

La polipíldora como estrategia terapéutica de eventos cardiovasculares

Estudio SECURE

Autores

Álvaro Sosa Liprandi
María Inés Sosa Liprandi

La polipíldora como estrategia terapéutica de eventos cardiovasculares

Estudio SECURE

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
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.

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, 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 Polycaps 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 (ACV).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 ACV 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 ACV.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 significa-

tiva 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 ACV 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).

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, ACV 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

Recientemente, Castellano y col. publicaron los resultados del estudio *Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly* (SECURE).¹⁵ En este ensayo clínico aleatorizado y controlado, de fase III, 2499 pacientes mayores de 65 años fueron asignados a una estrategia basada en polipíldora, en comparación con atención habitual, luego de un IAM, y seguidos durante 36 meses. El tratamiento con polipíldora consistió en aspirina (100 mg), ramipril (2.5, 5 o 10 mg) y atorvastatina (20 o 40 mg). El criterio de valoración primario fue el combinado de muerte CV, IAM no fatal, ACV isquémico no fatal o revascularización urgente. El criterio de valoración secundario fue un compuesto de muerte CV, IAM o ACV no fatales.

El grupo de pacientes asignado a tratamiento con polipíldora presentó una reducción significativa en el criterio de valoración primario, al compararlos con aquellos que recibieron tratamiento convencional (9.5% vs. 12.7%; HR: 0.76; IC 95%: 0.60 a 0.96; $p = 0.02$) (Figura 1). Similares resultados se observaron en el criterio de valoración secundario (8.2% vs. 11.7%; HR: 0.70; IC 95%: 0.54 a 0.90; $p = 0.005$) (Figura 2).

El análisis individual de los componentes del criterio de valoración primario muestra un 33% de reducción en la mortalidad CV (3.9% vs. 5.8%; HR: 0.67; IC 95%: 0.47 a 0.97; $p = 0.03$) (Tabla 1). Asimismo, los resultados fueron homogéneos entre todos los subgrupos preespecificados.

Figura 1. Criterio de valoración primario del estudio SECURE, polipíldora vs. tratamiento habitual luego del infarto de miocardio (IAM), a 36 meses de seguimiento. Luego de un IAM, la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares (CV) a 36 meses de seguimiento (muerte CV, IAM, accidente cerebrovascular, revascularización urgente) fue un 24% menor en el grupo tratado con una polipíldora que contenía aspirina, atorvastatina y ramipril, en comparación con el grupo que recibió tratamiento convencional.

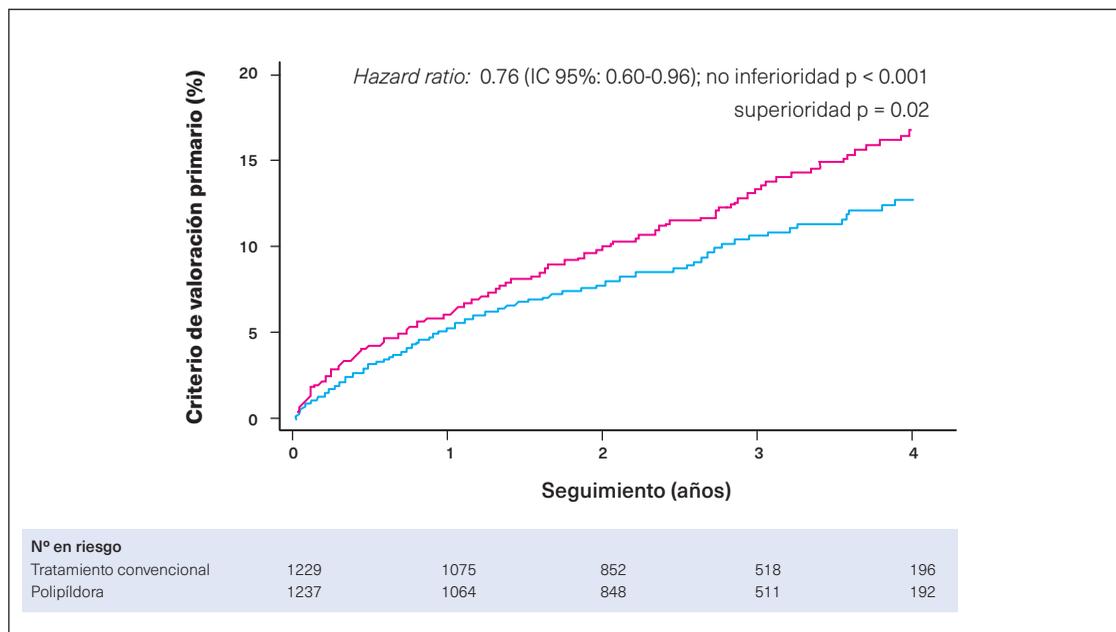


Figura 2. Criterio de valoración secundario del estudio SECURE, polipíldora vs. tratamiento habitual luego del infarto de miocardio (IAM), a 36 meses de seguimiento. Luego de un IAM, la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares (CV) a 36 meses de seguimiento (muerte CV, IAM, accidente cerebrovascular) fue un 30% menor en el grupo tratado con una polipíldora que contenía aspirina, atorvastatina y ramipril, en comparación con el grupo que recibió tratamiento convencional.

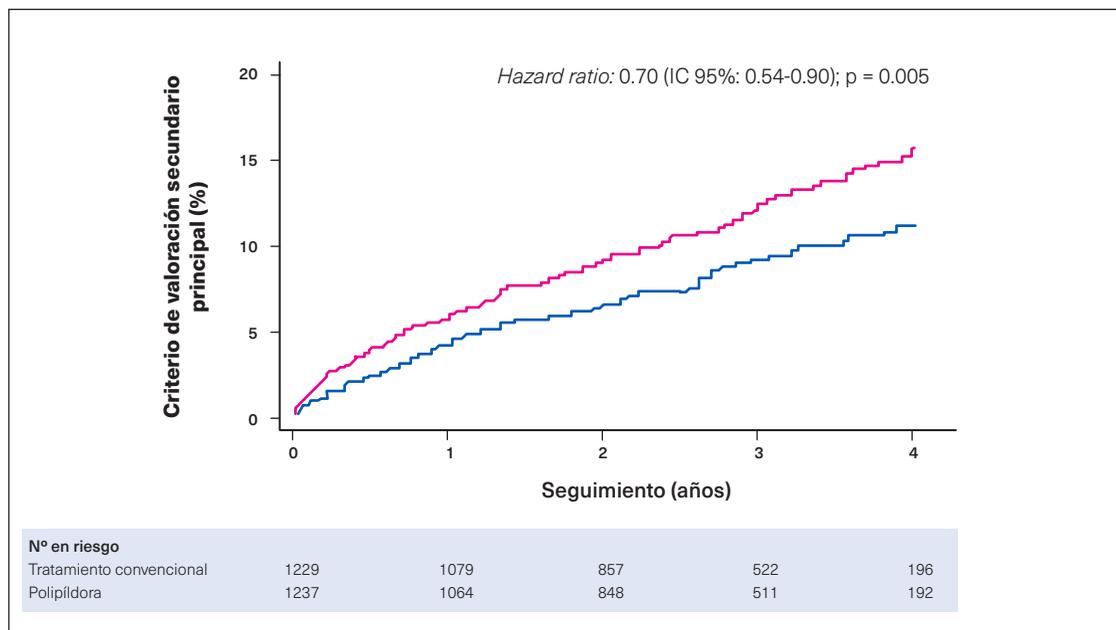


Tabla 1. Criterios de valoración primario y secundario del estudio SECURE. Análisis de los componentes por separado en la población por intención de tratar.

	Polipíldora (n = 1258)		Tratamiento convencional (n = 1241)		HR (IC 95%)	p
	n	%	n	%		
Criterio de valoración primario	118	9.5	156	12.7	0.76 (0.60-0.96)	No inferioridad p < 0.001 Superioridad p = 0.02
Criterio de valoración secundario						
Muerte CV, IAM o ACV isquémico	101	8.2	144	11.7	0.70 (0.54-0.90)	0.005
Componentes primarios						
Muerte CV	48	3.9	71	5.8	0.67 (0.47-0.97)	0.03
IAM	44	3.6	62	5.0	0.71 (0.48-1.05)	0.09
ACV isquémico	19	1.5	27	2.2	0.70 (0.39-1.26)	0.24
Revascularización	27	2.2	28	2.3	0.96 (0.57-1.63)	0.88
Seguridad						
Mortalidad total	115	9.3	117	9.5	0.97 (0.75-1.25)	0.79
Mortalidad no CV	67	5.4	46	3.7	1.42 (0.97-2.07)	0.07

ACV, accidente cerebrovascular; CV, cardiovascular; IAM, infarto agudo de miocardio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; HR, *hazard ratio*.

La inclusión de los pacientes se realizó dentro de los primeros días del IAM, y recibieron el tratamiento con polipíldora dentro de los primeros 7 días. Debe destacarse que la separación de las curvas ocurre desde momentos muy tempranos de comenzado el tratamiento, la cual continúa acentuándose a lo largo del tiempo. No se registraron diferencias entre los grupos en los niveles de PA sistólica, PA diastólica, colesterol total y LDLc. La adhesión a la medicación, según lo informado por los pacientes, fue mayor en el grupo de polipíldora que en el grupo de atención habitual, hecho que podría explicar los resultados obtenidos. Los eventos adversos fueron similares entre los grupos.

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. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernández-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 387(11):967-977, Sep 2022.
16. Cosín Sales J, Murcia Zaragoza MM, Pereyra Rico HO, de la Guía Galipienso F, Hermans K, Rubió Mecedé 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. Estudio SECURE** 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.