

# DISMINUCIÓN DE ATAQUES CARDÍACOS CON UN MULTI-COMPRESIDO DIARIO



Fotografía: farmacia de Teherán (Irán)

Hace alrededor de dos décadas se propuso <sup>(1)</sup> la administración diaria, a partir de la quinta década de vida, de un medicamento que contuviese en su formulación varios principios activos al objeto de disminuir el riesgo de ataques cardíacos. Los principios activos que forman parte del preparado eran medicamentos genéricos de bajo coste.

En aquellos años no se planteó la realización de un ensayo clínico *ad hoc*, tal vez porque no era económicamente atractivo para la industria farmacéutica. Sin embargo, ahora se ha llevado a cabo un estudio cuyas conclusiones *evidencian* una reducción de la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular. Si los resultados de este estudio se confirman con otros posteriores, estos *cócteles farmacológicos* podrían disminuir la incidencia de enfermedades y/o accidentes cardiovasculares en países con estándares de desarrollo económico medios o bajos.

Una de estas combinaciones farmacológicas, formuladas en un único comprimido, se ha estudiado en 6.838 personas, distribuidas de modo aleatorio en dos grupos: *brazo de estudio* y *brazo control*. Todos eran habitantes de *Golestán*, provincia nororiental de Irán, con edades comprendidas entre los 50 y 75 años. El comprimido usado en el grupo de estudio se formuló con Aspirina® (81mg), *Atorvastatina* (20mg), *Hidroclorotiazida* (12,5mg), y *Enalapril* (5mg) o *Valsartán* (40mg).

El [estudio clínico](#), denominado [PolyIran](#)<sup>(2)</sup> (apócope de *polypill* e Irán) se ha publicado en la revista médica británica *The Lancet*. Los críticos con el estudio cuestionan la oportunidad de administrar medicamentos de modo anticipatorio a personas mayores sin patología alguna.



El estudio *PolyIran* se estructuró en dos grupos (*brazos del ensayo*) con distribución aleatoria de los participantes, todos ellos anidados a un estudio de mayor alcance, [Golestan Cohort Study](#)<sup>(3)</sup>, que abarcaba a 50.045 habitantes con edades entre 40 y 75 años de la provincia iraní de *Golestán*.

En el grupo del estudio *PolyIran* se usaron dos formulaciones de la denominada *polypill*: *polypill-one* y *polypill-two*.

La *polypill-one* incluía *Hidroclorotiazida* (12,5m), *Aspirina*® (81mg) y *Enalapril* (5mg).

La *polypill-two*, era idéntica, excepto en que *Enalapril* (5mg) se sustituía por *Valsartán* (40mg).

El criterio de sustitución de la formulación *polypill-one* a *polypill-two* era decisión de un médico del equipo de seguimiento en razón de la aparición de tos, un efecto adverso asociado de las *estatinas*, pero con especial incidencia con *Enalapril*.

La duración (ampliada) del estudio fue de 60 meses. El criterio de valoración primario (*end-point*) fue la aparición de accidentes cardiovasculares importantes, incluida la hospitalización por síndrome coronario agudo, infarto de miocardio fatal, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, y necesidad de procedimientos de revascularización (*by-pass*) de la arteria coronaria. El ensayo se registró en:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01271985www.ClinicalTrials.gov%20número%20NCT01271985> <sup>(3)</sup>.

Antes de la ulterior ampliación, el estudio se extendió a lo largo de 26 meses, desde el 22 de febrero del año 2011 al 15 de abril de 2013. Los 6.838 participantes, la mitad aproximadamente mujeres, se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos: 3.417 en el *grupo de estudio*, y 3.421 en el *grupo control*. La *mediana de adherencia terapéutica* fue elevada (80,5%). Durante el período de estudio, el número de accidentes vasculares importantes fue de 202 (grupo de estudio) vs 301 (grupo control); porcentualmente: 5,2% vs 8,8%.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos entre los *grupos de estudio y control*.

La diferencia en cuanto a la incidencia de accidentes cardiovasculares observada entre ambos grupos fue mayor cuando se analizó el subgrupo de participantes del *grupo de estudio* con la máxima adherencia al tratamiento.

A medida que la esperanza de vida se incrementa en sociedades con bajos ingresos, también aumentan las enfermedades cardiovasculares, asociadas al hábito tabáquico y al consumo de dietas *hipercalóricas*. Un *cóctel farmacológico* como el propuesto podría disminuir la prevalencia de estas enfermedades y ayudar a gestionar los generalmente escasos presupuestos sanitarios.

Se estima que alrededor de 18 millones de personas mueren cada año a consecuencia de enfermedades cardiovasculares <sup>(4)</sup>; el 80% en países con bajos, o muy bajos, niveles de renta <sup>(5)</sup>. Existen opiniones discrepantes acerca de la idoneidad del estudio. Los defensores, entre quienes hay prominentes cardiólogos, señalan que las evidencias inferidas de los resultados son *suficientes* para distribuir estos comprimidos (verdaderos *cócteles farmacológicos*) a millones de personas de más de 50 años en todo el mundo. Según sus estimaciones, tal proceder podría reducir el índice de muerte cardíaca un 60 a 80%.

Entre la mayoría de los cardiólogos de países con rentas bajas, la valoración es muy favorable en relación a la distribución generalizada de este preparado farmacéutico. Los resultados del estudio iraní pueden contribuir a un cambio de paradigma.

Los expertos opuestos a esta política arguyen que el enfoque es peligroso y dudosamente ético. Su argumentación se fundamenta en la necesidad de instaurar tratamientos preventivos, probablemente de por vida, en base a unos resultados estadísticos, sin una valoración personalizada de la salud individual. Se plantea la adecuación de prescribir un medicamento sin otro criterio que pertenecer a un determinado grupo de edad. No hay que obviar que todos los principios activos que forman parte de la formulación tienen efectos adversos a corto, medio y largo plazo.

[Thomas R. Frieden](#), exdirector del [Center for Disease Control and Prevention](#) (CDC) en Estados Unidos, en la actualidad presidente de la organización [Resolve to Save Lives](#) que trata de reducir la mortalidad cardiovascular en todo el mundo, considera que este cóctel solo se debería recomendar a quienes tengan un historial clínico de accidente cardiovascular previo.

Algunos fármacos antihipertensivos son seguros (la incidencia de efectos adversos no es estadísticamente superior a la observada con un placebo), Sin embargo, otros medicamentos del cóctel (*estatinas*) pueden causar [daño hepático y muscular](#). Así mismo, la Aspirina® puede desencadenar una hemorragia cerebral. De estas cuestiones surgen las reticencias,, sobre todo cuando se plantea usar este tratamiento de modo preventivo sin límite temporal.

El estudio de Irán ha sido realizado por médicos de las universidades de Teherán (Irán) y Birmingham (Reino Unido).

El estudio se diseñó para valorar *resultados clínicos* (incidencia de ataques cardíacos, ictus o insuficiencia cardíaca) y no parámetros tales como la reducción de la presión arterial o las concentraciones de [colesterol en plasma sanguíneo](#).

En el estudio iraní las personas del grupo control recibieron asesoramiento acerca de hábitos de vida saludables (consejos dietéticos y recomendaciones favorables a la realización de ejercicio moderado, y contrarios al hábito tabáquico). Dado que se llevó a cabo en el norte de Irán, se incluyeron protocolos contra el [uso del opio](#) <sup>(6)</sup>.

El estudio *PolyIran* se llevó a cabo en la provincia nororiental de *Golestán*, una comunidad de más de 50.000 personas de habla turcomana, que también participan en estudios sobre la incidencia de cáncer (*Golestan Cohort Study*), coordinados por la Organización Mundial de la Salud y los [National Cancer Institutes](#) de Estados Unidos.

A raíz de este estudio, se están llevando a cabo otros similares en varios países, si bien con diferentes combinaciones de principios activos.

Uno de estos estudios ([SECURE](#) –*Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly Trial*) involucra a 3.200 personas con edades superiores a 65 años, de siete países europeos. Todas ellas ya han sufrido un ataque cardíaco. El estudio [SECURE](#) <sup>(7)</sup> tiene fecha prevista de conclusión a finales del año 2021.

El ensayo clínico, designado con el acrónimo [TIPS-3](#) <sup>(8)</sup> (*The International Polycap Study-3*) se lleva a cabo en 5,700 personas de países muy



variados: Bangladesh, Canadá, Colombia, India, *Malaisia*, Filipinas, Tanzania y Túnez. El *brazo de estudio* se trata con el cóctel farmacológico, formulado en un único comprimido; el *brazo control* recibe un comprimido formulado con Aspirina® a dosis bajas, vitamina D y placebo. La fecha prevista de conclusión es marzo de 2020.

En el estudio [TIPS-3](#) (resultados preliminares) las personas del grupo de estudio tuvieron una incidencia menor (la tercera parte) de accidentes cardiovasculares en relación al grupo control.

Las personas con una adherencia terapéutica igual o superior al 70% mostraron una reducción de la incidencia de accidentes cardiovasculares de hasta el 57%.

No se notificaron diferencias en los efectos adversos entre los grupos de estudio y control. Como la Aspirina® formaba parte del tratamiento en ambos *brazos del estudio*, un escaso, pero significativo, número de participantes tuvieron signos de hemorragia cerebral, gástrica o intestinal.

Una observación intriga a los investigadores: si bien las concentraciones de colesterol se redujeron durante el estudio, los valores de presión arterial no variaron. Una posible explicación (tal vez una *autojustificación*) es que el control regular de la presión arterial no se protocolizó.

Aun cuando se han citado algunas deficiencias metodológicas, el estudio se considera bien diseñado; y, contra lo que suele ser habitual, la adherencia terapéutica de los participantes se estimó excelente.

Este tipo de estudios confrontan aspectos de salud pública con consideraciones éticas. ¿Es adecuado instaurar tratamientos preventivos en base a resultados estadísticos (menor incidencia de enfermedades graves, potencialmente mortales)? ¿Es ético negar a la población la posibilidad de acceder a este tipo de *tratamientos*?

Bibliografía:

- 1ª.- Wald N.J., Law M.R. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; **326**(404): 1419.

- 2ª.- Gholamreza Roshandel, *et al.* Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *The Lancet* 2019; **394**(10.199): 672-683.
- 3ª.- Anonymous. PolyIran Clinical Trial In: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01271985www.ClinicalTrials.gov%20número%20NCT01271985>. Consult: September 2019.
- 4ª.- Anonymous. Cardiovascular Diseases. WHO. In: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)). Consult: September 2019.
- 5ª.- Gaziano T.A., *et al.* Growing Epidemic of Coronary Heart Disease in Low- and Middle-Income Countries. *Curr Problem Cardiol* 2010; **35**(2): 72-115.
- 6ª.- Zarghami M. Iranian Common Attitude toward Opium Consumption. *Iran J Psychiatry Behav Sci* 2015; **9**(2): e2074.
- 7ª.- Anonymous. Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly Trial (SECURE). In: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02596126>. Consult: September 2019.
- 8ª.- Anonymous. The International Polycap Study 3 (TIPS-3). In: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646437>. Consult: September 2019.

Zaragoza, a 9 de septiembre de 2019

López-Tricas, JM

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Zaragoza