

¿Es eficaz y seguro usar una cuádruple combinación de fármacos antihipertensivos a dosis mínimas como tratamiento inicial en pacientes hipertensos?

Chow CK, Thakkar J, Bennett A, Hillis G, Burke M, Usherwood T, et al. Quarter-dose quadruple combination therapy for initial treatment of hypertension: placebo-controlled, crossover, randomised trial and systematic review. *Lancet*. 2017;389:1035-42.

Análisis crítico: **Victoria Pendón-Ruiz de Mier¹, Cristian Rodelo-Haad², Rafael Santamaría¹**

¹ UGC de Nefrología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

² Instituto Maimonides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Córdoba

NefroPlus 2017;9(2):32-35

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico aleatorizado, cruzado, doble ciego, controlado con placebo. También se realiza revisión sistemática sobre el tema.

■ Asignación

- Aleatorizada y enmascarada: se realizó asignación del orden del tratamiento de manera aleatoria. Los participantes e investigadores no conocían el orden asignado de tratamiento.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego: el seguimiento fue ciego para investigadores y participantes. El enmascaramiento se realizó usando cápsulas opacas idénticas para la preparación del placebo y tratamiento objeto de estudio.

■ Ámbito

- Fueron reclutados pacientes con hipertensión arterial (HTA) no tratados en 4 centros de atención primaria en Sídney (Australia), principalmente por médicos generalistas.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Adultos mayores de 18 años.
- Presión arterial (PA) sistólica o diastólica medida en la clínica > 140 o 90 mmHg, respectivamente, o ambas > 140/90 mmHg en 2 medidas en días separados.
- PA sistólica o diastólica ambulatoria > 135 o 85 mmHg, respectivamente, o ambas > 135/85 mmHg.
- No estar recibiendo tratamiento antihipertensivo.

■ Criterios de exclusión

- Contraindicación formal para uno o más de los componentes de la quadpill.
- Consideración por el investigador de qué cambios en el tratamiento del paciente pudieran ponerle en riesgo.

- Hipertensión arterial grave o acelerada.
- Embarazo.
- Incapacidad para proporcionar consentimiento informado.
- Tener enfermedad con expectativa de vida inferior a 3 meses.

■ Intervención

El objeto de estudio fue comparar el efecto antihipertensivo de una única cápsula con 4 fármacos antihipertensivos (quadpill) con una dosis un 25% de la dosis habitual (irbesartán 37,5 mg, amlodipino 1,25 mg, hidroclorotiazida 6,25 mg y atenolol 12,5 mg) en comparación con placebo. Para ello, los participantes fueron aleatorizados para recibir quadpill o placebo durante 4 semanas. Este tratamiento fue seguido de 2 semanas de lavado y, posteriormente, recibieron el otro tratamiento del estudio durante otras 4 semanas.

Asimismo, se completa el estudio con una revisión sistemática de la literatura evaluando la eficacia y seguridad del tratamiento con un cuarto de la dosis habitual de fármacos antihipertensivos en comparación con placebo.

■ Variables de resultado

■ Objetivo principal

- Reducción de la PA sistólica media de 24 h medida con monitorización ambulatoria a las 4 semanas.

■ Objetivos secundarios

- Reducción de la PA diastólica media de 24 h medida con monitorización ambulatoria a las 4 semanas.
- Reducción de la PA sistólica y diastólica diurna y nocturna a las 4 semanas.
- Reducción de la PA sistólica y diastólica en la clínica.
- Proporción de participantes con PA controlada al finalizar las 4 semanas de tratamiento.
- Incidencia de eventos adversos.
- Evaluación de aceptación y tolerabilidad del tratamiento.

■ Tamaño muestral



Se planeó un tamaño muestral de 50 pacientes para proporcionar un poder del 90% con alfa 0,05 para detectar diferencias en PA sistólica de 12 mmHg entre la quadpill y el placebo. El estudio finalizó tras 1 año sin alcanzar el tamaño muestral prefijado.

■ Promoción

Se declara financiación de la National Heart Foundation (Australia), la University of Sydney y el National Health and Medical Research Council of Australia. Los patrocinadores no tuvieron papel en el diseño del estudio, recolección y análisis de los datos, interpretación de los resultados y redacción del trabajo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los resultados del análisis basal de los grupos se muestran en la tabla 1.

Resultados de las variables principal y secundarias (tabla 2)

Durante el período de tratamiento con quadpill se observó un efecto positivo en la variable principal y todas las variables secundarias relacionadas con el control de la PA, mostrando un efecto antihipertensivo significativo.

No se reportaron eventos adversos serios, siendo los principales molestias gastrointestinales, cefalea, vértigo, aumento de la frecuencia urinaria e infección del tracto respiratorio.

En la revisión sistemática se identificaron 36 estudios ($n = 4.721$ pacientes) con 1 fármaco usando un cuarto de la dosis y 6 ensayos ($n = 312$ pacientes) usando 2 fármacos a dosis de un 25% de la dosis habitual, en comparación con placebo. El efecto antihipertensivo corregido por placebo fue 5/2 mmHg y 7/5 mmHg, respectivamente (ambos, $p < 0,001$), sin observar efectos adversos significativos.

