



La Polipíldora en la prevención de la Enfermedad Cardiovascular

Juan Jose Badimon^{a,b,*}, Ginés Sanz^c, Valentín Fuster^{b,c}

^a Atherothrombosis Research Unit. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. New York City, NY. USA.

^b Cardiovascular Institute. Icahn School of Medicine at Mount Sinai. New York City, NY. USA.

^c Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC). Madrid, España.

PALABRAS CLAVE

Polipíldora;
Aterotrombosis;
Factores de riesgo
cardiovascular;
Prevención primaria;
Prevención
secundaria;
Cumplimiento
terapéutico

Resumen A pesar de todo el conocimiento tanto a nivel fisiopatológico como terapéutico que hemos alcanzado, el impacto socioeconómico de las enfermedades cardiovasculares en vez de disminuir, desafortunadamente, continúa incrementándose. Los estudios más recientes estiman que en el año 2020 las enfermedades cardiovasculares superaran a las enfermedades transmisibles como la causa número uno de mortalidad y morbilidad. Este aumento es debido al envejecimiento de la población y al incremento en la incidencia de ciertos factores de riesgo como obesidad, sedentarismo y diabetes. El incremento de estos factores de riesgo hace que esta enfermedad sea un problema sanitario de la mayor magnitud. Otro problema importante, dado el origen multifactorial de la enfermedad arteriosclerótica, es el número de fármacos que un paciente debe tomar después de haber sufrido un evento clínico. Este factor dificulta en gran manera la adherencia al tratamiento de los pacientes tanto, por su dedicación como el impacto económico. Por ello ya en el 2002 se postuló la posibilidad de una píldora polivalente o “polipíldora” como una posible solución al problema de las enfermedades cardiovasculares. Desde entonces se han efectuado muchos estudios que revisaremos y también comentaremos las posibilidades de una polipíldora en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. También discutiremos las ventajas e inconvenientes que esta intervención presenta en el momento actual.

KEYWORDS

Poypill;
Atherothrombosis;
Cardiovascular risk
factors;
Primary prevention;
Secondary prevention;
Therapeutic
compliance

The polypill in the prevention of Cardiovascular Diseases

Abstract Despite all the advances and knowledge both at the pathophysiological and therapeutic levels, the socioeconomic impact of cardiovascular diseases among our society is still increasing. The most recent studies predict that cardiovascular diseases will be ahead of the communicable diseases as number one cause of morbidity and mortality. This increase is mostly due to the aging of the population as well as the increase in the incidence of certain cardiovascular risk factors such as obesity, sedentarism, hypertension and diabetes. The increase of these risk factors will make cardiovascular diseases a major health issue with significant implications worldwide. Another major issue is that, given the multifactorial origin of

*Autor de correspondencia: Profesor de Medicina/Cardiología. Director, Atherothrombosis Research Unit, Mount Sinai Heart. New York City, NY. 1-212-241.8484. Correo electrónico: juan.badimon@mssm.edu (J. J. Badimon).

atherosclerosis, the number of drugs that each patient should take after suffering a cardiac event. This situation significantly hampers the compliance of the patients, either due to dedication or economical impact of the polydrug. Therefore, in 2002 to ameliorate this situation, it was proposed the polyvalent pill or "polypill" as a potential solution to the poor patients' compliance. Since then, several trials with different polypills have been undertaken, studies that will be reviewed in this article. We will also comment the advantages and problems that this novel therapeutic approach may offer.

1405-9940 © 2014 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

La enfermedad aterosclerótica y sus complicaciones tromboticas (angina de pecho, infarto de miocardio y embolia) son la principal causa de morbi-mortalidad a nivel mundial. Hasta hace poco se creía que era la principal causa de morbi-mortalidad sólo en los países desarrollados. Desgraciadamente, los estudios más recientes ponen de manifiesto que las enfermedades cardiovasculares afectan tanto a los países desarrollados como aquellos en vías de desarrollo o con una renta per cápita baja^{1,2}. De hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su última reunión concluyó que en el 2020 las enfermedades cardiovasculares sobrepasarán a las enfermedades transmisibles como primera causa de mortalidad a nivel mundial³. A estas observaciones tenemos que añadir que la mortalidad cardiovascular se localiza primordialmente en los grupos sociales con un menor poder adquisitivo a causa de una mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares y un menor acceso al tratamiento médico⁴.

