

# Actualidad en CARDIOLOGÍA CLÍNICA

Últimas evidencias clínicas del policomprimido cardiovascular

Abril 2022

## Policomprimido cardiovascular: la opción preferida por los pacientes



**Dr. Juan Cosín Sales**

Hospital Universitari Arnau de Vilanova,  
Valencia

La enfermedad cardiovascular continúa siendo la principal causa de mortalidad en nuestro entorno, y hay tres grupos farmacológicos que en infinidad de estudios han demostrado sucesivamente su efecto beneficioso. Estos fármacos son las estatinas, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y el ácido acetilsalicílico (AAS). Gran parte de los pacientes en prevención secundaria tienen indicados de forma crónica los tres tratamientos para prevenir nuevos eventos cardiovasculares, ya que se consideran el pilar fundamental de la prevención secundaria y los podemos prescribir en forma de múltiples comprimidos o como el policomprimido cardiovascular.

### EL ESTUDIO AURORA NOS DEMUESTRA QUE EL POLICOMPRIMIDO CARDIOVASCULAR ES LA OPCIÓN PREFERIDA POR NUESTROS PACIENTES

Conocer la opinión y las preferencias de nuestros pacientes a la hora de prescribirles un tratamiento, que muy probablemente llevarán durante el resto de sus vidas, es de gran importancia para mejorar los resultados clínicos. Por ello, el estudio AURORA<sup>1</sup>, que publicamos hace unos meses, tiene gran trascendencia, ya que detalla cuáles son dichas preferencias. En el estudio incluimos un amplio rango de pacientes de prevención secundaria tratados con el policomprimido CNIC o los monocomponentes por separado. La investigación demostró que los pacientes que recibían el policomprimido cardiovascular presentaban mayor satisfacción, mayor adherencia y mayor confianza en el tratamiento que aquellos tratados con los tres componentes por separado. La satisfacción de los pacientes en todos los apartados del cuestionario validado TSQM-9 fue superior en

aquellos tratados con el policomprimido. En parte, esto podría estar relacionado con la disminución en el número de comprimidos que tomaban gracias al empleo del policomprimido (de 8,2 a 6,2), lo que también facilitaría la mayor adherencia encontrada en esta cohorte de pacientes. Y es que la adherencia al tratamiento fue muy superior en el grupo de pacientes tratado con el policomprimido frente al grupo de sujetos tratado con los tres componentes por separado (57% frente al 38%). En el grupo de pacientes tratado con el policomprimido, prácticamente todos lo consideraban más práctico, cómodo y ofrecía mayor confianza que la toma de los tres componentes por separado, lo que hizo que cerca del 99% de los pacientes eligiera el policomprimido como opción de tratamiento. Y en el grupo de pacientes tratados con los tres componentes por separado, aproximadamente dos tercios indicó que cambiaría al policomprimido.

El tratamiento de los pacientes crónicos es un problema en nuestra práctica clínica, ya que muchos de ellos tienen que mantenerlo a largo plazo y frecuentemente terminan abandonando estos fármacos que tantos beneficios les aportan, especialmente cuando son preventivos y no para aliviar el dolor. En conclusión, simplificar el tratamiento mediante la reducción del número de comprimidos es una estrategia que se ha mostrado eficaz en múltiples estudios, y además, como demostró nuestra investigación, es la opción que prefieren los pacientes. Todo lo expuesto, sumado a que las principales guías de práctica clínica recomiendan el uso del policomprimido para mejorar los resultados en salud en los pacientes con enfermedad aterosclerótica<sup>2,3</sup>, debería ser razón suficiente para que el policomprimido se convierta en la opción terapéutica elegida en los casos indicados.

### Referencias

1. Cosin-Sales J, et al. Evaluating patients' satisfaction and preferences with a secondary prevention cardiovascular poly pill: the Aurora study. *J Comp Eff Res.* 2021;10:975-985.
2. Knuuti J, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41:407-77.
3. Collet JP, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289-1367.

### SUMARIO

Página 2

**Policomprimido cardiovascular, cuando el control va más allá de los efectos individuales**  
Dr. Carlos Escobar Cervantes

Página 3

**Papel del policomprimido en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares**  
Dr. José M.<sup>a</sup> Gámez Martínez

Página 4

**Además de los beneficios clínicos, ¿es el policomprimido una estrategia coste/efectiva?**  
Dres. Vivencio Barrios Alonso y Rodrigo Ortega Pérez

# Policomprimido cardiovascular, cuando el control va más allá de los efectos individuales



## Dr. Carlos Escobar Cervantes

Hospital Universitario La Paz,  
Madrid

La aterosclerosis es un proceso multifactorial, en el que intervienen numerosos factores, entre los que destacan la hipertensión arterial, la dislipemia y el estado protrombótico. En consecuencia, para disminuir la carga de aterosclerosis es imprescindible el control adecuado de dichos factores<sup>1</sup>. El policomprimido cardiovascular está compuesto por ácido acetilsalicílico 100 mg, atorvastatina 20/40 mg y ramipril 2,5/5/10 mg en un único comprimido. Por ello, es ideal para lograr los objetivos de control del paciente con enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica. Numerosos estudios han analizado su efecto sobre el control del perfil lipídico y la presión arterial (PA).

El estudio SORS fue un registro prospectivo, observacional y multicéntrico, que incluyó 1.193 pacientes con un riesgo cardiovascular elevado y que fueron tratados con el policomprimido durante 12 meses en México. En los pacientes con cardiopatía isquémica (n = 572), el tratamiento con el policomprimido se asoció con reducciones significativas del colesterol total, colesterol LDL (cLDL) y triglicéridos, junto con un aumento del colesterol HDL (cHDL). También se observaron reducciones significativas de la PA sistólica y diastólica (tabla). Este beneficio fue independiente de la estatina basal que tomase el paciente o del tratamiento antihipertensivo concomitante. Esto hizo que aumentara el grado de control de cLDL y de PA de manera marcada<sup>2,3</sup>.

El estudio NEPTUNO, que se aborda en otro de los artículos de esta publicación, también produjo una mejoría significativa del perfil lipídico y de la PA (tabla).

BACUS fue un estudio retrospectivo y observacional que incluyó 479 pacientes con evento cardiovascular previo, que habían iniciado tratamiento con el policomprimido entre 2013 y 2019 en México. Durante el seguimiento (media 4,8 años), el policomprimido mejoró significativamente el perfil lipídico y la PA (tabla). Esta mejoría fue independiente del índice de masa corporal y de la edad<sup>6</sup>.

El estudio Heart-Mex objetivó en 256 pacientes con infarto de miocardio en México, que los beneficios del policomprimido sobre el control de los factores de riesgo, el índice aterogénico y el riesgo Framingham eran independientes de la terapia concomitante (betabloqueantes o diuréticos tiazídicos) tras 6 meses de tratamiento<sup>7</sup>.

El HARMONIA fue un estudio de fase IV, prospectivo, observacional y multicéntrico, que incluyó 1.444 pacientes (alrededor del 50% con ECV previa) en Grecia. Tras 6 meses, el policomprimido redujo significativamente el cLDL y la PA<sup>8</sup>.

Es importante destacar que en todos los estudios la tolerabilidad del policomprimido fue muy buena, con una tasa muy baja de efectos secundarios<sup>2-8</sup>.

Además, están en marcha los estudios VULCANO (EUDRACT 2016-004015-13), aleatorizado, abierto, internacional y multicéntrico de fase III que está analizando la eficacia del policomprimido sobre el cLDL y la PA en comparación con el cuidado habitual en alrededor de 800 pacientes con un riesgo cardiovascular muy elevado, pero sin evento previo; y APOLO (EUDRACT 2017-002343-14), multicéntrico, aleatorizado, abierto y de grupos paralelos, en el que se está com-

parando en casi 500 pacientes con ECV aterotrombótica los efectos del policomprimido sobre cLDL y PA, frente al cuidado habitual.

Aunque el unir tres componentes en un único comprimido facilita la adherencia al tratamiento y, por lo tanto, contribuiría a mejorar el control global de los factores de riesgo cardiovascular, lo cierto es que el estudio SYNERGY demostró un efecto sinérgico que iría más allá de la simple combinación de los componentes en un único comprimido. De hecho, se observó que, si bien la potencia antihipertensiva de ramipril no se modificaba al combinarlo con atorvastatina, la reducción de cLDL aumentaba en un 7%, al combinarse atorvastatina con ramipril en un único comprimido (parecido al efecto de doblar la dosis de estatinas)<sup>9</sup>.

En definitiva, múltiples estudios han demostrado que en pacientes con ECV aterosclerótica, el tratamiento con el policomprimido se asocia con una mejoría marcada del perfil lipídico y de la PA, no sólo por una mayor adherencia al simplificar el tratamiento, sino por un efecto sinérgico.

**Tabla.** Mejoría del perfil lipídico y de la presión arterial con el policomprimido cardiovascular durante el seguimiento.

	Estudio SORS <sup>2,3</sup> (n = 572)	Estudio NEPTUNO <sup>4</sup> (n = 1.614)	Estudio BACUS <sup>5</sup> (n = 479)
Colesterol total	↓18%*	↓24%*	↓32%**
Colesterol LDL	↓19%*	↓16%*	↓38%**
Colesterol HDL	↑2%*	↑13%*	↑15%**
Triglicéridos	↓29%*	↓29%*	↓36%**
Presión arterial sistólica	↓12%*	↓10%*	↓11%**
Presión arterial diastólica	↓9%*	↓5,5% <sup>^</sup>	↓11%**

<sup>2,3</sup>Prospectivo, de no intervención (1 año), subgrupo pacientes con cardiopatía isquémica. <sup>4</sup>Retrospectivo, de no intervención (2 años), subgrupo policomprimido CNIC. <sup>5</sup>Retrospectivo, de no intervención (4-6 años). \*p < 0,001; \*\*p < 0,0001; <sup>^</sup>p = 0,003. Adaptado de 2-6.

## Referencias

1. Visseren FLJ, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-3337.
2. Castellano JM, et al. Clinical effectiveness of the cardiovascular polypill in a real-life setting in patients with cardiovascular risk: The SORS study. *Arch Med Res*. 2019;50:31-40.
3. Gómez-Álvarez E, et al. Reaching blood pressure guideline targets with the CNIC polypill in patients with a previous cardiovascular event in Mexico: a post hoc analysis of the SORS study. *Future Cardiol*. 2020;16:53-60.
4. JR Gonzalez Juanatey, et al. NEPTUNO study, Reduction of cardiovascular events in patients with cardiovascular disease with the CV-polypill: a retrospective and propensity score matching study. *Eur Heart J*, Vol 42, Issue Suppl\_1, Oct 2021, ehab724.2548, doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2548
5. Chávez-Fernández JA, et al. La Polipíldora CNIC mejora factores de riesgo en pacientes obesos/sobrepeso, con evento cardiovascular previo, en la práctica clínica en México. Libro de comunicaciones del Congreso de la SIAC virtual. 9-12 Junio 2021;PO24:pp 45. bit.ly/3tNFleB
6. Chávez-Fernández JA, et al. Mejora del control de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes > 65 años con evento cardiovascular previo tratados con Polipíldora-CNIC. Libro de comunicaciones del Congreso de la SIAC virtual. 9-12 Junio 2021;PO23: pp 44. bit.ly/3tNFleB
7. Méndez-García LA, et al. Six month polypill therapy improves lipid profile in patients with previous acute myocardial infarction: The Heart-Mex study. *Arch Med Res*. 2019;50:197-206.
8. Dima I, et al. Treatment with a fixed dose combination for cardiovascular disease: more than a health benefit? *Eur Heart J*. 2021; 42 (Suppl. 1): ehab724.2413. doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2413
9. González-Juanatey JR, et al. Estudio farmacodinámico del policomprimido cardiovascular: ¿existe algún tipo de interacción entre los monocomponentes? *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:51-58.

# Papel del policomprimido en la prevención de nuevos eventos cardiovasculares



**Dr. José M.<sup>a</sup> Cámez Martínez**  
Hospital Universitario Son Llàtzer,  
Palma de Mallorca

El tratamiento con el policomprimido cardiovascular consigue mayores tasas de adherencia terapéutica, es coste-efectivo y reduce los factores de riesgo<sup>1</sup>. Sin embargo, en el siglo XXI debemos exigir a los tratamientos cardiovasculares que mejoren el pronóstico de nuestros pacientes, reduciendo la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, ya que la enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en Occidente<sup>2</sup>.

En este sentido, hace escasos meses se presentó en el Congreso Europeo de Cardiología, los resultados del estudio NEPTUNO<sup>3</sup>, cuyo objetivo fue determinar la efectividad del policomprimido cardiovascular en la incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores. Se trata de un estudio de vida real, con diseño retrospectivo, centrado en el análisis de una base de datos de historias clínicas anonimizadas, entre los años 2015 y 2018. Se incluyó a 6.456 pacientes con una edad de 18 años o más, con enfermedad cardiovascular previa, distribuidos en 4 cohortes homogéneas de 1.614 pacientes, según su tratamiento. Para asegurar la comparabilidad de las diferentes cohortes en estudio, previamente se realizó un pareamiento por puntaje de propensión (*propensity score matching*).

## EN VIDA REAL, EL POLICOMPRIMIDO REDUCE LOS EVENTOS CARDIOVASCULARES MAYORES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Incluía una cohorte de casos (nº 1) con pacientes que tomaban el policomprimido (ácido acetilsalicílico [AAS] 100 mg, ramipril en dosis de 2,5, 5 o 10 mg y atorvastatina en 20 o 40 mg), otra cohorte nº 2 con los mismos fármacos y dosis, pero en comprimidos por separado, la nº 3 con medicación equipotente (AAS 100 mg, simvastatina 40/80 mg o rosuvastatina 5/10 mg, enalapril 5-20 mg o valsartán 40-160 mg) y una cuarta cohorte control con tratamiento estándar. La variable primaria fue la incidencia del primer evento cardiovascular mayor (infarto de miocardio, angina, ictus isquémico, accidente isquémico transitorio, enfermedad arterial periférica y mortalidad cardiovascular).

La edad media de la población estudiada fue de 63 años y un 60% eran varones. La cohorte de casos comparada con las cohortes 2, 3 y 4, mostró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (19,8% frente al 23,3%, 25,5% y 26,8%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). La incidencia acumulada de eventos cardiovasculares mayores fue menor en la cohorte que recibió el policomprimido frente a las otras tres cohortes: cociente de riesgo (*hazard ratio*) 1,22 (cohorte 2,  $p = 0,017$ ), 1,25 (cohorte 3,  $p = 0,002$ ) y 1,27 (cohorte 4,  $p = 0,001$ ).

El tiempo hasta el evento también fue mayor en la cohorte del policomprimido frente a las otras tres cohortes (274,8 días frente a 249,2, 226,4 y 217 días, respectivamente;  $p < 0,001$ ). Además, los pacientes que tomaban el policomprimido mostraron reducciones significativas en las concentraciones de colesterol LDL y en las cifras de presión arterial. Como cabía esperar, el nivel de adherencia fue mayor en esta cohorte.

Este estudio nos ofrece datos en práctica clínica habitual, que ponen de manifiesto una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en una amplia población de pacientes en prevención secundaria, bajo tratamiento con el policomprimido de ácido AAS, atorvastatina y ramipril. Estos prometedores resultados tendrán que ser confirmados por ensayos clínicos aleatorizados con variables de eventos cardiovasculares duros.

## EN PREVENCIÓN SECUNDARIA, EL POLICOMPRIMIDO PROLONGA EL TIEMPO LIBRE DE EVENTOS CARDIOVASCULARES.

De hecho, se encuentra en marcha el ensayo clínico, aleatorizado, SECURE<sup>4</sup>, que ha sido financiado por el Programa de Investigación e Innovación H2020 de la Comunidad Europea, que evalúa la eficacia del policomprimido frente al tratamiento estándar, en prevención secundaria de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, ictus isquémico no fatal y revascularización urgente) en una población de pacientes mayores de 65 años, con un infarto de miocardio tipo 1 reciente. Se han incluido 2.499 pacientes en dos brazos paralelos, uno de tratamiento con el policomprimido y otro de tratamiento estándar. El ensayo se acaba de cerrar, por lo que confiamos conocer sus resultados en breve.

En conclusión, los resultados del estudio de vida real NEPTUNO demuestran una disminución del riesgo de sufrir eventos cardiovasculares mayores en los pacientes en prevención secundaria tratados con el policomprimido cardiovascular, en comparación con los que reciben medicamentos idénticos o equipotentes por separado. Estos pacientes también tienen un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular, como la presión arterial y el perfil lipídico.

## Referencias

1. Castellano JM, Fuster V. Polypill, el policomprimido cardiovascular: del concepto a la realidad en España. *Rev Esp Cardiol* 2015;15:19-24.
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2021. update: report from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e254-e743.
3. Gonzalez Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, Masana L, Dalmau R, Ruiz JE, Fuster V. Reduction of cardiovascular events in patients with cardiovascular disease with the CV-polypill: a retrospective and propensity score matching study. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue Supplement\_1, October 2021, ehab724.2548, doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2548
4. Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly Trial (SECURE). *ClinicalTrials.gov* Identificador: NCT02596126. Disponible en: [clinicaltrials.gov/ctz/show/NCT02596126](https://clinicaltrials.gov/ctz/show/NCT02596126). Último acceso: 25 de enero de 2022.



# Además de los beneficios clínicos, ¿es el policomprimido una estrategia coste/efectiva?



**Dres. Vivencio Barrios Alonso y Rodrigo Ortega Pérez**  
Hospital Universitario Ramón y Cajal,  
Madrid

No existen dudas acerca de que el policomprimido, una formulación compuesta por distintos principios activos con impacto pronóstico, se acompaña de un aumento de la adherencia terapéutica respecto a la monoterapia. Además, en los últimos años diversos estudios de evaluación económica han demostrado la viabilidad de esta estrategia desde un punto de vista fármaco-económico.

## Experiencia internacional

El estudio UMPIRE aleatorizó a 2.004 pacientes procedentes de India, Reino Unido, Países Bajos e Irlanda afectados o con alto riesgo de enfermedad cardiovascular a recibir policomprimido o monoterapia. Demostró un incremento en la adherencia terapéutica acompañado de un mejor control de la presión arterial y las cifras de LDL<sup>1</sup>. Posteriormente, se publicó un estudio de coste-efectividad basado en la subpoblación india donde la estrategia del policomprimido supuso un ahorro de 203 dólares/persona (intervalo de confianza del 95%: 119-286). Incluso, cuando se doblaba de forma hipotética su precio de mercado se mantenía como estrategia coste-efectiva<sup>2</sup>.

En Reino Unido se publicó un estudio de coste-efectividad del policomprimido en prevención secundaria basado en un modelo de Markov. El modelo estimaba que la estrategia del policomprimido presentaba una razón incremental de coste-efectividad (RICE) de 8.200 libras/año de vida ajustado por calidad (AVAC). Es decir, cada AVAC ganado por el uso del policomprimido presentaba un coste adicional de 8.200 libras, lo que permite catalogarlo como una estrategia coste-efectiva<sup>3</sup>. Para ello, en los países de nuestro medio se suele establecer una disposición a pagar de 20.000-30.000 euros/AVAC. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en otros sistemas sanitarios, donde el policomprimido también se presenta como una estrategia coste-efectiva, como es el ejemplo de Australia o Estados Unidos<sup>4</sup>.

## ¿Y en nuestro país?

En España también se ha desarrollado un modelo de Markov con el objetivo de realizar una evaluación económica del policomprimido en prevención secundaria. Teniendo en cuenta datos de eficacia y adherencia terapéutica obtenidos de diversos ensayos clínicos y utilizando una perspectiva del Sistema Nacional de Salud (coste de los eventos cardiovasculares extraídos del Ministerio de Sanidad y coste local de los fármacos), se ha realizado una comparación entre una estrategia basada en el policomprimido (ácido acetilsalicílico 100 mg, atorvastatina 20 mg, ramipril 10 mg) respecto a monoterapia. Teniendo en cuenta un horizonte temporal de 10 años, se han estimado eventos evitados, costes incrementales, AVAC y la razón de coste-efectividad incremental.

Además de los beneficios clínicos (46 eventos cardiovasculares no fatales y 11 fatales evitados por cada 1.000 pacientes), el

modelo estima una reducción del coste de 509.861,64 euros por cada 1.000 pacientes tratados con policomprimido teniendo en cuenta coste farmacológico, eventos agudos y crónicos. Y no solamente se presenta como una opción más barata, sino que también por cada 1.000 pacientes presenta un incremento de 48,34 AVAC, lo que le convierte en una estrategia dominante (más barata y más efectiva).

Para valorar la robustez del análisis previo se proponen también algunos escenarios alternativos. Por ejemplo, se realizan nuevamente los cálculos suponiendo que los pacientes son adherentes a 3, 2, 1 o ninguno de los fármacos o teniendo en cuenta una adherencia decreciente al policomprimido hasta igualarse en ambos grupos. Independientemente del escenario, el policomprimido se mantiene como estrategia dominante.

Respecto a los precios, también se proponen dos escenarios alternativos. Uno donde el precio del policomprimido se duplica y otro en el que el valor de los monocomponentes se reduce a la mitad. En ambos escenarios, el policomprimido continúa siendo una estrategia coste-efectiva<sup>5</sup>.

Basándonos en lo previo, los datos existentes en la literatura posicionan al policomprimido como una estrategia coste-efectiva. La simplificación farmacológica en el paciente polimedcado presenta un impacto clínico positivo que se acompaña también de un beneficio desde el punto de vista económico.

## Referencias

1. Thom S, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: The UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2013;310(9):918-29.
2. Singh K, et al. Cost-effectiveness of a fixed dose combination (polypill) in secondary prevention of cardiovascular diseases in India: Within-trial cost-effectiveness analysis of the UMPIRE trial. *Int J Cardiol [Internet]*. 2018;262(2018):71-8.
3. Becerra V, et al. Cost-effectiveness and public health benefit of secondary cardiovascular disease prevention from improved adherence using a polypill in the UK. *BMJ Open*. 2015;5(5):1-9.
4. Gaziano T. A, et al. Modeling the cost effectiveness and budgetary impact of Polypills for secondary prevention of cardiovascular disease in the United States. *Am Heart J [Internet]*. 2019;214:77-87.
5. Barrios V, et al. Utilidad de un policomprimido cardiovascular en el tratamiento de pacientes en prevención secundaria en España: un estudio de coste-efectividad. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70(1):42-9.

Con la colaboración de:

