

La polipíldora como estrategia terapéutica de eventos cardiovasculares

Autores

Álvaro Sosa Liprandi
María Inés Sosa Liprandi

La polipíldora como estrategia terapéutica de eventos cardiovasculares

Autores

Álvaro Sosa Liprandi

Cardiólogo, Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes;
Sociedad Interamericana de Cardiología,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

María Inés Sosa Liprandi

Cardióloga, Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes;
Sociedad Interamericana de Cardiología,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina

ÍNDICE

| | |
|--|----------|
| POLIPÍLDORA COMO ESTRATEGIA TERAPÉUTICA INICIAL | 3 |
| CONTROL DE FACTORES DE RIESGO | 3 |
| EVIDENCIA SOBRE MORBILIDAD Y MORTALIDAD | 4 |
| EFFECTOS ADVERSOS Y SATISFACCIÓN DEL PACIENTE | 7 |
| CONCLUSIÓN | 7 |
| BIBLIOGRAFÍA | 8 |

Polipíldora como estrategia terapéutica inicial

La idea de combinar varios compuestos activos en un solo comprimido para reducir el riesgo cardiovascular (CV), fue propuesta por primera vez hace más de dos décadas en un documento publicado por la Organización Mundial de la Salud,¹ y reforzada posteriormente por Wald y col.² Esta estrategia, basada en combinaciones en dosis fijas de fármacos con probada eficacia en el control de factores de riesgo (FR), suponía una reducción de eventos en el seguimiento debido a una mejora en la adhesión terapéutica, con la optimización, además, del gasto del sistema de salud.

Al menos 4 ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados, que incluyeron 3835 pacientes, han comunicado sus efectos sobre la adhesión, la cual fue 44% mayor en el grupo asignado a polipíldora, en comparación con el grupo control (74% vs. 53%, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.26 a 1.65).^{3,4} Estos hallazgos son particularmente importantes porque la adhesión observada en los grupos de comparación fue significativamente más alta de lo esperado, lo que en general se registra en estudios comunitarios.⁵

A pesar de estos resultados, su implementación en la enfermedad cardiovascular (ECV) ha sido lenta, en comparación con otras entidades, por varias razones, incluida la resistencia de los sistemas de salud y los médicos en adoptar su uso. El cambio en el modelo de prescripción del médico que implica esta estrategia, seguramente requiera de resultados más concluyentes en términos de efectividad en el control de FR y mejora en el pronóstico de los pacientes. Posiblemente, la mejora en la adhesión sea un concepto abstracto en la percepción del médico, y no suficiente para modificar la forma de prescribir los medicamentos en la práctica cotidiana.

La publicación reciente de varios estudios clínicos y metanálisis enfocados en la efectividad de la polipíldora en el control de FR y la reducción de eventos CV en prevención primaria y secundaria, aporta información importante que seguramente influirá de manera positiva en la diseminación e implementación de esta estrategia.

Control de factores de riesgo

Una revisión sistemática inicial sobre 13 estudios que incluyeron 7638 participantes, informó una reducción significativa en la presión arterial (PA) sistólica de 6.3 mm Hg en el grupo asignado a polipíldora, en comparación con el grupo control (IC 95%: -9.03 a -3.64). Asimismo, en 11 estudios con 6565 participantes, se observó una reducción significativa en el colesterol total en el grupo que recibió polipíldora, de 0.61 mmol/l (IC 95%: -0.88 a -0.35). Además, los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) informados en 12 estudios y 7153 participantes, fueron inferiores en el grupo de polipíldora activa en 0.70 mmol/l (IC 95%: -0.98 a -0.41). Sin embargo, los autores destacaron un

alto grado de heterogeneidad, por lo que estos resultados deben considerarse no concluyentes.^{3,4} En el contexto de la prevención primaria, otro metanálisis que analizó 6 ensayos con 2200 pacientes, encontró que la polipíldora redujo la PA sistólica en 9.2 mm Hg (IC 95%: -13.4 a -5.0), la PA diastólica en 5.0 mm Hg (IC 95%: -7.4 a -2.6), el colesterol total en 1.22 mmol/l (IC 95%: -1.60 a -0.84) y el LDLc en 1.02 mmol/l (IC 95%: -1.37 a -0.67). Aunque la tolerancia fue menor en los pacientes tratados con la polipíldora, en comparación con el grupo placebo o los participantes que recibieron un solo componente, la diferencia fue moderada.⁶ En el contexto de la prevención secundaria, otro metanálisis que analizó datos de 3140 pacientes con ECV estable, diabetes o un riesgo calculado de ECV a 5 años superior al 15%, el uso de la polipíldora demostró una reducción significativa de la PA sistólica de -2.5 mm Hg (IC 95%: -4.5 a -0.4) y del LDLc de -0.1 mmol/l (IC 95%: -0.2 a 0.0), en comparación con el tratamiento estándar.⁷

En 2020, Yusuf y col. publicaron los resultados del estudio TIPS-3 (*International Policaps Study 3*); 5313 pacientes sin antecedentes de ECV conocida, pero de riesgo intermedio/alto por la escala Interheart, fueron prospectivamente aleatorizados a recibir una polipíldora compuesta por simvastatina 40 mg, atenolol 100 mg, hidroclorotiazida 25 mg y ramipril 10 mg o placebo, y seguidos por un período de 6 años. Los pacientes asignados a tratamiento activo fueron, a su vez, aleatorizados a recibir aspirina o placebo. El grupo de pacientes asignados a polipíldora presentó una reducción significativa de -5.8 mm Hg en la PA sistólica (IC 95%: 5.1 a 6.4) y del LDLc de -19.0 mg/dl (IC 95%: 17.3 a 20.8), en comparación con placebo. Estas diferencias se mantuvieron estables a lo largo de todo el período de estudio.⁸

En un metanálisis reciente, Joseph y col. analizaron 18 162 pacientes en prevención primaria incluidos en los estudios HOPE-3, TIPS-3 y PolyIran, prospectivamente aleatorizados a recibir polipíldoras de diferente composición o placebo. Los pacientes asignados a tratamiento activo presentaron una reducción significativa en la PA sistólica (-4.7 mm Hg; IC 95%: 4.2 a 5.2) y en los niveles de LDLc (-22.6; IC 95%: 21.2 a 24.0), con efecto sostenido a lo largo del tiempo.⁹

Evidencia sobre morbilidad y mortalidad

Ninguno de los ensayos clínicos iniciales fue diseñado para evaluar el impacto de la polipíldora en la incidencia de eventos CV graves, tales como muerte, infarto agudo de miocardio (IAM) o ictus.

Las primeras aproximaciones referidas a su impacto pronóstico se basaron en metanálisis y modelos matemáticos. Un primer metanálisis basado en datos de 6 estudios de prevención primaria, 21 investigaciones antihipertensivas y 11 estudios con estatinas, con la aplicación de un modelo matemático aditivo de riesgo relativo para la población iraní, concluyó que una formulación de polipíldora estándar compuesta por ácido acetilsalicílico (AAS), antihipertensivos y estatinas, podría prevenir 28 500 muertes por IAM y 12 700 muertes por accidentes cerebrovasculares.¹⁰ En otro estudio que utilizó modelos matemáticos para calcular el beneficio de las medidas preventivas en enfermedades crónicas, realizado en Inglaterra y Gales, la polipíldora mostró una reducción del riesgo relativo del 56% para el primer IAM o accidente cerebrovascular si el tratamiento se iniciaba antes

de los 50 años.¹¹ Estos autores, utilizando un modelo en el que una polipíldora de 4 componentes tenía una aceptación del 50% y un cumplimiento del 83%, concluyeron que, en el Reino Unido, se ganarían cada año 990 000 años de vida sin un primer IAM o accidente cerebrovascular.¹²

El estudio PolyIran fue el primer análisis prospectivo en publicarse cuyo principal objetivo era investigar la efectividad y seguridad de una polipíldora CV que contenía aspirina, atorvastatina, hidroclorotiazida, enalapril o valsartán para la prevención de eventos CV en pacientes con y sin ECV previa. Fue un estudio pragmático que aleatorizó 13 875 pacientes a recibir polipíldora o abordaje convencional, en el que se observó una reducción significativa de los eventos isquémicos CV fatales (0.6% vs. 1.2%; *hazard ratio* [HR]: 0.51; IC 95%: 0.30 a 0.87), eventos isquémicos no fatales (3.7% vs. 4.9%; HR: 0.74; IC 95%: 0.58 a 0.96), y accidente cerebrovascular fatal (0.2% vs. 0.6%; HR: 0.38; IC 95%: 0.18 a 0.82) y no fatal (0.5% vs. 1.1%; HR: 0.44; IC 95%: 0.23 a 0.82).¹³

En el estudio TIPS-3 previamente mencionado, los pacientes asignados a tratamiento con polipíldora presentaron una reducción significativa en la tasa de eventos CV en el seguimiento, tanto para el primer episodio como para los recurrentes, manteniéndose esta diferencia a los 6 años de seguimiento (HR: 0.79; IC 95%: 0.63 a 1.00 y HR: 0.76; IC 95%: 0.60 a 0.97, respectivamente). Como hallazgo adicional, la combinación de aspirina con polipíldora, comparada con doble placebo, presentó una reducción significativa en los eventos en el seguimiento (HR: 0.69; IC 95%: 0.50 a 0.97), lo que expresa que, en pacientes en prevención primaria de alto riesgo, existe un lugar para la asociación de aspirina y un enfoque integral del abordaje de los FR.⁸

Finalmente, el metanálisis antes mencionado que reunió los resultados de los estudios HOPE-3, TIPS-3 y PolyIran, mostró resultados sorprendentes en relación con los eventos CV en el seguimiento. Los pacientes asignados a tratamiento con polipíldora presentaron una reducción muy significativa en el criterio de valoración primario compuesto por muerte CV, IAM, accidente cerebrovascular y revascularización (HR: 0.62; IC 95%: 0.53 a 0.73), repitiéndose esta observación en el análisis individual de cada uno de sus componentes, incluidos la mortalidad CV y el IAM (HR: 0.65; IC 95%: 0.52 a 0.8 y HR: 0.52; IC 95%: 0.38 a 0.70, respectivamente). Es de destacar que la adición de aspirina al tratamiento con polipíldora potenció el beneficio observado, lo que refuerza el concepto de una aproximación integral al tratamiento de los FR en pacientes en prevención primaria de alto riesgo.⁹

Otra revisión sistemática y metanálisis reciente, el cual incluyó 26 483 participantes de 18 estudios clínicos aleatorizados, mostró resultados similares. Comparado con el tratamiento convencional, el uso de la polipíldora se asoció con una reducción significativa en la mortalidad CV (*risk ratio* [RR]: 0.78; IC 95%: 0.61 a 0.99; $p = 0.04$) y en eventos CV graves en el seguimiento a 15 ± 20 meses (RR: 0.76; IC 95%: 0.64 a 0.91; $p = 0.002$).¹⁴

El papel de la polipíldora en el contexto de pacientes con antecedentes definidos de ECV, ha sido recientemente evaluado en el estudio NEPTUNO.¹⁵ Se trata de un ensayo clínico observacional, retrospectivo, del mundo real, en el que se recabaron datos de registros de historias clínicas electrónicas en una región de España.

Los pacientes se distribuyeron en 4 cohortes diferentes: aquellos tratados con una polipíldora que contuviera aspirina, ramipril y atorvastatina (cohorte de casos) fueron comparados con 3 cohortes de grupos control: mismos monocomponentes tomados por separado (grupo monocomponentes), fármacos equipotentes (grupo equipotentes) y otros fármacos no incluidos en las cohortes anteriores (grupo otras terapias). Los pacientes fueron seguidos durante 2 años o hasta presentar un evento CV o muerte en el seguimiento.

Luego de ajustar los grupos por el puntaje de propensión, se analizaron un total de 6456 pacientes (1614 individuos por cohorte). A 2 años de seguimiento, los pacientes tratados con polipíldora presentaron una reducción significativa en el número de eventos CV recurrentes, en comparación con las 3 cohortes de los grupos control (19.8% vs. 23.3%, 25.5% y 26.8%; $p < 0.001$, respectivamente) (Tabla 1; Figura 1).

Tabla 1. Estudio NEPTUNO. Polipíldora vs. monocomponentes y eventos cardiovasculares.

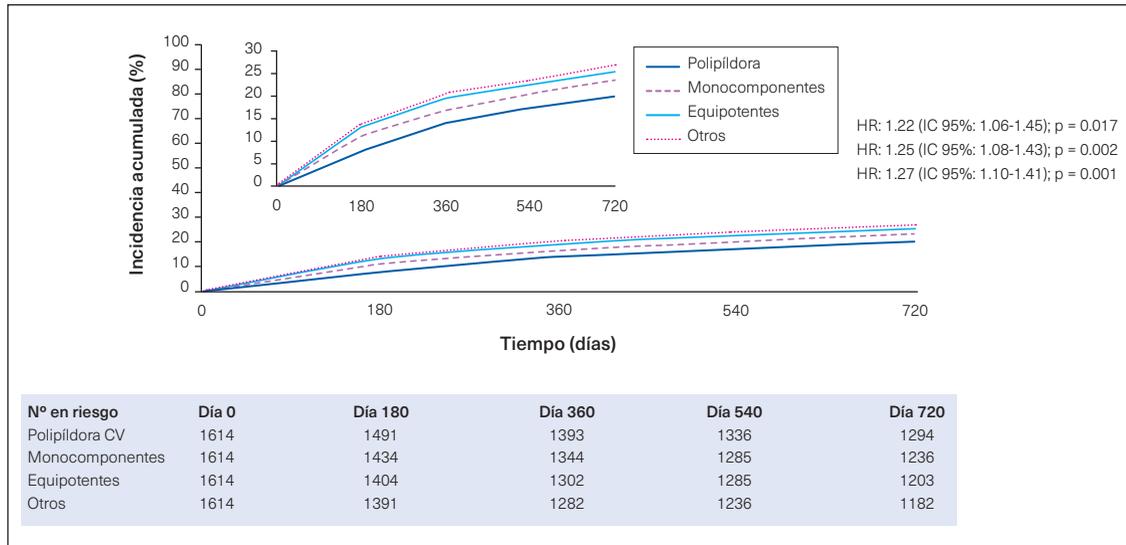
| Eventos totales | Polipíldora (n = 1614) | Monocomponentes (n = 1614) | Equipotentes (n = 1614) | Otros tratamientos (n = 1614) | p |
|--|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------------|---------|
| Pacientes con eventos (%, IC 95%) | 19.8 (17.9-21.7) | 23.3 (21.2-25.4) | 25.5 (23.4-27.6) | 26.8 (24.4-28.8) | < 0.001 |
| Promedio de ECV | 0.2 (0.4) | 0.2 (0.5) | 0.3 (0.5) | 0.3 (0.5) | < 0.001 |
| 0 eventos | 80.2% | 76.7% | 74.5% | 73.2% | |
| 1 evento | 18.3% | 21.7% | 23.6% | 24.7% | |
| ≥ 2 eventos | 1.5% | 1.5% | 1.9% | 2.1% | < 0.001 |
| Tiempo hasta el ECV, media (DE) | 274.8 (195.5) | 249.2 (201.5) | 226.4 (203.4) | 217.8 (184.5) | < 0.001 |
| Mediana (P25-P75) | 236 (107-413) | 204 (76-373) | 160 (50-351) | 173 (57-337) | |
| Fallecimientos | 8.1 (6.8-9.4) | 8.1 (6.8-9.4) | 8.9 (7.5-10.3) | 9.2 (7.8-10.6) | 0.357 |
| Tiempo hasta el fallecimiento, media (DE) | 406.3 (183) | 395.6 (203.6) | 387.2 (205.1) | 386.6 (196.1) | 0.828 |
| Mediana (P25-P75) | 392 (246-568) | 322 (222-472) | 333 (188-461) | 367 (225-452) | |

Los pacientes que recibieron tratamiento con polipíldora presentaron una reducción significativa en la incidencia de eventos en el seguimiento, así como una reducción en el tiempo al primer evento, sobre todo comparado con la cohorte de otros tratamientos.

DE, desviación estándar; ECV, evento cardiovascular.

La proporción de pacientes que alcanzaron el control de la PA y del LDLc fue mayor en el grupo de polipíldora, frente a las cohortes de los 3 grupos control (pacientes con PA controlada: +12.5% frente a +6.3%, $p < 0.05$; +2.2%, $p < 0.01$; +2.4%, $p < 0.01$; pacientes con LDLc controlado: +10.3% frente a +4.9%, $p < 0.001$; +5.7%, $p < 0.001$; +4.9%, $p < 0.001$, en el mismo orden).

Figura 1. Estudio NEPTUNO. Polipíldora vs. monocomponentes y eventos cardiovasculares a 2 años.



En pacientes con ECV demostrada, la incidencia acumulada de eventos CV a 2 años de seguimiento fue significativamente menor en la cohorte tratada con una polipíldora que contenía aspirina, atorvastatina y ramipril, en comparación con las cohortes de control. CV, cardiovascular; HR, *hazard ratio*; IC, intervalo de confianza.

Efectos adversos y satisfacción del paciente

En una revisión sistemática que analizó 11 estudios con 6906 pacientes, no se encontraron diferencias significativas en los eventos adversos informados en el grupo control y en el grupo asignado a polipíldora (27.1% vs. 31.4%; RR: 1.16, IC 95%: 1.09 a 1.25).³ Estos datos confirman la seguridad de esta estrategia, la cual, además, presenta un alto grado de satisfacción del paciente cuando se la compara frente al tratamiento convencional con monocomponentes.¹⁶

Conclusión

La polipíldora representa una oportunidad única para implementar un programa de salud basado en un abordaje de los FR, cambiando el modelo de prescripción e incorporando el paradigma de tratar el riesgo global del paciente más que un factor individual. La reciente información disponible nos permite afirmar que esta estrategia es la más efectiva en el control de los FR CV y en la reducción de eventos CV en pacientes en prevención primaria de alto riesgo y en prevención secundaria. Esta intervención podría ayudar a aliviar la carga individual y social de la ECV en nuestra región.

No es posible pensar en soluciones reduccionistas para frenar el aumento de las ECV en la región; en cambio, se debe implementar un programa holístico que involucre tanto a médicos y pacientes como a los sistemas de salud. En este contexto, la polipíldora se presenta como una estrategia terapéutica simple, segura y efectiva en el control de los FR y en la prevención de eventos CV en el seguimiento.

Hoy ya contamos con información contundente. Será responsabilidad de la comunidad en su conjunto transformar la evidencia en acciones concretas.

Bibliografía

1. WHO. Secondary prevention of non-communicable diseases in low-and middle-income countries through community-based and health service interventions: World Health Organization-Wellcome Trust meeting report, 1-3 August 2001. 2002.
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 326(7404):1419, 2003.
3. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 3:Cdo09868.41, 2017.
4. Huffman MD, Xavier D, Perel P. Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date. *Lancet* 389(10073):1055-1065, 2017.
5. Davis SA, Feldman SR. Using Hawthorne effects to improve adherence in clinical practice: lessons from clinical trials. *JAMA Dermatology* 149:490-491, 2013.
6. Elley CR, Gupta AK, Webster R, Selak V, Jun M, Patel A, et al. The efficacy and tolerability of 'polypills': meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 7(12):e52145, 2012.
7. Webster R, Patel A, Selak V, Billot L, Bots ML, Brown A, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol* 205:147-156, 2016.
8. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, et al.; International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 384(3):216-228, 2021.
9. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al.; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 398(10306):1133-1146, 2021.
10. Sepanlou SG, Farzadfar F, Jafari E, Danaei G. Cardiovascular disease prevention using fixed dose pharmacotherapy in Iran: updated meta-analyses and mortality estimation. *Arch Iran Med* 15(9):531-537, 2012.
11. Wald NJ, Morris JK. Quantifying the health benefits of chronic disease prevention: a fresh approach using cardiovascular disease as an example. *Eur J Epidemiol* 29(9):605-612, 2014.
12. Wald NJ, Luteijn JM, Morris JK, Taylor D, Oppenheimer P. Cost-benefit analysis of the polypill in the primary prevention of myocardial infarction and stroke. *Eur J Epidemiol* 31(4):415-426, 2016.
13. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, Hemming K, Kamangar F, Gharavi A, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* 394(10199):672-683, 2019.
14. Mohamed MG, Osman M, Kheiri B, Saleem M, Lacasse A, Alkhouli M. Polypill for cardiovascular disease prevention: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 360:91-98, 2022.
15. González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, Masana L, Dalmau R, Ruiz E, et al. The CNIC-Polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study. *Int J Cardiol* 361:116-123, 2022.
16. Cosín Sales J, Murcia Zaragoza MM, Pereyra Rico HO, de la Guía Galipienso F, Hermans K, Rubió Mecadé G. Estudio observacional, internacional de cohorte para evaluarla satisfacción y las preferencias de los pacientes en la prevención de eventos cardiovasculares con un policomprimido cardiovascular. *Rev Esp Cardiol* 72(Supl 1):1053, 2019.



Los textos de este fascículo han sido seleccionados por el Laboratorio Gador S.A. Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran sólo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. **La polipíldora como estrategia terapéutica de eventos cardiovasculares** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.