratamiento² según los resultados de algunos estudios. Es cierto que la frecuencia cardíaca elevada se ha asociado a una mayor mortalidad en los hipertensos en el estudio Framingham³, pero se desconoce si los fármacos que la reducen ofrecen un beneficio adicional a la propia reducción de la PA.

La idea de simplificar el tratamiento de aquellos individuos que padecen varios factores de riesgo cardiovascular tratando de reducir el número de comprimidos

diarios que toman es realmente sugestiva y lógica y, de hecho, ya se aplica en la práctica clínica diaria. Una aplicación extensa de la policápsula podría basarse en la esperanza de conseguir un mejor cumplimiento terapéutico, basándonos en la simplicidad de su aplicación. Sin embargo, parece imprescindible la realización de ensayos clínicos de fase III que avalen la eficacia y, sobre todo, la seguridad de la administración combinada de todos estos fármacos en pacientes que en todos los casos presentan indicaciones claras de tratamiento con determinados fármacos, como por ejemplo aquéllos cuya PA se considera normal.

CONCLUSIONES DEL REVISOR

Los resultados epidemiológicos que demuestran que el tratamiento del factor de riesgo fundamental para una determinada complicación es de una eficacia limitada son evidentes y apoyarían la estrategia de prevenir activamente otros factores de riesgo, aunque se encuentren en niveles hasta ahora no considerados importantes.

Sin embargo, el concepto del tratamiento con la polipíldora a todos los individuos con un único factor de riesgo plantea todavía problemas conceptuales, y sobre todo de seguridad, que hacen aconsejable la realización de más estudios, especialmente en fase III, que avalen su eficacia y seguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80 %. *BMJ* 2003;326:1419.
2. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328:634-40.
3. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham heart study. *Am Heart J* 1993;125:1148-54.