

ARTÍCULO ORIGINAL

POLIPÍLDORA Y PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR UNA REVISIÓN

AUTOR

Bollo, Yanika. ORCID 0000-0002-1835-6983. Ex Jefa de Residentes Medicina General; Ex Directora Hospital Julio de Vedia, Argentina.

Email: yanikabollo@gmail.com

<https://doi.org/10.55634/1.4.5>

RESUMEN:

La mayoría de las personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular en todo el mundo no reciben ninguno de los medicamentos preventivos óptimos. La prevención tiene una implicancia física y una consecuencia económica que la transforma en el pilar de la búsqueda de la salud. El objetivo de esta revisión fue determinar si las combinaciones de dosis fijas de fármacos genéricos (“polipíldoras”) han demostrado utilidad en la adherencia a los tratamientos, y si estos han contribuido a disminuir los riesgos de enfermedad. Para ello, hemos hecho un repaso de los principales estudios y ensayos mundiales efectuados hasta la fecha.

RESUMO:

A maioria das pessoas com alto risco de doença cardiovascular em todo o mundo não recebe nenhum dos medicamentos preventivos ideais. A prevenção tem uma implicação física e uma consequência econômica que a transforma no pilar da busca pela saúde. O objetivo desta revisão foi verificar se as combinações em dose fixa de medicamentos genéricos (“polipílulas”) têm se mostrado úteis na adesão aos tratamentos e se têm contribuído para reduzir os riscos de doenças. Para isso, revisamos os principais estudos e ensaios globais realizados até o momento.

INTRODUCCIÓN

CONSIDERACIONES GENERALES

La salud es un derecho humano fundamental que lleva aparejado el acceso a los medicamentos que fueren necesarios. Esto es básico en cualquier rama de la Medicina, pero cobra especial importancia en la salud cardiovascular, ya que los eventos indeseables en ese subgrupo implican la mayor causa de morbi-mortalidad a nivel mundial. La accesibilidad a los medicamentos se ve entorpecida por distintos motivos.

Los condicionantes del acceso a los medicamentos se pueden clasificar en tres grandes grupos. Por un lado, se registran barreras de acceso al medicamento establecidas por las diferentes modalidades de organización y estratificación de cada sociedad.

Por otro lado, el acceso a los medicamentos es función directa de los esquemas de protección de los sistemas de salud.

Por último, existen barreras de acceso que se desprenden de la propia dinámica económica del mercado de medicamentos.

El problema del acceso a los medicamentos está extendiéndose y empeorando en todo el mundo.

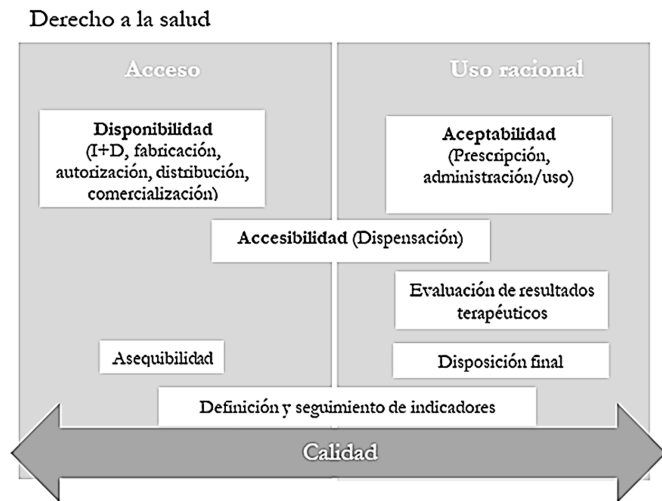
Ese, y otros factores, confabulan para que los tratamientos (sobre todo, aquellos de larga duración) se discontinúen, propendiendo a la reaparición de la enfermedad que deberían tener bajo control.

Una consideración que favorece el enfoque basado en la población es el reconocimiento de que muchas personas que tienen los algoritmos convencionales clasificarían un evento cardiovascular como de riesgo bajo o intermedio. Existen desafíos adicionales con un enfoque basado en el riesgo en entornos con recursos limitados.

No está claro si los algoritmos de predicción tradicionales son aplicables a personas con un nivel socioeconómico bajo. Además, una estrategia basada en el riesgo puede ser difícil de implementar debido a la necesidad de pruebas frecuentes y visitas de seguimiento y regímenes de medicación complejos. La combinación de medicamentos en dosis fijas ofrece beneficios probados para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

En estrategias poblacionales para la prevención de enfermedades cardiovasculares, dicha combinación otorga ventajas potenciales sobre la farmacoterapia convencional. Primero, la simplicidad de usar una pastilla diaria puede mejorar la adherencia a la terapia. En segundo lugar, la eliminación de los requisitos para el ajuste de la dosis puede ser útil en entornos en los que las visitas de seguimiento frecuentes no son prácticas. En tercer lugar, para el control de la presión arterial, la combinación de varios medicamentos en dosis bajas en lugar del uso de uno o dos medicamentos en dosis más altas puede mejorar el perfil de seguridad, dado que los efectos secundarios suelen depender de la dosis.

Estrategias para promover o acceder a medicamentos necesarios



FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) es una característica biológica o un hábito o estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una enfermedad cardiovascular (ECV) en aquellos individuos que lo presentan.^{1,2}

Precisamente, al tratarse de una probabilidad, la ausencia de los factores de riesgo no excluye la posibilidad de desarrollar una ECV en el futuro, y la presencia de ellos tampoco implica necesariamente la aparición del estado mórbido.