Tabla 1. Análisis basal de los grupos

Características basales de los pacientes participantes en el estudio ($n = 21$)

Edad (años)	58 (11)
Varones	10 (48%)
Mujeres	11 (52%)
PAS/PAD en MAPA 24 h (mmHg)	140 (9)/87 (8)
PAS/PAD en consulta (mmHg)	154 (14)/90 (11)
Tiempo del diagnóstico HTA (meses)	4,2 (5,4)
Diabetes	2 (10%)
Hiperlipemia	5 (24%)
Infarto agudo de miocardio previo	0
Revascularización coronaria previa	0
Enfermedad cerebrovascular previa	0
Depresión previa	4 (19%)
Tabaquismo activo	5 (46%)

HTA: hipertensión arterial; MAPA: monitorización ambulatoria de la presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Datos expresados como media (desviación estandar) o número de participantes (%).

Tabla 2. Resultados de los objetivos principal y secundarios de eficacia del tratamiento con quadpill

	Efecto del tratamiento	p
PAS 24 h	18,7 (14,3-23,0)	< 0,0001
PAD 24 h	14,2 (11,5-16,9)	< 0,0001
PAS diurna	22,3 (17,7-26,9)	< 0,0001
PAD diurna	15,3 (12,6-18,1)	< 0,0001
PAS nocturna	10,4 (2,6-18,3)	0,0128
PAD nocturna	12,5 (7,9-17,1)	< 0,0001
PAS en consulta	22,4 (16,5-28,3)	< 0,0001
PAD en consulta	13,1 (8,9-17,3)	< 0,0001

PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.

Reducción de la presión arterial durante el tratamiento con quadpill corregido por el efecto del placebo, expresado como promedio de reducción (coeficiente de confianza del 95%) en mmHg.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Primer estudio controlado con placebo que demuestra que la combinación de 4 fármacos a un 25% de la dosis habitual puede ser eficaz y segura en la reducción de la PA en pacientes hipertensos de reciente diagnóstico no tratados previamente. Reconocen como principales limitaciones del estudio el pequeño tamaño muestral, el seguimiento corto y la baja potencia para la evaluación de efectos adversos. Manifiestan que es una aproximación novedosa que podría conseguir una interesante reducción de la PA con un único fármaco. Son necesarios más estudios para evaluar la contribución de los diferentes componentes y la eficacia y seguridad a largo plazo en una población más amplia de pacientes.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Son bien conocidos los beneficios del control de la PA. Sin embargo, existen dificultades para conseguir un adecuado control de la PA. El incumplimiento terapéutico en relación con la complejidad de las pautas de tratamiento y los efectos adversos suelen ser la causa del inadecuado control de la PA en pacientes hipertensos. Por ello, son bienvenidas nuevas estrategias que faciliten la cumplimentación terapéutica y minimicen los efectos adversos.

En este sentido, aunque las combinaciones de fármacos antihipertensivos no son un concepto nuevo, sí es novedoso el uso de 4 fármacos combinados a dosis reducidas, que corresponden a un 25% de la dosis habitual de cada uno de ellos. El planteamiento consiste en maximizar el efecto antihipertensivo con el uso combinado de fármacos que actúan sobre mecanismos diferentes relacionados con el control de la PA a dosis reducidas que probablemente no produzcan efectos adversos, y todo ello combinado en un único comprimido que facilite la cumplimentación terapéutica.

Como puntos fuertes del trabajo cabe destacar su diseño y los métodos de medida de la PA. Por una parte, es un estudio controlado con placebo, doble ciego, cruzado, en el que cada paciente es control de sí mismo, con aleatorización del orden de los períodos de tratamiento con quadpill y placebo, minimizando los riesgos de sesgos. Por otra parte, estudios previos han demostrado que el efecto observado del tratamiento antihipertensivo puede ser diferente dependiendo del método usado para la medida de la PA. En el estudio de Chow et al para valorar el efecto antihipertensivo de la quadpill y placebo se usa la monitorización continua ambulatoria de 24 h y la medida de la PA en clínica, y se observa un efecto antihipertensivo similar con las 2 técnicas.

Como puntos débiles cabe resaltar el pequeño tamaño muestral (no se consiguió el número de pacientes estimados en el diseño), así como la corta duración de los períodos de tratamiento y el período de lavado. Estos hechos pueden influenciar en la potencia para la valoración de la efectividad del tratamiento y la detección de eventos adversos. También es importante resaltar que los pacientes incluidos en el estudio tienen un perfil de HTA grado 1-2 sin tratamiento antihipertensivo previo y bajo riesgo vascular, que limitan la extrapolación de las conclusiones a otros pacientes hipertensos con diferente perfil de riesgo vascular.

Sin embargo, a pesar de estas limitaciones, como también destacan los autores, el estudio puede ser considerado como un estudio piloto sobre la eficacia y la seguridad del concepto de quadpill, necesario para el planteamiento de futuros estudios necesarios a mayor escala y duración.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Interesante opción terapéutica para conseguir un efecto antihipertensivo potente de manera segura. Es importante tener en cuenta el perfil de los pacientes incluidos en el estudio (HTA de reciente diagnóstico sin tratamiento), que limita la extrapolación de los resultados a otros perfiles de pacientes con HTA no controlada. Asumiendo las limitaciones reconocidas por los autores, son necesarias más evidencias que confirmen los hallazgos y soporten su uso en la práctica clínica habitual.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Tratamiento

Subespecialidad: Hipertensión arterial

Tipo de artículo: Ensayo clínico

Palabras clave: Hipertensión arterial. Eficacia. Seguridad. Tratamiento. Combinaciones terapéuticas. Quadpill

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO DE RECOMENDACIÓN: B (Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford).