

Artículo de revisión

Desarrollo científico del policomprimido cardiovascular CNIC: de la propuesta conceptual a la eficacia clínica



Scientific development of the CNIC cardiovascular polypill: from conceptualization to clinical efficacy

José M. Castellano^{a,b,c} y Valentín Fuster^{c,d,*}^a Centro Integral de Enfermedades Cardiovasculares (CIEC), Hospital Universitario HM Montepríncipe, Grupo HM Hospitales, Madrid, España^b Facultad HM Hospitales de Ciencias de la Salud de la Universidad Camilo José Cela, Madrid, España^c Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España^d Mount Sinai Heart, The Mount Sinai Hospital, Nueva York, Estados Unidos

Historia del artículo:

Recibido el 12 de junio de 2023

Aceptado el 27 de junio de 2023

INTRODUCCIÓN

A principios del siglo xx, las enfermedades cardiovasculares (ECV) causaban aproximadamente el 10% de todas las muertes en todo el mundo; un siglo después, esa cifra había aumentado al 30%, y hasta el 80% de los eventos ocurrían en países de rentas bajas y medias¹.

En 2006, Valentín Fuster fue nombrado presidente de la *World Heart Federation* y pudo observar de primera mano el impacto devastador y las consecuencias socioeconómicas que la ECV tenía, sobre todo en países de rentas bajas, lo que le llevó a escribir el artículo titulado «Baja prioridad de las enfermedades cardiovasculares y crónicas en la agenda de salud mundial: un motivo de preocupación», donde presentaba el impacto epidemiológico, así como una serie de recomendaciones para combatir el incremento de incidencia de las ECV a escala global². En el artículo, instaba a las Naciones Unidas a actualizar el objetivo de desarrollo del milenio titulado «Combatir el VIH/SIDA, la malaria y otras enfermedades» en «Combatir enfermedades infecciosas como el VIH/SIDA y la malaria, junto con enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus y cáncer, utilizando un enfoque integrado» y reclamaba incrementar la inversión en prevención en enfermedades no transmisibles: «Se puede hacer mucho con recursos limitados, pero nada se puede hacer con nada». Ese momento significó el inicio formal del proyecto de un policomprimido para prevención secundaria.

La pandemia cardiovascular del siglo XXI muestra paralelismos notables con el escenario global del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de los años noventa. El policomprimido antirretroviral se propuso en el cambio de milenio como una estrategia de salud pública para contener una enfermedad transmisible que afectaba a pacientes de todo el mundo, especialmente en países de rentas bajas y medias, con muy poco acceso a un tratamiento antirretroviral eficaz. Dos décadas después, el policomprimido antirretroviral ha controlado eficazmente la pandemia del VIH

basándose en 3 beneficios simples: accesibilidad, adherencia y coste-eficacia.

El panorama actual de mortalidad de la ECV exige una estrategia similar para contener lo que se ha convertido en la primera causa de muerte en todo el mundo, con más de 17 millones de muertes en 2011, y se espera que alcance los 24 millones de muertes en 2030³. El impacto sanitario, social y económico de esta realidad exige soluciones simples para contener esta grave carga. El policomprimido cardiovascular representa una de estas estrategias, que debe estar obligatoriamente integrada en una estrategia global de prevención cardiovascular.

LA PARADOJA DEL POLICOMPRIMIDO: UNA ESTRATEGIA DE SALUD POBLACIONAL EN LA ÉPOCA DE LA MEDICINA PERSONALIZADA

En países de rentas bajas, el aumento de los factores de riesgo cardiovascular ha tenido un profundo impacto en la incidencia de ECV, donde falta acceso a tratamientos eficaces (tanto para el abordaje y el tratamiento de eventos agudos como para el uso de fármacos para la prevención a largo plazo de las ECV). Los resultados del estudio *Prospective Urban Rural Epidemiological* (PURE), que evaluó las tasas de ECV previas (enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular) y el uso de medicamentos preventivos secundarios de eficacia comprobada y medicamentos para reducir la presión arterial en personas de 35 a 70 años de comunidades rurales y urbanas en países en diversas etapas de desarrollo económico fueron notables en la sensibilización sobre la angustiante falta de accesibilidad al tratamiento en todo el mundo⁴. Los resultados mostraron que el 80,2% de los pacientes no recibieron ningún tratamiento cardioprotector. En general, en este estudio, pocos pacientes con ECV tomaron medicamentos antiagregantes plaquetarios (25,3%), bloqueadores beta (17,4%), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) (19,5%) o estatinas (14,6%). Incluso en los países de ingresos altos, donde el uso de estos fármacos fue mayor, el uso general fue subóptimo (fármacos antiagregantes plaquetarios, 62,0%; bloqueadores beta,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: valentin.fuster@mountsinai.org (V. Fuster).

40,0%; IECA o ARA-II, 49,8%, y estatinas, 66,5%), mientras que el uso fue más bajo en los países de bajos ingresos (el 8,8, el 9,7, el 5,2 y el 3,3% respectivamente)⁴.

La realidad en los países de ingresos medios es diferente: a medida que los sistemas de tratamiento de eventos agudos se vuelven más eficientes y la mortalidad cardiovascular disminuye, hay un aumento significativo en la prevalencia de pacientes de prevención secundaria que necesitan tratamientos efectivos para reducir las complicaciones y los eventos recurrentes⁵. Sin embargo, aunque a la mayoría se les prescriben al alta hospitalaria medicamentos de prevención secundaria apropiados⁶, la adherencia de estos pacientes disminuye drásticamente, de modo que al año solo el 45% consume medicamentos preventivos⁷. Es en este contexto que el policomprimido se propone como un primer paso o tratamiento fundacional sobre el cual poder tratar de forma más personalizada el riesgo residual de los pacientes en prevención secundaria⁸.

DESARROLLO CIENTÍFICO

El desarrollo científico del policomprimido tuvo que responder preguntas importantes en sus inicios: indicación, composición y plan de desarrollo científico⁹.

La indicación del policomprimido desarrollada en España es clara: sustitución para pacientes en prevención secundaria. Esta decisión, que puede parecer menor, tiene implicaciones importantes, como que se pueda identificar el perfil de pacientes que podrían recibir el policomprimido (en prevención primaria existen diferentes umbrales de riesgo) y los tratamientos que deben recibir dichos pacientes: todos los principios activos incluidos en el policomprimido CNIC (ácido acetilsalicílico, ramipril y atorvastatina) tienen indicación de clase I A en todas las guías de tratamiento de pacientes en prevención secundaria¹⁰.

Los esfuerzos para proporcionar datos que avalaran la eficacia del policomprimido en prevención secundaria se iniciaron en 2007 con el objetivo de estudiar la prevalencia de la adherencia, entender las causas de la falta de adherencia terapéutica específicamente en prevención secundaria y demostrar el beneficio del policomprimido como estrategia para aumentar la adherencia terapéutica. Posteriormente, en 2013, una importante aseguradora de Estados Unidos promovió un estudio dirigido por Fuster para identificar la correlación de la adherencia terapéutica con el riesgo de sufrir un evento cardiovascular mayor en pacientes tras un infarto agudo de miocardio (IAM). La evidencia de estos 2 estudios, junto con otros desarrollados por otros grupos, proporcionó la base científica para la propuesta del estudio SECURE, que se presentó a una convocatoria de H2020 en 2014; recibió financiación y sus resultados se

presentaron en una de las sesiones de *Late Breaking Trials* del congreso de la Sociedad Europea de Cardiología de 2022, publicados en la misma fecha en *New England Journal of Medicine* (figura 1)¹¹.

Estudio FOCUS: el policomprimido mejora la adherencia terapéutica

El estudio FOCUS se llevó a cabo en 5 países (España, Italia, Argentina, Brasil y Paraguay) con el objetivo de estudiar los factores que impiden una correcta adherencia al tratamiento cardiovascular en una cohorte de pacientes post-IAM, así como investigar el efecto del policomprimido en la adherencia y control de los factores de riesgo⁷.

El FOCUS fase 1 incluyó a 2.118 pacientes con el objetivo de elucidar los factores que interfieren con una correcta adherencia al tratamiento cardiovascular en prevención secundaria tras un IAM. Además, se aleatorizó a 695 pacientes de fase 1 en un ensayo clínico (FOCUS fase 2) con el fin de probar el efecto de un policomprimido (compuesto por ácido acetilsalicílico 100 mg, simvastatina 40 mg y ramipril 2,5, 5 o 10 mg) comparado con los 3 fármacos por separado en adherencia, presión arterial y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL), además de seguridad y tolerabilidad en un periodo de 9 meses. Para ello, el objetivo primario se definió como adherencia al tratamiento en la visita final medida mediante el cuestionario de Morisky Green, además del recuento de píldoras.

En la fase 1, la adherencia al tratamiento cardiovascular por el método de Morisky Green fue de 45,5%. En un análisis de regresión multivariable, el riesgo de falta de adherencia se asoció con edades menores de 50 años, depresión, seguir un tratamiento complejo, niveles bajos de apoyo social y menores coberturas de seguro, con resultados coincidentes en todos los países. En la fase 2, el grupo asignado al policomprimido mostró un incremento significativo en los niveles de adherencia tras 9 meses comparado con el grupo asignado a los 3 fármacos por separado: el 50,8 frente al 41% ($p = 0,019$; población por intención de tratar) y el 65,7 frente al 55,7% ($p = 0,012$; población por protocolo) con el objetivo primario de atender la última visita y considerarlos adherentes mediante la combinación de Morisky Green y recuento de píldoras. Los niveles de adherencia también fueron significativamente mayores en el grupo del policomprimido cuando se usó solo el método de Morisky Green (el 68 frente al 59%; $p = 0,049$)⁷.

El estudio no encontró diferencias significativas en los objetivos secundarios en cifras de presión arterial sistólica (129,6 frente a 128,6 mmHg), valores medios de cLDL (89,9 frente a 91,7 mg/dl),

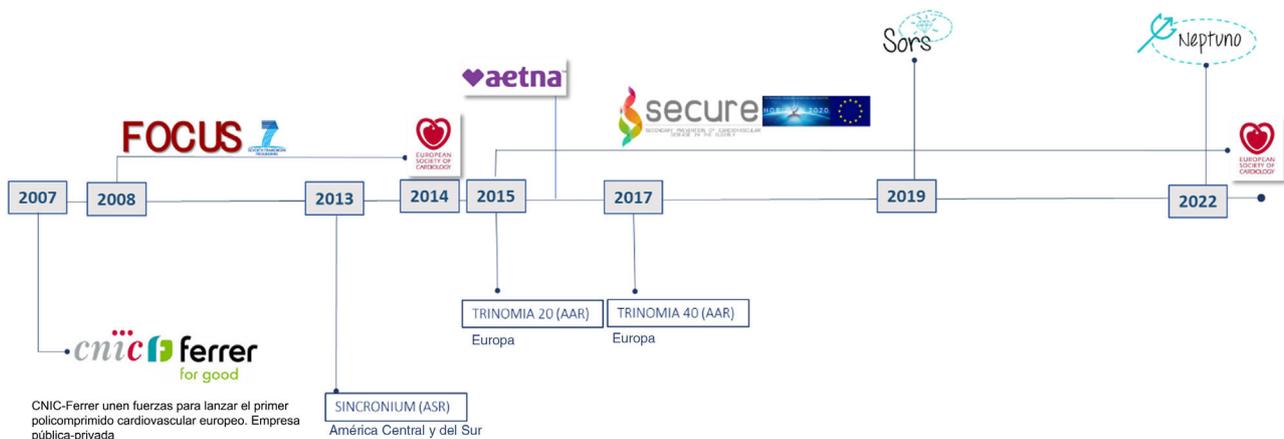


Figura 1. Desarrollo científico del policomprimido CNIC.

AAR: ácido acetilsalicílico, atorvastatina y ramipril; ASR: ácido acetilsalicílico, simvastatina y ramipril.

efectos adversos serios (23 [6,6%] frente a 21 [6%]) o muerte (1 caso, el 0,2% en cada grupo).

En conclusión, en prevención secundaria tras un IAM, comparado con los 3 fármacos por separado, la estrategia de tratar con un policomprimido aumenta significativamente la adherencia al tratamiento medida mediante ambos métodos, lo que pone de relevancia la utilidad de dicha estrategia.

Impacto de la adherencia terapéutica en la ECV

Un estudio promovido por una gran aseguradora estadounidense y publicado por Bansilal et al. investigó la relación entre la adherencia a la medicación y los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) a largo plazo (compuesto de muerte por cualquier causa, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o revascularización coronaria) en pacientes tras un IAM y aquellos con enfermedad aterosclerótica¹². Utilizando prescripciones electrónicas de farmacia para calcular la proporción de días cubiertos con estatinas e IECA, se estratificó a los pacientes por la proporción de días cubiertos como totalmente adherentes (80%), parcialmente adherentes (40-79%) o no adherentes (< 40%). El estudio comparó la incidencia del objetivo primario y las tasas de hospitalizaciones entre los grupos. En la cohorte post-IAM, que incluyó a 4.015 adultos que iniciaron tanto las estatinas como los IECA, solo el 43% de los pacientes se clasificaron como totalmente adherentes; el 31%, como parcialmente adherentes y el 26%, como no adherentes. Los resultados demostraron que los pacientes en prevención secundaria deben mantener un nivel muy alto de adherencia (superior al 80%) para prevenir un evento cardiovascular secundario. Los pacientes totalmente adherentes presentaron un riesgo de MACE significativamente menor que las poblaciones parcialmente adherentes (una reducción del riesgo del 19%) y no adherentes (una reducción del riesgo del 27%) (figura 2). No se encontraron diferencias estadísticas en el riesgo observado entre los grupos de no adherentes y parcialmente adherentes. La adherencia completa, además, se asoció con una reducción de los costes médicos directos anuales por paciente asociados con hospitalizaciones para IAM de 369 y 440 dólares y por revascularizaciones, de 539 y 844 dólares \$ en adherencia parcial y falta de adherencia respectivamente.

Los datos de cohortes europeas que utilizan evaluaciones de riesgo absoluto y relativo demuestran que una proporción

considerable de todos los eventos de ECV (el 9% en Europa) podría atribuirse a una mala adherencia a los medicamentos cardioprotectores¹³. El tema es particularmente relevante en las naciones más ricas, donde el acceso y el uso de los sistemas de salud son altos y aumentar aún más la efectividad de un medicamento podría depender en gran medida de mejorar los niveles de adherencia. Estos datos plantean preguntas importantes sobre qué medidas prácticas deben tomar los cardiólogos, médicos generales, personal de enfermería y otras personas que atienden a estos pacientes para garantizar el cumplimiento de los regímenes prescritos. La participación de los pacientes en la decisión de prescribir los medicamentos, el asesoramiento y la monitorización estrecha de los pacientes para controlar los efectos secundarios mejoran la adherencia, pero estas intervenciones pueden ser complicadas y costosas, y son solo una parte de la solución. Los modelos predictivos indican que las intervenciones que reducen la carga de píldoras de los pacientes, específicamente el policomprimido cardiovascular para la prevención secundaria, cuando se usan en conjunto con otros esfuerzos, son prometedoras para mejorar la adherencia y, en última instancia, los resultados en la salud de los pacientes.

Estudio NEPTUNO: estudio de efectividad del policomprimido en la vida real

El estudio NEPTUNO incluyó datos de registros electrónicos de salud de diferentes comunidades autónomas para llevar a cabo un estudio observacional retrospectivo y evaluar la efectividad del policomprimido en la incidencia de MACE recurrentes y el control de factores de riesgo en 6.456 pacientes con ECV aterosclerótica establecida en el mundo real, comparado con 3 cohortes diferentes: a) los mismos monocomponentes que en el policomprimido, pero tomados por separado (monocomponentes); b) componentes equipotentes (equipotente), y c) otros fármacos no incluidos en las cohortes anteriores (otros tratamientos). Tras 2 años de seguimiento, el riesgo de MACE recurrentes fue menor en la cohorte del policomprimido CNIC que en los grupos de control (el 22% frente a los monocomponentes; $p = 0,017$; el 25% frente a equipotente; $p = 0,002$; el 27% frente a otros tratamientos; $p = 0,001$)¹⁴ (figura 3). La proporción incremental de pacientes que alcanzaron un control estricto de la PA < 130/80 mmHg fue mayor en la cohorte del policomprimido CNIC en comparación con todos los grupos (+12,5% frente a + 6,3% en los monocomponentes;

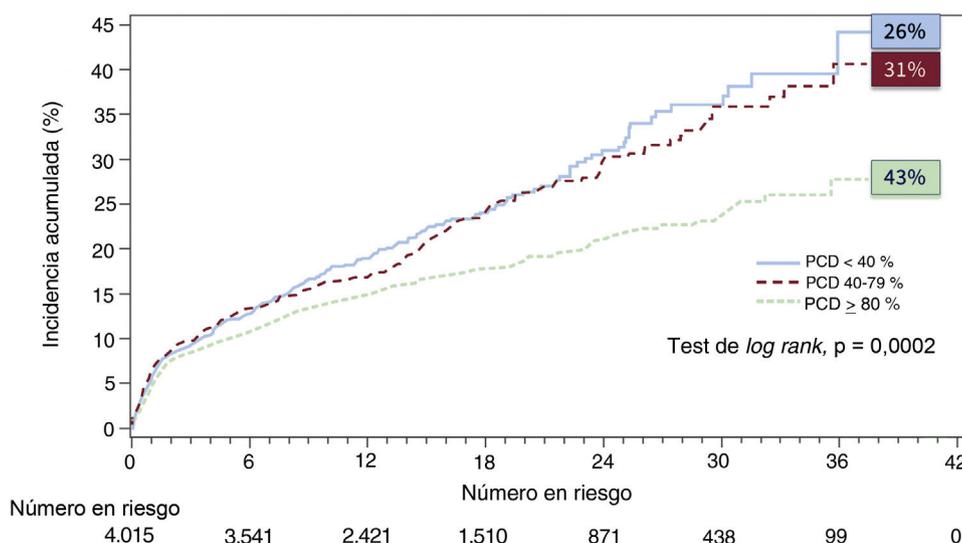


Figura 2. Impacto de la adherencia terapéutica en eventos clínicos mayores en prevención secundaria. Adaptado con permiso de Bansilal et al¹¹. PCD: proporción de días cubiertos.

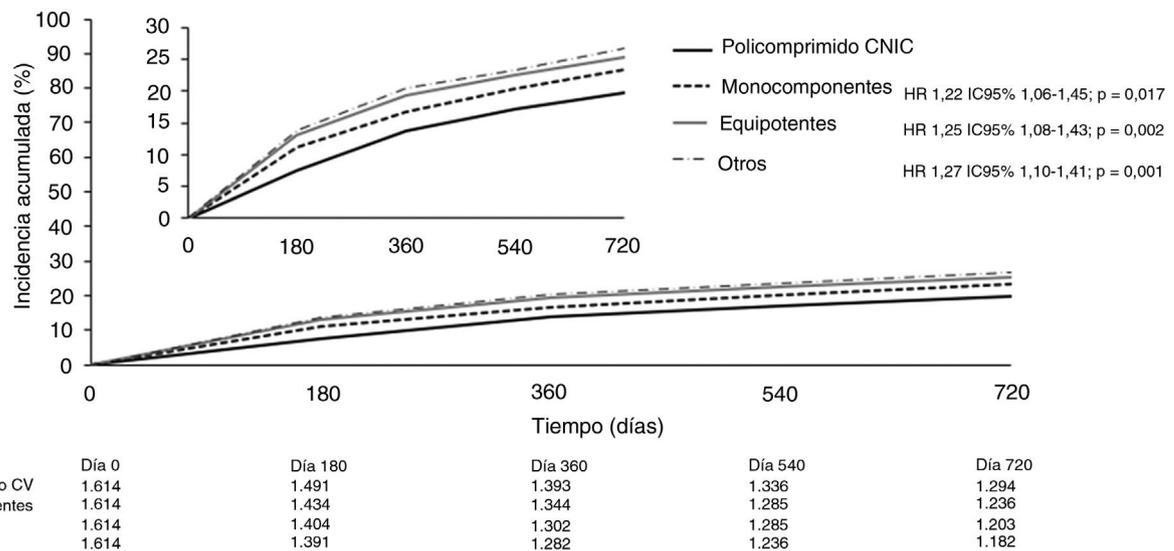


Figura 3. Eficacia del policomprimido cardiovascular en España. Resultados del estudio de la vida real NEPTUNO¹⁴. CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%; p: significación estadística.

$p < 0,05$; + 12,5% frente a + 2,2% en equipotente; $p < 0,01$; + 12,5% frente a + 2,4% en otros tratamientos; $p < 0,01$). Del mismo modo, la proporción incremental de pacientes que alcanzaron los objetivos de cLDL < 70 mg/dl fue mayor en la cohorte del policomprimido CNIC (+10,3% frente a + 4,9% en los monocomponentes; $p < 0,001$; + 10,3% frente a + 5,7% en equipotente; $p < 0,001$; y + 10,3% frente a + 4,9% en otros tratamientos; $p < 0,001$). Por último, la persistencia en el tratamiento al final del estudio fue significativamente mayor en los pacientes tratados con el policomprimido (el 72,1, el 62,2, el 60,0 y el 54,2% respectivamente; $p < 0,001$). Este estudio observacional de vida real fue el primero en demostrar que el uso del policomprimido CNIC se asocia con una reducción significativa en la incidencia de MACE recurrente, junto con un retraso en el tiempo hasta el evento, en una gran muestra de pacientes con antecedentes de ECV aterosclerótica establecida en comparación con 3 tratamientos activos diferentes, lo que refuerza la utilidad de la estrategia del policomprimido para la prevención cardiovascular secundaria en la práctica clínica real.

Los resultados de NEPTUNO se publicaron aproximadamente 1 año antes de la última visita del último paciente del estudio SECURE, y presagiaba buenos resultados, dado que los objetivos eran parecidos y la eficacia de un policomprimido probablemente se mida mejor en un contexto de estudio de la vida real que en un ensayo clínico prospectivo (dado que la adherencia del grupo de control no se altera por el mero hecho de participar en un ensayo).

Eficacia del policomprimido en prevención secundaria: el estudio SECURE

El estudio SECURE en sentido estricto no supone un requisito para formalizar la aprobación del policomprimido por las agencias regulatorias, dado que el proceso de aprobación incluye únicamente demostrar cierto intervalo de bioequivalencia de los componentes en el policomprimido en estudios de farmacocinética y farmacodinámica. Sin embargo, el concepto del policomprimido ha generado desde sus inicios cierto rechazo entre la comunidad científica por los motivos ya explicados; por lo tanto, probablemente fuera necesario un ensayo clínico prospectivo aleatorizado para aportar evidencia definitiva acerca de la utilidad del policomprimido en prevención secundaria y, por lo tanto, implementar su uso.

El protocolo clínico del estudio SECURE se presentó en 2014 a una ayuda europea de H2020 titulada «Comparación de la efectividad de intervenciones sanitarias existentes en las personas mayores». El programa de H2020 describía el contexto sobre el cual presentar el proyecto de la ayuda explicando la complejidad de la asistencia sanitaria eficaz para la población de edad avanzada. Esta población está sujeta a numerosas comorbilidades, polifarmacia asociada, así como problemas relacionados con el acceso a la atención y el cumplimiento. Además, mientras que los pacientes mayores están sobrerrepresentados en términos de número de pacientes, este grupo está subrepresentado o incluso excluido de muchos ensayos clínicos que generan la base de evidencia para las intervenciones de atención médica. Sobre este contexto, el policomprimido probablemente representa una de las mejores estrategias para dar respuesta a esta llamada. La Unión Europea, a través del programa H2020, financió el estudio SECURE en enero de 2015 con cerca de 6 millones de euros.

El SECURE incluyó 2.499 pacientes en prevención secundaria de 113 hospitales en 7 países europeos (España, Italia, Francia, Alemania, Hungría, Polonia y República Checa). Los pacientes debían haber sufrido un IAM de tipo I y tener más de 75 años o ser mayores de 65 y presentar además un factor de riesgo adicional (diabetes, insuficiencia renal, un evento aterosclerótico previo). Es interesante destacar que la media de edad de la población fue de 75 años, había a torno a un 40% de diabéticos, el 35% eran pacientes con insuficiencia renal crónica y más de un tercio había presentado al menos un evento aterosclerótico previo al IAM. Además, la mediana desde el evento a la inclusión de SECURE fue de tan solo 7 días, lo cual indica que probablemente el inicio del tratamiento con policomprimido en la mayoría de los casos se llevó a cabo antes del alta hospitalaria. El SECURE intentó en la medida de lo posible reproducir un escenario de la clínica real, de modo que los pacientes aleatorizados a tratamiento con policomprimido (que permitía tratamiento con 6 formulaciones: ácido acetilsalicílico 100 mg; ramipril 2,5/5/10 mg; atorvastatina 20/40 mg) podían además recibir tratamiento antihipertensivo o con otro hipolipemiente diferente de la estatina según criterio de su médico. En el grupo de control, el tratamiento era discrecional según las guías de práctica clínica y, de hecho, más del 40% de los pacientes del grupo de control recibieron estatinas de mayor potencia que la atorvastatina 40 que recibieron la mayoría de los pacientes con policomprimido.

Los resultados demostraron un beneficio indiscutible a favor del policomprimido en el objetivo primario combinado de muerte

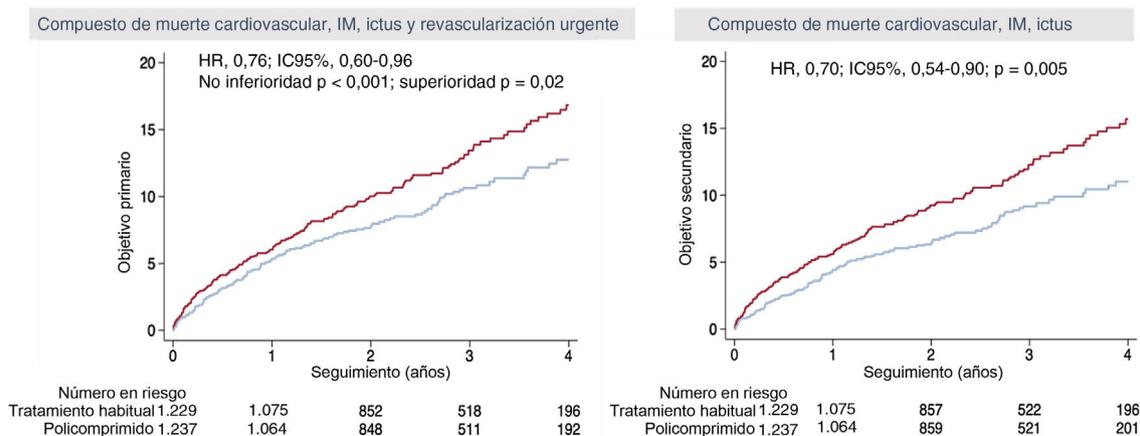


Figura 4. Figura central. Resultados del objetivo primario de estudio SECURE. Eficacia del policomprimido en la disminución del riesgo relativo de que ocurran los objetivos primario (A) y secundario (B). HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IM: infarto de miocardio.

cardiovascular, infarto, ictus y revascularización urgente, y se encontró una reducción del riesgo relativo del 24%, así como una reducción del riesgo relativo de muerte por causa cardiovascular del 33% (figura 4). Además, el beneficio se encontró en todos los subgrupos preespecificados de pacientes según el país de procedencia, edad, sexo, fueran o no diabéticos, tuvieran o no insuficiencia renal o hubieran tenido o no eventos ateroscleróticos antes de entrar en el estudio. Esta consistencia del beneficio en los subgrupos le aporta, si cabe, mayor robustez a los resultados de los objetivos primario y secundario.

Otros objetivos: coste-efectividad y aceptabilidad

La baja adherencia terapéutica tiene un impacto tanto sanitario como económico importantísimo y se asocia con no alcanzar los objetivos terapéuticos y una mayor tasa de hospitalizaciones y muerte¹⁵.

Parte de la carga del coste asociado con la enfermedad cardiovascular recae en la falta de eficacia terapéutica derivada de la falta de adherencia. De hecho, en Estados Unidos, los costes directos e indirectos derivados de la falta de adherencia se han calculado alrededor de 528.400 millones de dólares en 2016, con un intervalo plausible de 495.300 millones a 672.700 millones de dólares, equivalente al 16% del gasto total en atención médica de Estados Unidos en 2016¹⁶. En Europa esta cifra se ha estimado en unos 125.000 millones de euros en hospitalizaciones, atención en urgencias y visitas ambulatorias evitables.

En España, un informe elaborado por Farmaindustria en el año 2016¹⁷ publicó los resultados de un modelo para evaluar el impacto de la adherencia en España en la ECV con base en la revisión de la literatura de evaluaciones económicas y estudios que relacionan la adherencia con la efectividad.

Los resultados, con un horizonte temporal de 15 años, son tremendamente llamativos y se resumen en 3 puntos clave:

1. La tasa de mortalidad y de eventos cardiovasculares sufridos es superior en la cohorte de pacientes no adherentes. El coste por paciente también es mayor.
2. La modificación de los niveles de adherencia en la población no adherente muestra el impacto de esta en los resultados en salud y los costes asociados. Merece la pena resaltar que el modelo demuestra que aumentar en 1 solo punto el nivel de adherencia media de los pacientes no adherentes supondría un gasto sanitario directo evitable de prácticamente 11 millones de euros, además de las más de 1.200 muertes y los 1.100 eventos cardiovasculares evitados.

3. Del mismo modo, realizando este mismo ejercicio aumentando el nivel de adherencia en 10 puntos, el gasto sanitario directo evitable alcanza los 75 millones de euros, lo que reduciría en 8.778 las muertes por causa cardiovascular y en 7.650 los eventos cardiovasculares adversos¹⁸.