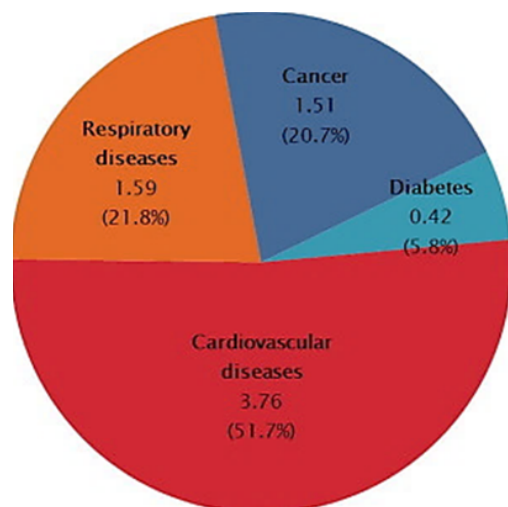
Los principales factores de riesgo pueden ser no modificables (edad, sexo, factores genéticos/historia familiar) o modificables, siendo estos últimos precisamente los de mayor interés, ya que en ellos cabe actuar de forma preventiva: hipertensión arterial (HTA), tabaquismo, hipercolesterolemia, diabetes mellitus (DM) y sobrepeso/obesidad (particularmente la obesidad abdominal o visceral), frecuentemente unidos a la inactividad física. Estos son los denominados factores de riesgo mayores e independientes, y son los que tienen una asociación más

fuerte con la ECV, siendo muy frecuentes en la población. Otros FRCV que se asocian a un mayor riesgo de ECV son el colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo y los triglicéridos altos, como expresión de partículas LDL pequeñas y densas, componente habitual del denominado síndrome metabólico (junto con la presión arterial y la glucemia elevadas, y la obesidad abdominal), que confiere un mayor riesgo cardiovascular (RCV) y de desarrollar DM. Aunque no hay una evidencia definitiva de su papel etiológico, podrían tener un papel de marcador intermedio siendo un factor de riesgo más distal en la cadena patogénica, se han considerado los factores protrombóticos (fibrinógeno), inflamatorios (proteína C reactiva), homocisteína, etc. Actualmente se concede gran importancia a los factores psicosociales, como el bajo nivel socioeconómico, el aislamiento social, la depresión u hostilidad y el estrés laboral o familiar; además de asociarse a un mayor RCV, estos factores empeoran el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica establecida y dificultan significativamente el control de los FRCV clásicos.

Modelos de evaluación del riesgo cardiovascular

Non-modifiable	Modifiable	Lifestyle	Social
<ul style="list-style-type: none"> • Age • Gender • Family history of CVD • Ethnicity • Genetic evidence • Previous history of CVD 	<ul style="list-style-type: none"> • Blood pressure • Total cholesterol • HDL cholesterol • Smoking • Blood sugar/diabetes • BMI • Markers of chronic inflammation 	<ul style="list-style-type: none"> • Smoking • Diet • Exercise • Stress 	<ul style="list-style-type: none"> • Income • Social deprivation • Environment

El entorno mundial de las enfermedades cardiovasculares



CONCEPTO DE POLIPÍLDORA

“Polipíldora” describe una píldora combinada de dosis fija que contiene varios componentes diseñados para reducir varios factores de riesgo cardiovascular simultáneamente.^{3,4}

A partir del uso de aspirina ha habido una tendencia a tratar cada factor de riesgo en lugar del riesgo general de la enfermedad. Por ejemplo, hasta hace poco tiempo, las estatinas se recetaban solo si el colesterol sérico estaba elevado.

Los medicamentos para hacer descender la tensión arterial se administran sólo si se había realizado un diagnóstico de hipertensión.

Esto hace que muchas personas no reciban tratamiento preventivo.^{5,6}

La base para prevenir la enfermedad cardiovascular clínica con una combinación de agentes es que no existe un umbral estricto y universalmente aceptado, por debajo del cual no haya una reducción del factor de riesgo. De hecho, los estudios de cohortes (observacionales prospectivos) muestran que la presión arterial y el colesterol exhiben una relación lineal entre el nivel del factor de riesgo y el riesgo de la enfermedad cuando el riesgo de la enfermedad se grafica en una escala proporcional (logarítmica).

Esta relación tiene una gran importancia clínica, porque muestra que para cambios en el factor de riesgo hay un cambio proporcional constante en el riesgo de enfermedad. Así, por ejemplo, una reducción de 1 mmol/l en el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) se asocia con una reducción aproximada del 40 % en el riesgo de sufrir un evento de cardiopatía isquémica (CI), y una disminución de 10 mm Hg en la presión arterial diastólica se asocia con una disminución aproximada del 60% en el riesgo de accidente cerebrovascular.

A continuación, haremos un racconto de las dificultades antedichas, en sectores del mundo con distintas realidades sociopolíticas.

ENSAYOS Y HALAZGOS MUNDIALES

ESTADOS UNIDOS, Zona Metropolitana de Nueva York:

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son las principales causas de mortalidad entre los hispanos y latinos de EE. UU.⁷

La prevalencia estandarizada por edad de los factores de riesgo de ECV varió según el origen hispano/latino; grandes proporciones de participantes (80% de hombres, 71% de mujeres) tenían al menos un factor de riesgo.

La prevalencia ajustada por edad y sexo de 3 o más factores de riesgo fue más alta en los participantes puertorriqueños (25,0 %) y significativamente más alta ($P < 0,001$) entre los participantes con menos educación (16,1 %). En modelos multivariados ajustados, la hipertensión y el tabaquismo se asociaron directamente con la cardio-

patía coronaria en ambos sexos, al igual que la hipercolesterolemia y la obesidad en las mujeres y la diabetes en los hombres. Para accidente cerebrovascular, las asociaciones fueron positivas con hipertensión en ambos sexos, diabetes en hombres y tabaquismo en mujeres. El grupo tiene un alto riesgo de futura morbilidad y mortalidad por ECV a medida que envejece.

La evidencia también sugiere que los factores de riesgo de ECV y las tasas de enfermedad pueden variar considerablemente entre los grupos hispanos/latinos. Se ha informado que el riesgo de enfermedades cardiovasculares entre los individuos hispanos/latinos difiere según el grado de aculturación y la duración de la residencia en los Estados Unidos.