El incremento tan repentino de las enfermedades cardiovasculares es primordialmente debido al envejecimiento de la población a nivel mundial combinado con un auge de los factores de riesgo cardiovasculares. La presencia de los factores de riesgo tales como dislipemias, hipertensión, tabaquismo, diabetes, obesidad y un estilo de vida no saludable (sedentarismo y dieta) se consideran responsable de aproximadamente un 80% de los eventos cardiovasculares^{5,6}. Por ello, el tratamiento está enfocado a reducir la influencia de estos factores de riesgo, bien sea a través de cambios de conducta, bien mediante tratamiento farmacológico. Específicamente para la población hispanoamericana, un estudio reciente ha descrito la elevada presencia de factores de riesgo cardiovasculares (especialmente obesidad, diabetes, tabaquismo y dislipemia) entre los ciudadanos hispanos que residen en Estados Unidos de América (E.U.A). La presencia de estos factores de riesgo está asociada a una incidencia elevada de eventos especialmente entre personas de origen puertorriqueño, y las que sufren de un nivel socioeconómico bajo⁷.

El papel tan importante que juegan los factores de riesgo en los eventos cardiovasculares se pone de manifiesto por el 30% de reducción en la mortalidad cardiovascular que se ha conseguido con la aceptación de un estilo de vida más saludable y una mejor intervención terapéutica en los últimos 20 años en E.U.A⁸.

Una de las razones responsables del incremento de las enfermedades cardiovasculares en los países de renta baja, es

obviamente económica. Por una parte, los bajos niveles de renta conducen a un incremento en la ingesta de alimentos más baratos pero ricos en sal y con un alto contenido graso, lo cual conlleva un sentimiento de saciedad. Por otro lado, no podemos olvidar las estadísticas que nos dicen que un 15% de la población consume el 80% de los medios sanitarios a nivel mundial. Esto quiere decir que tanto las medidas preventivas como las terapéuticas están muy focalizadas en el sector más pudiente de la población mundial, "olvidando" el resto de la sociedad (mucho más numeroso). Estas observaciones han llevado a la posibilidad teórica de una "silver bullet" capaz de reducir el impacto de las enfermedades cardiovasculares a nivel mundial. Esta "silver bullet" podría tener la presentación de una píldora polivalente o "polypill".

Ventajas de la polipíldora

Los estudios epidemiológicos han puesto claramente de manifiesto el origen multifactorial de la enfermedad arteriosclerótica. Al mismo tiempo se asume que la disminución tan marcada en la incidencia de eventos cardiovasculares que se ha visto en E.U.A es debida, en gran manera, a un mejor control de los factores de riesgo en la población⁵. Mientras tanto, en otros países se ha notado un incremento en la incidencia de hiperlipidemia, hipertensión, diabetes y obesidad. Las Guías de Práctica Clínica existentes en todos los países recomiendan el tratamiento de los factores de riesgo para reducir los eventos cardiovasculares, de hecho estas Guías recomiendan la administración de fármacos para controlar todos y cada uno de los factores de riesgo que coexisten en un paciente. Los beneficios indudables de esta recomendación están contrarrestados por su costo económico y por la escasa adherencia al tratamiento que se observa en los pacientes.

El recientemente publicado estudio PURE (*Prospective Urban Rural Epidemiological*) reportaba que la prevención secundaria de los eventos cardiovasculares a nivel mundial es una verdadera tragedia. En países de bajo poder económico el 80,2% de pacientes con un infarto previo no reciben ninguno de los tratamientos de prevención secundaria recomendados por las Guías. Incluso en los países con un mayor poder económico, el número de personas que no recibe ningún tratamiento alcanza el 11%⁹.

El segundo problema, que tiene un alcance universal ya que afecta tanto a los países de bajo como alto poder económico, es la escasa adherencia al tratamiento. Podemos definir cumplimiento terapéutico o adherencia al tratamiento

como el grado en que el paciente toma las medicinas según le ha indicado el médico. Datos de los departamentos de marketing de las mayores firmas farmacéuticas están de acuerdo en que a los seis meses de un evento más del 40% de los pacientes deja de tomar las medicinas prescritas^{10,11}. El que los pacientes no tomen los fármacos se ha convertido en uno de los mayores problemas de la medicina actual.

¿Cuáles son las implicaciones de un bajo nivel de cumplimiento terapéutico? En primer lugar la ausencia de un tratamiento efectivo va asociado con un incremento de la mortalidad y/o recidivas de eventos cardiovasculares, con el consiguiente incremento en los costos asociados con la sanidad. En segundo lugar, la falta de medicación hace prácticamente imposible la consecución de los objetivos recomendados por las guías especializadas¹². Los estudios más recientes en los E.U.A dicen que el gasto adicional debido a las consecuencias de un tratamiento sub-óptimo supera la cifra de 300 billones de dólares anuales cuando se aplica a la medicina en general¹³. La importancia y los beneficios de un tratamiento adecuado en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio se han demostrado en varios registros clínicos^{14,15}. Otro ejemplo a tener en cuenta es la relación inversa entre la adherencia al tratamiento con estatinas y la mortalidad observada en un estudio retrospectivo israelí con más de 100.000 pacientes y 5 años de seguimiento; los autores observaron un 51% de reducción de la mortalidad cardiovascular en el grupo con mayor adherencia a las estatinas¹⁶.

Por un lado, el elevado porcentaje de pacientes que no toman ningún medicamento a nivel de prevención secundaria puede deberse a problemas económicos, a pesar de que algunas de estos fármacos son bastante baratos. La importancia del gasto económico la puso de manifiesto el estudio MI FREEE que demostró un incremento significativo en la adherencia cuando se reducía el copago de la medicación¹⁷. Asimismo puede ser debido a la falta de conocimiento de que algunas de estas medicinas se deben tomar de por vida. El paciente debe de ser informado del por qué se le receta esa medicina, los efectos beneficiosos y los adversos de la misma y especialmente del peligro en caso de que deje de tomarla por decisión propia sin consultar al facultativo. Otro factor importante es que muchas veces el médico no instruye al paciente de manera adecuada, bien sea por falta de tiempo o por usar un lenguaje demasiado técnico. Tampoco debemos de olvidar el sistema por la falta de campañas educativas y el diseño complicado de las Guías. Es importante el recordar que los mayores determinantes de la escasa adherencia al tratamiento son la complejidad del mismo, el número de píldoras/día y la presencia de más de una enfermedad crónica (lo cual incrementa todavía más el número de medicinas a tomar)¹⁸.

La idea de una polipíldora empezó a principios de siglo cuando varios autores propusieron el uso de una combinación de fármacos a dosis fijas en una única píldora para su uso en prevención cardiovascular. En el año 2003 los Drs. Wald y Law propusieron combinar una estatina, 3 antihipertensivos, ácido fólico y aspirina en una píldora única, sugiriendo que reduciría en un 88% el riesgo de enfermedad isquémica cardíaca y de enfermedad vascular cerebral en un 80%¹⁹. Estos autores proponían el uso de la polipíldora tanto en prevención secundaria (a todos los pacientes cardiovasculares) como en prevención primaria (a todos aquellos mayores de 55 años independientemente de la

presencia de factores de riesgo). A nivel personal, creemos que administrar un tratamiento farmacológico a individuos sin factores de riesgo es demasiado agresivo, y su eficacia no está probada. Desde entonces varias son las modificaciones de los componentes de la polipíldora que se han postulado así como las poblaciones a tratar. Las más avanzadas de ellas son la Polycap en India, la Polypill Heart Compound en E.U.A y la Trinomia/Sincronium® que ya está comercializada en varios países como Guatemala, Argentina y México.

¿Cuáles serían las ventajas teóricas de una polipíldora que tuviese por ejemplo un agente antitrombótico, un hipolipemiante y otro agente para controlar la presión arterial? Bajo un punto de vista terapéutico ofrecería la ventaja de atacar los factores de riesgo más frecuentes en la población cardíaca y con unos efectos más establecidos. En primer lugar, el hecho de tener que tomar una píldora incrementaría en gran manera la adherencia al tratamiento; además, no podemos olvidar los beneficios económicos asociados con la unificación de tres terapias en una sola píldora.

Hablando de la adherencia al tratamiento, es importante revisar los datos generados por el estudio FREEDOM²⁰. Este estudio comparó los beneficios de PCI frente a la cirugía de bypass coronario en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria multivascular. A pesar de tratarse de un estudio clínico, se observó que únicamente un 20% de los pacientes habían alcanzado los objetivos recomendados por las Guías a pesar de las condiciones de control extremo y medicación gratuita típicas de los estudios clínicos aleatorizados. Debido al bajo número de pacientes que alcanzaron los objetivos recomendados por las Guías en el FREEDOM, se decidió hacer un estudio comparativo con las cifras de otros estudios clínicos realizados en pacientes diabéticos como el BARI-2D y el COURAGE. La triste realidad fue el comprobar que las cifras del FREEDOM eran similares a las de los otros estudios clínicos. Observación que claramente enfatiza la necesidad de optimizar el tratamiento de los pacientes cardíacos.