Este informe amplía la literatura sobre la salud de los hispanos/latinos describiendo la prevalencia de 5 factores de riesgo de ECV biomédicos importantes y fáciles de medir (niveles elevados de colesterol sérico y presión arterial, obesidad, hiperglucemia /diabetes, tabaquismo), perfiles adversos de riesgo de ECV (combinaciones de factores de riesgo de ECV; es decir, 1 solo, 2 solo o ≥ 3 factores de riesgo) y CVD (enfermedad coronaria [CHD] y accidente cerebrovascular) entre adultos hispanos/latinos de los EE. UU. de diversos orígenes. Se examinaron las relaciones del nivel socioeconómico (SES), la aculturación y los factores de estilo de vida con perfiles adversos de factores de riesgo de ECV.

ESTADOS UNIDOS, Poblaciones desatendidas de Alabama:

Un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la efectividad de una estrategia basada en polipíldora en una población desatendida de personas con un nivel socioeconómico bajo –que se resume a continuación– permitió objetivar los beneficios de la polipíldora.⁸

Un total de 275 individuos fueron evaluados longitudinal y prospectivamente; de ellos, el 60% eran mujeres.

La edad media de los participantes fue de 56 años y la población era predominantemente negra (96%).

Aproximadamente tres cuartas partes de los participantes informaron tener un ingreso familiar anual inferior a 15.000 dólares. La obesidad era común; el índice de masa corporal medio (el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la altura en metros) de los participantes superó los 30, y el 43 % de los participantes tenía hipertensión de estadio 2 o superior.

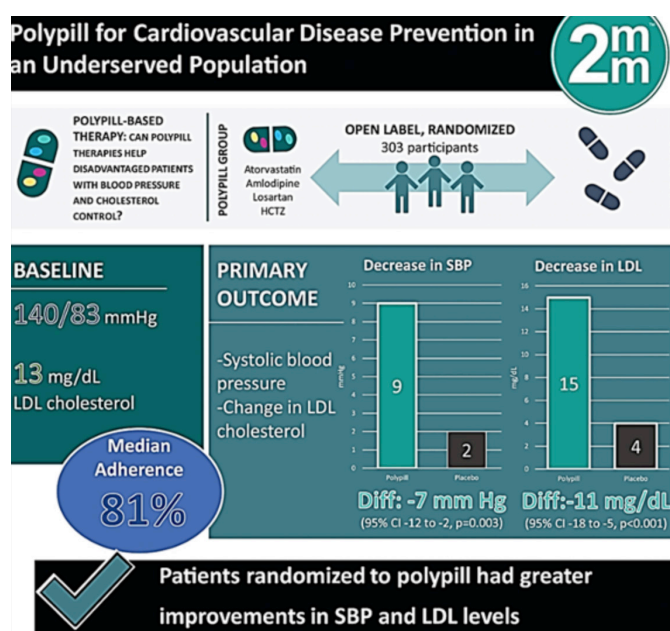
El riesgo cardiovascular medio estimado a 10 años fue del 12,7 % en general (12,4 % en el grupo de polipíldora y 13,0 % en el grupo de atención habitual).

En general, la presión arterial inicial fue de 140/83 mm Hg y el nivel de colesterol LDL inicial fue de 113 mg por decilitro (2,90 mmol por litro).

Ninguna de las características iniciales difirió significativamente entre los grupos. En el grupo de la polipíldora, los médicos redujeron las dosis de otros medicamentos antihipertensivos o hipolipemiantes o suspendieron su uso en el 44 % de los pacientes. Un 2 % de los participantes en el grupo de la polipíldora tuvo un aumento en la terapia. En el grupo de atención habitual, ninguno de los participantes tuvo una reducción de la terapia y el 10 % requirió un incremento de la terapia.

Durante el ensayo, hubo varios eventos adversos graves relacionados al manejo clínico-farmacológico de base: una muerte por accidente cerebrovascular (en el grupo de atención habitual) y un caso de cirugía de bypass de la arteria coronaria (en el grupo de atención habitual).

Polipíldora, respuesta médica y adherencia



Ningún participante del grupo de la polipíldora tuvo resultados anormales en las pruebas de función hepática. En este ensayo aleatorizado, el uso de una polipíldora produjo mayores reducciones desde el inicio en la presión arterial sistólica y el nivel de colesterol LDL que las observadas con la atención habitual en una población minoritaria socioeconómicamente vulnerable.

Las reducciones observadas en la presión arterial sistólica y el nivel de colesterol LDL fueron estadística y clínicamente significativas. Sobre la base de metanálisis de ensayos de resultados cardiovasculares en prevención primaria, este estudio concluyó que tales cambios, de mantenerse en el tiempo, conducirían a una reducción aproximada del 25% en la incidencia de eventos cardiovasculares. Esta cifra es consistente con la reducción relativa del 25% en el riesgo cardiovascular estimado que se observó entre los participantes que habían sido asigna-

dos aleatoriamente para recibir la polipíldora, en comparación con los asignados para recibir la atención habitual. La adherencia en el ensayo fue alta, con el 91 % de los participantes completando la visita final del ensayo; un hallazgo digno de mención dado que aproximadamente la mitad de los pacientes en los Estados Unidos suspenden sus medicamentos cardiovasculares recetados dentro de 1 año.

La simplicidad de tomar una sola pastilla diaria parece contribuir de manera importante a la adherencia. En otro estudio, un total de 5.713 participantes fueron aleatorizados y el seguimiento medio fue de 4,6 años, donde se formaron tres cohortes: una con las medicaciones requeridas individuales, una con las medicaciones combinadas en una sola polipíldora, y una con placebo.

El nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad fue más bajo en aproximadamente 19 mg por decilitro y la presión arterial sistólica fue más baja en aproximadamente 5,8 mm Hg con la polipíldora y con la terapia combinada que con el placebo. Se concluyó que el tratamiento combinado con una polipíldora condujo a una menor incidencia de eventos cardiovasculares que el placebo entre los participantes sin enfermedad cardiovascular que tenían un riesgo cardiovascular intermedio.

ORIENTE MEDIO:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura a través de búsquedas en las bases de datos MEDLINE/PubMed y PARLINE entre enero de 1980 y abril de 2005. Estudios de cohortes publicados desde 1980 que incluyeron al menos 1000 participantes que reportaron la prevalencia de al menos uno de los siguientes; diabetes mellitus, obesidad (índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²), hipertensión, hiperlipidemia y tabaquismo en la región de Medio Oriente.⁹

En total, se incluyeron 51 estudios (267.537 participantes). Sobre la base de un modelo de efectos aleatorios, la prevalencia general de la obesidad fue del 24,5 %, diabetes mellitus fue 10,5%, hipertensión fue 21,7%, el tabaquismo fue del 15,6%. Fumar era más común en hombres que en mujeres, mientras que la obesidad y la hipertensión eran más comunes en mujeres. La prevalencia de obesidad e hipertensión fue mayor en mujeres, mientras que la prevalencia de tabaquismo fue mayor en hombres. Estos datos sugieren que la enfermedad cardiovascular será un problema de salud importante en el Medio Oriente.

ESPAÑA:

En España se ha observado una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular junto con una baja incidencia de infarto agudo de miocardio.¹⁰

Un extenso estudio tuvo por objetivo determinar las tendencias de la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular entre 1995 y 2005 en la población de 35-74 años de Girona, España. Se incluyeron un total de 7571 individuos (52,0% mujeres). El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad > 3,4 mmol / l (130 mg/dl) (49,7 %) y la hipertensión arterial (39,1 %) fueron los factores de riesgo cardiovascular más prevalentes. En 1995, 2000 y 2005, el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad disminuyó tanto en hombres como en mujeres: 4,05-3,913,55 mmol / l (156-151-137 mg/dl) y 3,84-3,81-3,40 mmol / l (148-147 mg/dl). -131 mg/dl), respectivamente. Se observaron incrementos en consumo de hipolipemiantes (5,7-6,3-9,6% en hombres y 4,0-5,8-8,0% en mujeres), hipertensión arterial controlada (14,8-35,4-37,7% en hombres y 21,3-36,9-45,0% en mujeres); y la obesidad (mayor para los hombres: 17,5-26,0-22,7 %). La prevalencia de infarto de miocardio o posiblemente ondas Q anormales en el electrocardiograma también aumentó significativamente.¹¹

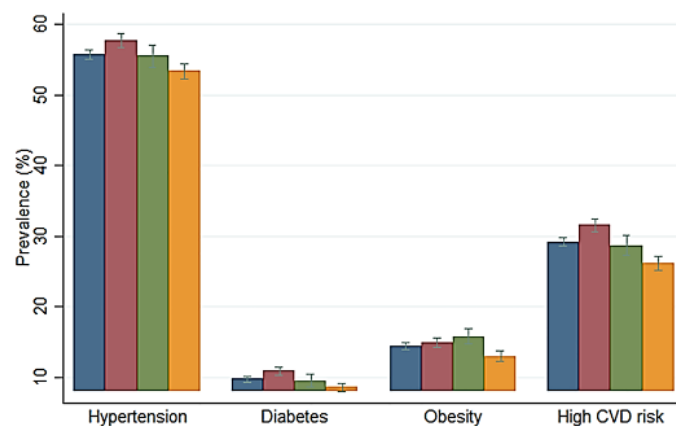
El cambio de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en Girona estuvo marcado en esta década por un desplazamiento a la izquierda de las distribuciones del colesterol total y del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, independientemente del aumento del consumo de fármacos hipolipemiantes, y un mejor control de la hipertensión con un mayor uso de antihipertensivos.

INDONESIA:

El programa SMARThealth implica el desarrollo sustentable de un sistema de soporte de decisiones clínicas, basado en dispositivos móviles para ayudar a los trabajadores de la atención primaria de la salud a mejorar el tratamiento preventivo óptimo en la atención primaria de la salud.¹² SMARThealth Extend – Indonesia fue un proyecto de demostración que tenía como objetivo determinar si SMARThealth se puede personalizar de manera adecuada y rápida, y luego implementar con éxito en una comunidad rural en la provincia indonesia de Java Oriental. El programa se implementó en Kabupaten Malang en Java Oriental, Indonesia, con Médicos de Atención Primaria capacitados y trabajadores de la salud no médicos, que atienden a una población de aproximadamente 48.000 sujetos. Se centró en aumentar el uso de medicamentos preventivos eficaces en personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). El impacto del programa se determinó comparando los resultados en cuatro pueblos de intervención con los de cuatro pueblos de control. SMARThealth resultó en un aumento significativo en el uso de combinaciones óptimas de medicamentos preventivos (un fármaco para bajar la presión arterial junto con una estatina y aspirina en personas con ECV previa) entre personas de alto riesgo: 15,5 % en aldeas SMAR-

Thealth en comparación con 1,0 % en los pueblos-control. En particular, SMARThealth resultó en grandes aumentos en el uso de medicamentos para bajar la presión arterial en las aldeas de intervención en comparación con los pueblos de control (57 % en comparación con 16 %), lo que resultó en grandes reducciones en la presión arterial. El gobierno del Distrito de Malang se embarcará en un programa de tres años para ampliar SMARThealth a las 400 aldeas del distrito. La asistencia técnica y la evaluación de esta ampliación serán proporcionadas por el consorcio de investigación, con fondos del Consejo Nacional de Investigación Médica y de Salud (NHMRC)/Global Alliance for Chronic Diseases.

Prevalencia de factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y puntajes de riesgo cardiovascular estimados a 10 años en Indonesia: el estudio SMARThealth Extend



RESULTADOS DEL PROYECTO FOCUS:

La adherencia a los medicamentos cardiovasculares (CV) basados en la evidencia después de un infarto agudo de miocardio (IAM) es baja después de los primeros 6 meses.¹³

Se ha demostrado que el uso de combinaciones de dosis fijas mejora la adherencia al tratamiento y el control de los factores de riesgo. El estudio transversal FOCUS (Fármaco combinado de dosis fija para la prevención cardiovascular secundaria) tuvo como objetivo dilucidar los factores que interfieren con la adherencia adecuada a los medicamentos CV para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio agudo. En un modelo de regresión multivariable, el riesgo de incumplimiento (MAQ <20) se asoció con una edad más joven, depresión, estar bajo un régimen de medicación complejo, una cobertura de seguro médico más deficiente y un nivel más bajo de apoyo social, con hallazgos consistentes en todos los países. El grupo de la polipíldora mostró una mejor adherencia en comparación con el grupo que recibió medicamentos se-

parados después de 9 meses de seguimiento: 50,8 % frente a 41 %. La adherencia se incrementa en pacientes con mayores niveles de cobertura de seguro y apoyo social.

En comparación con los 3 fármacos administrados por separado, el uso de una estrategia de polipíldora cumplió con el criterio principal de valoración de la adherencia para la prevención secundaria después de un infarto de miocardio agudo.

RESULTADOS DEL ESTUDIO POLYLRAN:

El estudio PolyIran fue un estudio de cohorte con 50.045 participantes de 40 a 75 años de edad de la provincia de Golestán en Irán.¹⁴

Los grupos (pueblos) se asignaron aleatoriamente (1:1) a un paquete de intervenciones preventivas no farmacológicas solo (grupo de atención mínima) o junto con una tableta de polipíldora una vez al día (grupo de polipíldora). La asignación al azar se estratificó en tres distritos, con la aldea como unidad de asignación al azar.

Se usó un algoritmo de aleatorización equilibrado, considerando tamaños de bloque de 20 y equilibrando el tamaño del conglomerado o el logaritmo natural del tamaño del conglomerado (dependiendo de la asimetría dentro de los estratos).

La aleatorización fue realizada en un punto fijo en el tiempo (18 de enero de 2011) por estadísticos de la Universidad de Birmingham (Birmingham, Reino Unido), independientemente del equipo de estudio local.

Las intervenciones preventivas no farmacológicas (incluida la capacitación educativa sobre un estilo de vida saludable, por ejemplo, una dieta saludable con bajo contenido de sal, azúcar y grasas, ejercicio, control de peso y abstinencia de fumar y opio) fueron impartidas por el equipo de visitas de campo de PolyIran a los meses 3 y 6, y luego cada 6 meses a partir de entonces.

En este estudio se utilizaron dos formulaciones de comprimidos de polipíldoras. A los participantes se les prescribió primero la polipíldora uno (hidroclorotiazida 12,5 mg, aspirina 81 mg, atorvastatina 20 mg y enalapril 5 mg). Un médico capacitado del estudio cambió a los participantes que desarrollaron tos durante el seguimiento a la polipíldora dos, que incluía 40 mg de valsartán en lugar de 5 mg de enalapril. Los participantes fueron seguidos durante 60 meses. El resultado primario a estudiar fue la ocurrencia de eventos cardiovasculares mayores (incluida la hospitalización por síndrome coronario agudo, infarto de miocardio fatal, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, procedimientos de revascularización de la arteria coronaria y accidente cerebrovascular no fatal y fatal).

El uso de la polipíldora fue eficaz en la prevención de eventos cardiovasculares mayores.

La adherencia a la medicación fue alta.

Se concluyó que la estrategia de la polipíldora podría considerarse como un componente efectivo adicional en el control de las enfermedades cardiovasculares, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos.

EL ENSAYO AUSTRALIANO:

En Australia, se realizó un ensayo aleatorizado y abierto que involucró a 623 participantes de prácticas generales australianas.¹⁵

Los participantes tenían ECV establecida o un riesgo de ECV estimado a cinco años de ≥ 15 %, con indicaciones para antiplaquetarios, estatinas y ≥ 2 medicamentos para bajar la presión arterial (tratamiento combinado). Los participantes asignados al azar a la estrategia basada en polipíldora, recibieron una polipíldora que contenía 75 mg de aspirina, 40 mg de simvastatina, 10 mg de lisinopril y 50 mg de atenolol o 12,5 mg de hidroclorotiazida. Los participantes asignados al azar a la "atención habitual" continuaron con medicamentos y dosis separados según lo prescrito por su médico.

Los resultados primarios fueron el uso de tratamiento combinado autoinformado, la presión arterial sistólica y el colesterol total. Después de una mediana de 18 meses, la estrategia basada en polipíldora se asoció con un mayor uso de tratamiento combinado (70 % frente a 47 %). Al final del estudio, el 17 % y el 67 % de los participantes en los grupos de polipíldora y atención habitual, respectivamente, estaban tomando atorvastatina o rosuvastatina. La provisión de una polipíldora mejoró el uso autoinformado de los tratamientos preventivos indicados. La falta de diferencias en la presión arterial y el colesterol puede reflejar un poder estadístico limitado del estudio, aunque para el colesterol, el uso mejorado de estatinas en el grupo de polipíldora contrarrestó el uso de estatinas más potentes con la atención habitual.

EL PROYECTO UMPIRE:

El ensayo 'Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events' (UMPIRE) fue el primer ensayo clínico aleatorizado que comparó una estrategia de tratamiento basada en polipíldoras para la administración de medicamentos (aspirina, dos agentes reductores de la presión arterial y una estatina) con la atención habitual entre los participantes con enfermedad cardiovascular establecida o con un alto riesgo equivalente (un riesgo cardiovascular estimado a 5 años de ≥ 15 %, por ejemplo, pacientes hipertensos) en la India y tres países europeos (el Reino Unido, Irlanda y los Países Bajos).¹⁶ En el grupo Combinación de Dosis Fijas (FDC), los médicos podían usar una polipíldora que contenía aspirina 75 mg, simvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg y atenolol 50 mg o hidroclorotiazida 12,5 mg.

En el grupo de atención habitual, el tratamiento continuó según el criterio de los médicos. En total, 2.004 participantes fueron asignados al azar en India y Europa. Después de una mediana de seguimiento de 15 meses, el grupo de la polipíldora mostró una mejor adherencia (riesgo relativo de ser adherente 1,33; IC del 95 %: 1,26 a 1,41) con una media clínica concurrente de 2,6 mmHg (IC del 95 %: 1,1 a 4,0) más baja. TA sistólica y 0,11 mmol /l (IC del 95 %: 0,05 a 0,17) de colesterol LDL medio más bajos, en comparación con el grupo de atención habitual.

META ANÁLISIS RECIENTES:

Yusuf y Cols.¹⁷, realizaron los más extensos meta-análisis sobre polipíldora. En ensayos controlados aleatorizados, concluyeron que los tratamientos combinados de dosis fija reducen una combinación de resultados de enfermedades cardiovasculares en la prevención primaria.

Estas estrategias reducen sustancialmente las enfermedades cardiovasculares, el infarto de miocardio, los accidentes cerebrovasculares, la revascularización y la muerte cardiovascular en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. Estos beneficios son consistentes independientemente de los factores de riesgo cardiometabólico.

CONCLUSIONES:

La hipertensión es uno de los principales contribuyentes, si no el más importante, a la carga de morbilidad y muerte prematura a nivel mundial, que está relacionada en gran medida con las enfermedades cardiovasculares. En las últimas décadas, el número de personas con hipertensión no controlada ha aumentado a aproximadamente mil millones. Incluso entre los individuos identificados y tratados, una gran parte de ellos no alcanzan los objetivos de presión arterial (PA) actualmente recomendados en países de altos ingresos. La mayoría de estos individuos tienen hipertensión leve (grado I) sin enfermedad vascular manifiesta. Sin embargo, los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión, la dislipidemia, la obesidad y la resistencia a la insulina tienden a agruparse, lo que deja a estas personas propensas a desarrollar enfermedades cardiovasculares. En el mundo occidental, la enfermedad cardiovascular afecta a la mitad de las personas a lo largo de su vida.

Lo que es más sorprendente, la carga de las enfermedades cardiovasculares está aumentando de manera desproporcionada en los países de ingresos bajos y medianos (LMIC, por sus siglas en inglés), en los que se produce más del 80 % de las muertes cardiovasculares a nivel mundial. En los afectados por enfermedad cardiovascular, factores de riesgo como la hipertensión modifican el riesgo de recurrencia de un evento cardiovascular mayor.

Aunque las tasas de concienciación y tratamiento de la hipertensión han mejorado en las últimas décadas, el control de la TA en la prevención secundaria tiene un éxito limitado similar al de la prevención primaria.

Se han observado resultados comparables para otros factores de riesgo como la dislipidemia. Para detener la creciente incidencia de enfermedades cardiovasculares será necesario revisar un papel potencial de la polipíldora en el tratamiento de la hipertensión.

La terapia para bajar la presión arterial es una de las piedras angulares de la prevención de la enfermedad cardiovascular, ya que reduce en gran medida el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Se ha demostrado que una reducción de la TA sistólica de 10 mmHg reduce el riesgo de eventos coronarios en un 20 % y de eventos cerebrovasculares en un 45 % en personas sin enfermedad cardiovascular.

De manera similar, en la prevención secundaria, el riesgo de un evento coronario recurrente se reduce en aproximadamente un 25 % y un evento cerebrovascular recurrente en un 35 % por cada 10 mmHg de TA sistólica.

Un solo agente hipotensor en una dosis estándar, en general, reduce la TA sistólica entre 8 y 10 mmHg.

Las estrategias para mejorar el control de la PA incluyen el cambio rápido de la monoterapia a la terapia con múltiples fármacos. En la mayoría de las personas con hipertensión, es necesaria la combinación de medicamentos para lograr reducciones adecuadas de la TA. El fundamento de la terapia combinada radica en una reducción aditiva de la TA cuando se combinan varias clases de agentes hipotensores.

Además, las terapias con múltiples fármacos en una dosis terapéutica baja generalmente se toleran mejor que las monoterapias respectivas en dosis más altas. En consecuencia, las guías recientes recomiendan la terapia polimedamentosa con una combinación de dos agentes hipotensores como terapia inicial para la mayoría de los pacientes hipertensos, aunque se sabe que esto se asocia con una disminución de la adherencia y una prescripción inadecuada.

Si se proporciona en una sola pastilla, además de las posibles acciones sinérgicas, una estrategia de múltiples fármacos podría mejorar la adherencia de los pacientes a la medicación al reducir la cantidad de pastillas y la frecuencia de dosificación. Las guías europeas incluso sugieren combinaciones de dosis fijas de medicamentos para reducir la TA en lugar de agentes para reducir la PA por separado debido a los beneficios adicionales en la adherencia.

Por lo tanto, las píldoras de combinación de dosis fija son bien aceptadas en el tratamiento de la hipertensión.

Además del tratamiento hipotensor, la terapia antipla-

quetaria y reductora del colesterol disminuyen el riesgo de eventos cardiovasculares.

El término polipíldora se introdujo con la publicación de los artículos de Wald y Law en 2003. Propusieron una estrategia en la que todas las personas de 55 años o más y todas las personas con enfermedades cardiovasculares existentes serían tratadas con una sola pastilla que contenía ácido fólico, aspirina, una estatina y tres agentes hipotensores en dosis bajas. Al abordar simultáneamente múltiples factores de riesgo cardiovascular en una población de bajo a mediano riesgo, independientemente de los niveles previos al tratamiento, el riesgo de eventos cardiovasculares importantes podría reducirse enormemente.

El concepto de un enfoque multifactorial y multifármaco independientemente de los niveles de factores de riesgo previos al tratamiento para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular podría aplicarse a poblaciones con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, como pacientes con hipertensión o enfermedad cardiovascular establecida. Entre las personas sin enfermedad cardiovascular establecida, ha habido una transición en las últimas décadas de las recomendaciones de tratamiento para la reducción de la TA y las estatinas que se basan en factores de riesgo únicos, por ejemplo, los umbrales de TA, al tratamiento basado en un riesgo absoluto previsto de enfermedad cardiovascular. En estos pacientes, generalmente están indicados múltiples fármacos y el margen de beneficio es alto.

Independientemente del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) inicial, la prescripción de una estatina reduce el riesgo de un evento futuro. La reducción del colesterol LDL es proporcional a los beneficios clínicos.

Independientemente de los componentes exactos de las polipíldoras, una píldora FDC podría considerarse como una terapia de referencia multifactorial que proporciona la terapia estándar mínima para personas de riesgo moderado a alto con beneficios adicionales en la adherencia. El objetivo principal de una estrategia de polipíldora sería reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores y mortalidad. La adherencia a largo plazo en la polifarmacia por separado es baja, con solo un 45 % de adherencia a la terapia antihipertensiva y al uso de estatinas después de 12 meses. Se ha demostrado que las píldoras combinadas aumentan esta adherencia al reducir el número de píldoras y proporcionar simplicidad en el tratamiento. Otra gran ventaja de una polipíldora con importantes consecuencias en el acceso a la atención médica en los países en desarrollo se relaciona con los bajos costos y la mejora de la accesibilidad.

Al dispensar una sola píldora genérica con múltiples agentes antihipertensivos y una estatina para la hiper-

tensión en lugar de los medicamentos individuales, los gastos de embalaje, dispensación y farmacia pueden reducirse enormemente. Por lo tanto, el concepto de la polipíldora se propuso como una estrategia de salud pública simple, innovadora y rentable para influir en la accesibilidad a los medicamentos y la adherencia al tratamiento a escala mundial.

También hay ciertos inconvenientes con una píldora de dosis fijas (FDC), lo que significa que una estrategia de polipíldora no se puede aplicar en todos los individuos. Debido a las combinaciones fijas en una sola pastilla, no hay flexibilidad para poder cambiar la clase de fármacos antihipertensivos debido a contraindicaciones o efectos adversos inaceptables. En particular, los pacientes con hipertensión principalmente pueden dejar de usar una píldora FDC con agentes para reducir la presión arterial debido a la mialgia asociada con las estatinas. Estos problemas podrían abordarse en el futuro mediante la comercialización de varias píldoras FDC con varios componentes, lo que le brinda al médico una mayor variedad de clases de medicamentos y conserva la conveniencia de una polipíldora. Además, las píldoras FDC con dos, tres o cuatro agentes reductores de la PA y una estatina podrían formularse para pacientes hipertensos con el fin de limitar el número de píldoras mientras se alcanzan los objetivos de PA.

Las formulaciones de FDC se corresponden estrechamente con las combinaciones que ya son de uso generalizado, como un inhibidor de la ECA, un diurético tiazídico, un bloqueador beta y una estatina.

Los medicamentos genéricos utilizados como componentes de una píldora FDC se han comercializado durante muchos años en la prevención de enfermedades cardiovasculares tanto en prevención primaria como secundaria. Es muy posible que muchos pacientes usen los mismos componentes que una polipíldora administrada al mismo tiempo, aunque no en una sola píldora o cápsula. Sin embargo, a diferencia sustancial de cuando se usa una FDC, cada uno de los componentes individuales en la práctica clínica estándar generalmente se prescribe a discreción del médico tratante para una indicación específica y teniendo en cuenta las contraindicaciones relativas. El concepto de la polipíldora incluye la promoción de un uso generalizado de tratamientos multifactoriales para reducir el riesgo cardiovascular, independientemente de los niveles de los factores de riesgo que deben demostrar efectos beneficiosos en los ensayos.

Una polipíldora es, en general, el mejor tratamiento alternativo en comparación con casi ningún tratamiento; la polipíldora ha demostrado tener efectos beneficiosos sobre la adherencia y los niveles de factores de riesgo cardiovascular, lo que indica un papel para la polipíldora

como estrategia de tratamiento complementario en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Existe una justificación teórica para un tratamiento basado en polipíldora en una población de bajo riesgo, en la que se evita la detección imperfecta y costosa. Mientras que la población de bajo riesgo tiene un riesgo absoluto pequeño de eventos cardiovasculares, esta población incluye a la mayoría de los que experimentarán eventos cardiovasculares debido al gran tamaño de un grupo de bajo riesgo. Además, con la actual incidencia creciente de enfermedades cardiovasculares, no habría suficientes médicos ni trabajadores de la salud en todo el mundo para examinar y tratar a todas las personas en riesgo. En lugar de apuntar primero al estilo de vida y al tratamiento farmacéutico solo si es necesario, un enfoque multifactorial para prevenir y tratar las enfermedades cardiovasculares es mucho más eficiente.

Aunque la modificación del estilo de vida es natural y segura, generalmente no es de bajo costo, no es simple ni sostenible. La polipíldora podría ser una herramienta importante para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular al tratar simultáneamente múltiples factores de riesgo y no exclusivamente la hipertensión 16. Los datos indican que las píldoras combinadas pueden producir reducciones considerables de los factores de riesgo y aumentar la adherencia a la terapia a largo plazo. En general, los pacientes prefieren una polipíldora a las píldoras separadas y la terapia es de bajo costo. Los resultados de los ensayos en curso que evalúan aún más la eficacia de las píldoras combinadas para reducir los niveles de presión arterial y el colesterol y los efectos sobre la adherencia a los medicamentos indicados y los resultados clínicos proporcionarían evidencia clara sobre el papel de la estrategia de tratamiento basada en polipíldoras a largo plazo. También tendría implicaciones para la formulación de políticas para abordar las prevenciones cardiovasculares primarias y secundarias a nivel mundial.

BIBLIOGRAFÍA :

- 1) Cardiovascular risk assessment models: Have we already found the perfect solution?
Aiden Abidov MD, PhD and Omar Chehab MD, MSc . *Journal of Nuclear Cardiology* volume 27, pages 2375–2385 (2020)
- 2) The global setting for cardiovascular disease: prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: a report from the American College of Cardiology. Lawrence J. Laslett MD PeterAlagonaJrMD † Bernard A. Clark III MD Joseph P.Drozda JrMD FrancesSaldivar-NP Sean R. Wilson MD ChrisPoeMSHA MenollyHartMPH . *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 60, Number 25, Supplement, December 25, 2012, Pages S1-S49
- 3) The Concept of the Polypill in the Prevention of Cardiovascular Disease. BrandonWileyMD1ValentinFusterMD, PhD123 *Annals of Global Health* Volume 80, Number 1, January-February 2014, Pages 24-34
- 4) MULTIFACTORIAL PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE IN PATIENTS WITH HYPERTENSION: THE CARDIOVASCULAR POLYPILL. M. Lafeber , W. Spiering , FLJ Visseren , and DE Grobbee . *Current high blood pressure Reports* volume 18, Article number: 40 (2016) *Front. Cardiovasc. Med .*, <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.663361>
- 5) Strategies to promote or access medicines of interest to them Public health: structured review of the literature. Mónica Ledezma -Morales 1Pedro Amariles Claudia Marcela Vargas-Peláez 3Francisco Augusto Rossi -Buenaventura 4National School of Public Health *Journal Print* version ISSN 0120-386X *Fac.Rev. I was born Public Health* vol.38 no.1 Medellín 2020 <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v38n1e332273>
- 6) The Concept of the Polypill in the Prevention of Cardiovascular Diseases
BrandonWileyMD1ValentinFusterMD, PhD123 *Annals of Global Health* Volume 80, Issue 1, January–February 2014, Pages 24-34.
- 7) PREVALENCE OF MAJOR CARDIOVASCULAR RISK FACTORS AND CARDIOVASCULAR DISEASE AMONG HISPANIC/LATINO INDIVIDUALS OF DIVERSE BACKGROUNDS IN THE UNITED STATES, Martha L. Daviglius , MD, PhD; Gregory A. Talavera, MD, MPH; M. Larissa Aviles-Santa, MD, MPH; et al. *JAMA*. 2012; 308(17): 1775-1784. doi:10.1001/jama.2012.14517
- 8) POLYPILL FOR THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN AN UNATTENDED POPULATION. Daniel Munoz, MD, Prince Uzoije , MD, Cassandra Reynolds, BS, Roslynn Miller, MS, David Walkley , Susan Pappalardo , Phyllis Tousey , MSPH, Heather Munro , MS, Holly Gonzales, MD, Wenliang Song , MD, Charles White, MPH, William J. Blot. *Such. Sep 19, 2019 N Engl J Med* 2019; 381:1114-1123 DOI: 10.1056/NEJMoa1815359
- 9) PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN THE MIDDLE EAST: A SYSTEMATIC REVIEW, Bahareh Motlagh , Martin O'Donnell , Salim Yusuf . *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, Volume 16, Issue 3, June 1, 2009, Pages 268–280, <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e-328322ca1b> . Published : 01 June 2009

10) TRENDS IN THE PREVALENCE OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS (1995-2000-2005) IN NORTHEASTERN SPAIN. María Grau, Isaac Subirana , Roberto Elosua , Pascual Solanas, Rafel Ramos, Rafel Masía, Ferrán Cordón, Joan Sala, Dolors Juvinya , Carlos Cerezo... Show more. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, Volume 14, Issue 5, October 1, 2007, Pages 653–659 <https://doi.org/10.1097/HJR.0b013e3281764429> Published: October 1, 2007

11) Lillian Gregorian Shamagian : Practical Decision Algorithms for the Use of the Cardiovascular Polypill in Secondary Prevention in Europe. Front. Cardiovasc . Med., 24 August 2021 Sec. Cardiovascular Therapeutics <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.66336>

12) Pravee , D.: SMARThealth Extend – Indonesia demonstration project (2017) Australia

info@georgeinstitute.or Prevalence of cardiovascular disease risk factors and estimated 10-year cardiovascular risk scores in Indonesia: the SMARThealth study Extend

13) A POLYPILL STRATEGY TO IMPROVE ADHERENCE: RESULTS OF THE FOCUS PROJECT

Jose M. Castellano, Ginés Sanz, Jose L. Peñalvo , Sameer Bansilal , Antonio Fernández-Ortiz, Luz Alvarez , Luis Guzmán, Juan Carlos Linares, Fernando García, Fabiana D’Aniello , Joan Albert Arnáiz , Sara Varea, Felipe Martínez, J Am Coll Cardiol . 2014 Nov 64(20) 2071–2082

14) EFFICACY OF POLIPILL FOR PRIMARY AND SECONDARY PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES (POLYIRAN): A PRAGMATIC, CLUSTER-RANDOMIZED TRIAL

Gholamreza RoshandelPh Dad Masoud Khoshnia M Dad et al. The Lancet Volume 394, Number 10199, August 24–30, 2019, Pages 672-683

15) Use of a Multidrug Pill In Reducing cv Events (UMPIRE) IMPERIAL COLLEGE OF SCIENCE TECHNOLOGY AND MEDICINE,SW7 2AZ London, United Kingdom. CORDIS. Excerpts from Multinational Investigation, January 2013.

16) UMPIRE PROJECT: Use of a Multidrug Pill In Reducing cv Events. CORDIS. European Union (2013).

17) Yusuf, Y., et al: Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis

The Lancet. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4) (2021)