Estudios clínicos publicados

Hasta hoy en día, cinco son los estudios clínicos estudiando la seguridad y eficacia de las polipíldoras: TIPS (Indian polycap pill)²¹, uno efectuado en Irán²², otro llevado a cabo por la OMS²³, PILL collaborative group (Program to Improve Life and Longevity Collaborative Group)²⁴ y UMPIRE (*Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events*)²⁵.

TIPS ha sido el primer ensayo clínico que estudió el concepto de "polipíldora" en prevención primaria. Un total de 2053 sujetos (45-80 años de edad) con algún factor de riesgo pero sin historia de enfermedad cardiovascular fueron distribuidos aleatoriamente a 1 de 9 tratamientos posibles.

Estos eran: la Polycap (polipíldora), aspirina, simvastatina, hidroclorotiazida, 3 combinaciones de 2 antihipertensivos, 3 antihipertensivos, o 3 antihipertensivos +Aspirina. Los ingredientes de la Polycap eran Hidroclorotiazida (12.5 mg) atenolol (50 mg), ramipril (5 mg), simvastatina (20 mg) y aspirina (100 mg). Las dosis de los fármacos eran las mismas en los otros tratamientos pero se distinguían en las diferentes combinaciones especificadas.

La variable principal del estudio era el efecto de las distintas combinaciones sobre el riesgo cardiovascular en un periodo de 12 semanas. El estudio concluyó que la Polycap

no era inferior a ninguna de las otras monoterapias o combinaciones estudiadas, excepto en el caso de la reducción del LDL-colesterol donde la simvastatina sola fue más potente que ninguna de las combinaciones²¹. Esta observación indica que no se puede suponer la equipotencial de futuras combinaciones de polipíldora y que deben de ser comprobadas antes de iniciar su estudio clínico. De una manera similar a lo promulgado por Wald, los autores postularon que la administración crónica de la Polycap reduciría un 62% las muertes por causa CV y las embolias en un 48%²¹.

El estudio iraní publicado por Malekzadeh²² distribuyó aleatoriamente 400 participantes (50-79 años) sin hipertensión, hiperlipemia o enfermedad cardiovascular a polipíldora o placebo por un periodo de 12 meses. La polipíldora de este estudio contenía aspirina (81 mg), enalapril (2,5 mg), hidroclorotiazida (12,5 mg) y atorvastatina (20 mg). La polipíldora fue bien tolerada pero los efectos observados fueron bastante modestos ya que no se detectó ninguna diferencia significativa entre los dos grupos a estudio.²² El objetivo del estudio era investigar los efectos y la tolerabilidad de una polipíldora sobre la presión arterial y los lípidos de una población con valores elevados de presión arterial y de lípidos. A pesar de que los efectos de las intervenciones fueron estadísticamente significativos, los efectos de la polipíldora fueron menores de los esperados, lo que llevo a los autores a dudar de la bioequivalencia de la polipíldora y/o de la adherencia al tratamiento ya que fue reportado por los mismos participantes en el estudio.

El estudio efectuado por la OMS distribuyó aleatoriamente 216 pacientes con un riesgo CV de 20% y más de 40 años de edad a placebo o Red Heart Pill. La polipíldora Red Heart contiene aspirina (75 mg), simvastatina (20 mg), lisinopril (10 mg) e hidroclorotiazida (12,5 mg). Al final de los 3 meses de seguimiento hubo una reducción significativa en la presión arterial y parámetros lipídicos vs los niveles de la aleatorización; pero no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos.²³ La intervención con la polipíldora es mucho más fácil y barata que el tratamiento con los cuatro medicamentos individuales.

El estudio PILL se efectuó en 7 países (Australia, Brasil, India, Holanda, Nueva Zelanda, Inglaterra y E.U.A.). Un total 378 participantes con un riesgo CV estimado según Framingham de >7,5% a los 5 años, fueron distribuidos aleatoriamente a placebo o The Red Heart Pill por un periodo de 12 semanas. Las variables primarias del estudio eran la tolerabilidad y los efectos sobre la presión arterial, y los niveles de LDL-colesterol. El estudio demostró una buena eficacia pero con una tolerabilidad limitada, a pesar de que la interrupción del tratamiento fue similar en los dos grupos. La causa más frecuente de interrupción del tratamiento fue la tendencia a las hemorragias gástricas, probablemente debido a la aspirina en el grupo de la Red Heart Pill. A pesar de ello, los autores estimaron que la administración crónica de la Red Heart Pill reducía el riesgo CV en un 60%, postulando que 1 de cada 18 individuos evitaría un evento cardiovascular si tomase la polipíldora durante 5 años. En caso de que la tomaran pacientes de mayor riesgo CV, los beneficios se incrementarían a 1 de cada 4 individuos. Pero un punto importante de este estudio que llamó la atención fue el de los efectos adversos inducidos por estas combinaciones fijas como el incremento de la hemorragia gástrica. Esta observación es importante a la hora de seleccionar la población

a tratar con la polipíldora. Nosotros creemos que hoy por hoy el uso de la polipíldora se debe reducir a la prevención secundaria o quizás también se puede hacer extensiva a la prevención primaria pero en sujetos con un alto riesgo CV, especialmente si la combinación contiene aspirina. El mayor riesgo de estas poblaciones disminuiría los posibles efectos adversos asociados con la administración de las combinaciones fijas²³.

Otro estudio recientemente publicado es el UMPIRE (*Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events*)²⁵. Este estudio es parte del SPACE (*Single Pill Against Cardiovascular Events Collaboration* - <http://spacecollaboration.org>) que también incluye los estudios IMPACT (*Improving Adherence Using Combination Therapy*) y Kanyini-GAP (*Kanyini Guidelines Adherence with the Polypill*- <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01404078>). El Umpire, realizado en India y Europa, estudio dos tipos de combinaciones fijas frente a placebo. Una de las combinaciones fijas contenía aspirina (75 mg), simvastatina (40 mg) lisinopril (10 mg) y atenolol (50 mg) mientras que la otra combinación fija contenía hidroclorotiazida (12,5 mg) en vez de atenolol frente a placebo. El estudio reclutó 2,400 pacientes con historia de enfermedad o con alto riesgo CV y una edad media de 62 años. Al término de los 15 meses de seguimiento, los autores concluyeron que el cumplimiento terapéutico en el grupo de combinación fija fue de un 86% frente al 65% del tratamiento convencional. Dicha observación corrobora la hipótesis elaborada a prior que la adherencia al tratamiento mejora al tomar sólo una píldora (polipíldora). Una limitación importante de este estudio es, que dado la severidad de los pacientes incluidos, los médicos podían añadir fármacos, interrumpir la administración de la combinación fija o cambiar los pacientes de uno al otro grupo. Esta situación, que realmente no afecta para nada la adherencia del tratamiento, sí que afectaba en gran manera los posibles beneficios terapéuticos de las combinaciones(es) fija(s) debido a la libertad para modificar los tratamientos o mover a los pacientes entre los grupos²⁴.

Mucho más riguroso fue el estudio inglés publicado por Wald DS et al²⁶. Dos son las novedades más interesantes de este estudio de prevención primaria, i) el diseño de doble ciego y cross-over utilizado y ii) administración de polipíldora únicamente en función de la edad de los participantes. Por otro lado una limitación importante es el reducido número de participantes, únicamente 86 sujetos mayores de 50 años sin historia de enfermedad cardiovascular. Los participantes recibieron la polipíldora (amlodipina 2,5 mg, losartán 25 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg y simvastatina 40 mg) por un periodo de 12 semanas y placebo por 12 semanas más de acuerdo al esquema de aleatorización. Los cambios en presión sanguínea y LDL-colesterol se midieron al final de cada periodo.

Los resultados demostraron un cumplimiento terapéutico del 98% con unas reducciones del 12% y del 39% en la presión arterial y los niveles de LDL-colesterol, respectivamente. Estos resultados suponen que en aquellas personas mayores de 50 años que tomaran esta polipíldora crónicamente, se podrían prevenir o retrasar un 28% de eventos cardiovasculares.

Estudios clínicos en desarrollo

El interés por la posibilidad de usar una polipíldora se demuestra por el número de estudios actualmente en fase de

desarrollo. El TIPS-K (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01404078>) y el TIPS-3 (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01646437>) son extensiones del TIPS original; TIPS-K ya ha terminado y está pendiente de publicación, mientras el TIPS-3 estudiará el efecto de la polipíldora Polycap sin aspirina en el número de eventos en prevención primaria durante un periodo de 5 años en 5.000 sujetos.

POLYIRAN (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT012719857>) estudiará la eficacia de la polipíldora POLYIRAN en prevención primaria y secundaria en 7.000 participantes durante 5 años. Los tres grupos son: 1.- tratamiento mínimo y POLYIRAN 1 (aspirina 81 mg, enalapril 5 mg, hidroclorotiazida 25 mg y atorvastatina 20 mg) o POLYIRAN 2 (aspirina 81 mg, valsartán 40 mg, hidroclorotiazida 25 mg y atorvastatina 20 mg), 2.- tratamiento mínimo y el 3.- tratamiento standard. El tratamiento mínimo consiste en instrucción educativa y un seguimiento bi-anual.

Otro proyecto interesante es el FOCUS (*Fixed-dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention* <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01321255>) encabezado por el Dr. Fuster y el CNIC (Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares de Madrid). El proyecto bajo los auspicios por la Comunidad Europea consiste en un consorcio de 9 miembros que incluyen instituciones de Argentina, Brasil, España, Francia, Italia, Paraguay y Suiza. El proyecto FOCUS consiste de dos fases prospectivas separadas (fig 1)²⁷.

La primera de ellas es un análisis de los factores responsables de la falta de cumplimiento del tratamiento cardiovascular en la población en general a realizar en unas 80 clínica distribuidas entre 5 países (Argentina, Brasil, España,

Italia y Paraguay). Para ello i) se determinara la proporción de la población que recibe un tratamiento adecuado después de haber sufrido un infarto de miocardio, ii) se estimara el nivel de adherencia al tratamiento y iii) se identificarán los factores que contribuyen a una subóptima prevención secundaria así como a una pobre adherencia al tratamiento. Este conocimiento es muy importante para la segunda parte del proyecto ya que la vida real es bastante diferente de lo que recomiendan las Guías. Por ejemplo, según el reciente estudio publicado por el Departamento de Salud y Recursos Humanos en USA menos de la mitad de pacientes cardiacos se les prescribe aspirina a pesar de sus claros beneficios en prevención secundaria²⁸.

La fase 2 del proyecto FOCUS tiene como objetivo prioritario el comparar las tasas de adherencia en pacientes post-MI (n=1.340) cuando se distribuirán aleatoriamente a tomar una polipíldora o los 3 ingredientes que componen la polipíldora por separado. Los componentes de la polipíldora CNIC-Ferrer son aspirina (100 mg), ramipril (dosis de 2,5, 5 o 10 mg) y simvastatina (40 mg). Esta combinación contiene aspirina debido a la presencia de enfermedad cardiaca en la población seleccionada en el estudio. Objetivos secundarios de este fase son a) comparar la eficacia de los tratamientos sobre la presión arterial y los niveles de LDL-colesterol, b) estudiar la seguridad y tolerabilidad de los tratamientos y c) efectuar un estudio costo-beneficio de la polipíldora CNIC vs el tratamiento convencional. Para ello, los pacientes del FOCUS 1 que cumplan los requisitos necesarios se aleatorizarán a recibir la polipíldora o los tres ingredientes por separado por un periodo de 9 meses.

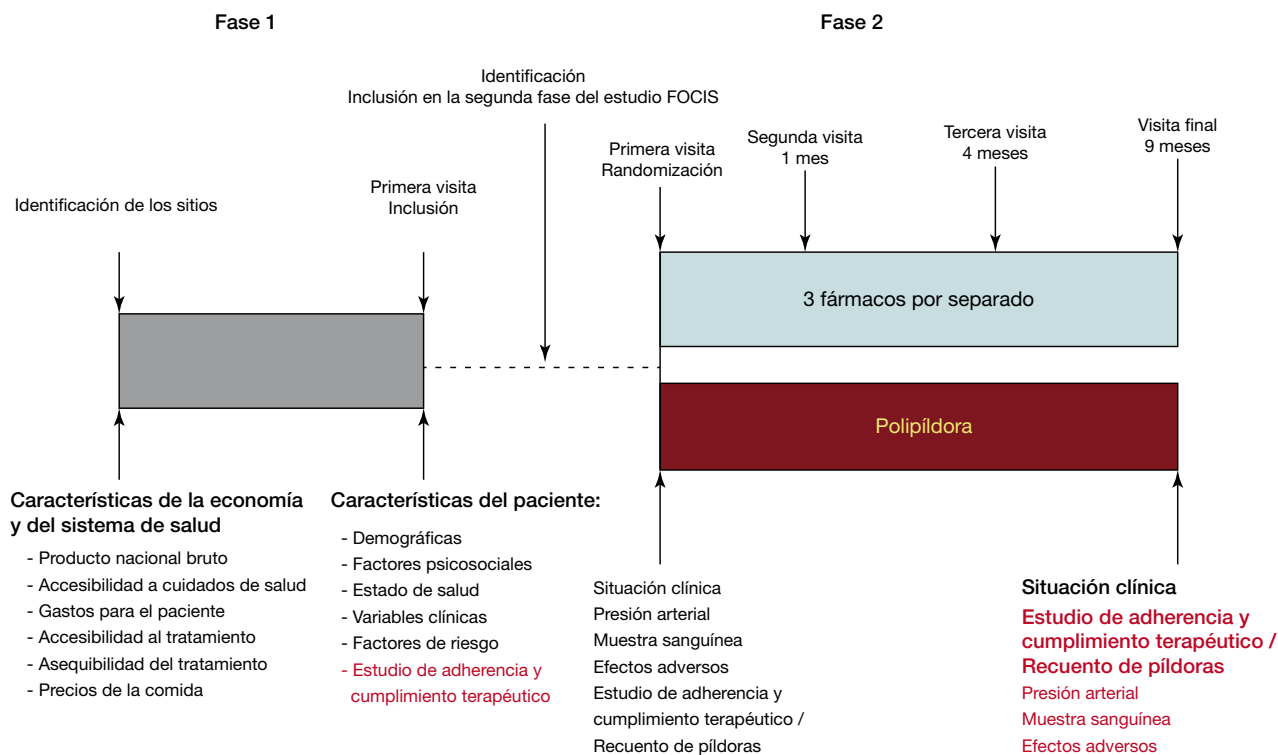


Diagrama de flujo del estudio FOCUS

Figura 1 Esquema de las dos fases del Proyecto FOCUS.

El conocimiento que generen las dos fases del proyecto FOCUS servirá para ver la posibilidad de incorporar una polipíldora en la prevención secundaria de enfermos cardiovasculares, pero al mismo tiempo nos ayudara a entender los factores responsables en la falta de adherencia al tratamiento que se observa en los pacientes cardíacos y en general.

Beneficios y dificultades de las polipíldoras

Las ventajas de un tratamiento con una combinación fija al combinar unas medicinas cuyos beneficios por separado están claramente establecidos son evidentes. Un aumento en el cumplimiento de los pacientes traería consigo un mejor tratamiento de los factores de riesgo reduciendo los eventos recurrentes con la consiguiente reducción en los gastos de la Salud. Además el ahorro económico facilitaría en gran manera el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares especialmente en aquellos países de mediano y bajo poder económico. Un grupo de profesionales latinoamericanos acaban de publicar un estudio coste-beneficio de la administración de una polipíldora que contenga 3 antihipertensivos, estatina y aspirina para prevenir eventos cardiovasculares entre pacientes de alto riesgo en Hispanoamérica²⁹. Los autores concluyeron que si la polipíldora se administrara a una población con un riesgo cardiovascular del 15% sobre los próximos 10 años, se reduciría el riesgo cardiovascular en un 15% en mujeres y 21% en varones con un costo aproximado de \$34-36 dólares por año de vida ganado. Condiciones que sitúan a la polipíldora en un nivel de un costo-beneficio muy elevado incluso en aquellos países con el poder adquisitivo más reducido. Además, no debemos de olvidar que la estrategia de la polipíldora requiere una menor dedicación del profesional médico al requerir un menor seguimiento.

Las posibles desventajas son: a.-que el efecto de las diferentes polipíldora solo se ha estudiado en marcadores subrogados (vg. presión arterial, colesterol) pero todavía no existen estudios demostrando su efectividad reduciendo eventos, b.-limita la libertad del médico para personalizar el tratamiento en función de las condiciones intrínsecas del paciente y c.-problemas de registro dada la existencia de varias polipíldoras.

En relación con la limitación de la libertad del médico, hay que clarificar que la estrategia de la polipíldora está enfocada para su uso en grandes poblaciones con un poder económico limitado y por tanto no debe de verse como una alternativa al tratamiento personalizado o recomendado por la Guías en aquellos pacientes que tienen otros medios a su alcance.

Conclusiones

A pesar de todo el conocimiento que se ha acumulado en los últimos años, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la mayor causa de mortalidad en los países occidentales. El futuro no es mucho más optimista, de hecho la OMS estima que el impacto de las enfermedades cardiovasculares incrementara hasta convertirse en la primera causa de mortalidad en el 2020. Las causas más importantes son el envejecimiento de la población a nivel mundial y el incremento en la incidencia de ciertos factores de riesgo como la obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión, etc.

Incremento que está selectivamente localizado en los países con un poder económico bajo o medio. Países en los que su debilidad económica dificulta el tratamiento adecuado de la población afectada. Estos factores han hecho que nos fijemos en la posibilidad de usar “combinaciones fijas” o “polipíldora” como una alternativa terapéutica que facilite un tratamiento más adecuado de los pacientes cardiovasculares a nivel global.

Es importante recordar que el cumplimiento terapéutico es uno de los principales factores para conseguir los objetivos terapéuticos recomendados, así como que la adherencia al tratamiento no es una carrera de velocidad sino una maratón donde deben de participar todos los estamentos de la Salud como médicos, paramédicos, pacientes y sin olvidar la colaboración de la Instituciones.

Somos muy conscientes de que todavía queda mucho terreno por andar y que muchos más estudios son necesarios antes de que dispongamos de una polipíldora para todos; pero las ventajas que promete esta alternativa terapéutica para reducir el impacto costo-económico de esta enfermedad a nivel mundial nos hacen continuar en esta andadura.

Financiamiento

No se ha requerido financiación externa en la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Laslett LJ, Alagona P, Jr., Clark BA, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: Prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: A report from the american college of cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2013;60:S1-S49.
2. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: A scorecard. *Lancet*. 2008;372:1988-1996.
3. Butler D. Un targets top killers. *Nature*. 2011;477:260-261.
4. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, et al. Socioeconomic inequalities in health in 22 european countries. *N Engl J Med*. 2008;358:2468-2481.
5. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the interheart study): Case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-952.
6. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): A case-control study. *Lancet*. 2010;376:112-123.
7. Daviglius ML, Talavera GA, Aviles-Santa ML, et al. Prevalence of major cardiovascular risk factors and cardiovascular diseases among hispanic/latino individuals of diverse backgrounds in the united states. *JAMA*. 2012;308:1775-1784.
8. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: Heart disease and stroke statistics 2010 update: A report from the american heart association. *Circulation*. 2010;121:948-954.
9. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the pure study): A prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378:1231-1243.

10. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: Narrative systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2009;26:683-705.
11. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox--medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med.* 2012;362:1553-1555.
12. Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med.* 1990;150:841-845.
13. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, et al. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood).* 2011;30:91-99.
14. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart.* 2012;96:604-609.
15. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, et al. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: Data from a nationwide french registry. *Am Heart J.* 2005;150:1147-1153.
16. Shalev V, Chodick G, Silber H, et al. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: A population-based cohort study. *Arch Intern Med.* 2009;169:260-268.
17. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;365:2088-2097.
18. Jansa M, Hernandez C, Vidal M, et al. Multidimensional analysis of treatment adherence in patients with multiple chronic conditions. A cross-sectional study in a tertiary hospital. *Patient Educ Couns.* 2010;81:161-168.
19. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ.* 2003;326:1419.
20. Farkouh ME, Domanski M, Sleeper LA, et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367:2375-2384.
21. Yusuf S, Pais P, Afzal R, 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;373:1341-1351.
22. Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, et al. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy ('polypill') on cardiovascular risk factors. *Int J Clin Pract.* 2010;64:1220-1227.
23. Soliman EZ, Mendis S, Dissanayake WP, et al. A polypill for primary prevention of cardiovascular disease: A feasibility study of the world health organization. *Trials.* 2011;12:3.
24. Group PC. An international randomised placebo-controlled trial of four component combination pill in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One.* 2011;6:e19857.
25. Thom S, Field J, Poulter N, et al. Use of a multidrug pill in reducing cardiovascular events (umpire): Rationale and design of a randomised controlled trial of a cardiovascular preventive polypill-based strategy in india and europe. *Eur J Prev Cardiol.* 2014;21(2):252-261.
26. Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized polypill crossover trial in people aged 50 and over. *PLoS One.* 2012;7:e41297.
27. Sanz G, Fuster V, Guzman L, et al. The fixed-dose combination drug for secondary cardiovascular prevention project: Improving equitable access and adherence to secondary cardiovascular prevention with a fixed-dose combination drug. Study design and objectives. *Am Heart J.* 2009;162:811-817.
28. Parekh AK, Galloway JM, Hong Y, et al. Aspirin in the secondary prevention of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2013;368:204-205.
29. Bautista LE, Vera-Cala LM, Ferrante D, et al. A 'polypill' aimed at preventing cardiovascular disease could prove highly cost-effective for use in latin america. *Health Aff (Millwood).* 2013;32:155-164.