La falta de adherencia a la medicación supone una carga económica significativa para los sistemas sanitarios. La investigación actual que evalúa el impacto económico de la adherencia terapéutica es escasa y de calidad variable y no proporciona datos parametrizables que puedan impactar en políticas de salud. La correlación entre el aumento de la falta de adherencia y una mayor prevalencia de la enfermedad debe utilizarse para informar a los responsables políticos para ayudar a eludir los costes evitables para el sistema de salud.

Se ha demostrado que los regímenes basados en policomprimidos para la prevención primaria y secundaria de las ECV son rentables en todas las regiones del mundo, excepto en el África subsahariana¹⁹. Tenemos resultados de 2 estudios que utilizan datos del Reino Unido y España sobre la relación de coste-efectividad de una estrategia de policomprimido en prevención secundaria^{20,21}. Un análisis de coste-efectividad basado en el modelo de Markov informado por revisiones sistemáticas (que identificaron eficacia, utilidad y adherencia de datos) se utilizó para evaluar los beneficios económicos y de salud pública de la adherencia a un policomprimido (que contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, 20 mg de atorvastatina y 2,5, 5 o 10 mg de ramipril) para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

Según estos estudios, en Reino Unido se estimó que una aceptación del 10% del policomprimido previene 3.260 eventos cardiovasculares y 590 muertes cardiovasculares en el transcurso de una década²⁰. En España, el modelo mostró que, durante un periodo de 10 años, el uso del policomprimido cardiovascular en lugar de sus componentes individuales evitaría simultáneamente 46 eventos cardiovasculares no mortales y 11 mortales por cada 1.000 pacientes tratados. El policomprimido también sería una estrategia más efectiva y barata. El análisis probabilístico del caso base encontró una probabilidad del 90,9% de que el policomprimido fuera una estrategia rentable en comparación con múltiples monoterapias con una disposición a pagar 30.000 euros por año de vida ajustado por calidad²¹.

Por lo tanto, los datos apuntan a que el policomprimido, además de ser una estrategia clínicamente eficaz, es rentable para evitar eventos cardiovasculares mortales y no mortales.

Diferentes estudios han indagado sobre la preferencia de los pacientes y la aceptabilidad del policomprimido, con resultados

muy constantes a favor de su uso comparado con los tratamientos por separado^{22,23}. Los resultados de estos estudios concluyen que los pacientes de prevención secundaria tratados con un policomprimido cardiovascular muestran un mayor grado de satisfacción y una adherencia a la medicación significativamente mayor que los pacientes tratados con los monocomponentes por separado. Los pacientes tratados con policomprimido lo describen como un tratamiento conveniente que permite un alto grado de confianza, y lo prefieren al tratamiento con los monocomponentes separados. Además, la mayoría de los pacientes tratados con monocomponentes por separado expresaron su preferencia por el tratamiento mediante policomprimido cuando se les explicó el concepto.

Al preguntar a los pacientes sobre sus preferencias, evalúan las opciones de tratamiento: su grado de involucración y compromiso y su grado de satisfacción son mayores, lo cual afecta positivamente a la persistencia y la adherencia al tratamiento, lo que a su vez podría llevar a mejores resultados del tratamiento.

DIRECCIONES FUTURAS

El policomprimido supone un paso importante en la optimización del tratamiento para pacientes en prevención secundaria como estrategia de envío efectivo de tratamientos cardioprotectores en general, bien sea por su capacidad de transportar tratamientos de forma coste-efectiva, bien como dispositivo de optimización de la adherencia terapéutica. Sin embargo, en contraste con condiciones como el VIH, el asma y la migraña, para las que los tratamientos combinados han ganado aceptación universal, la idea de un policomprimido para la prevención de ECV, aunque popular entre los pacientes, ha demostrado serlo menos entre los médicos especialistas. La evidencia presentada en el estudio SECURE debería traducirse en una mayor implementación del policomprimido en la práctica clínica en los países en los que se encuentra disponible, así como la adopción de esta estrategia por países donde todavía no está disponible. La *Word Heart Federation* se encuentra inmersa en la redacción de la «Hoja de ruta para la implementación del policomprimido» como eje estratégico para garantizar el acceso y el tratamiento eficaz de pacientes en prevención secundaria, hoja que se publicará en junio de 2024.

CONCLUSIONES

El mundo se enfrenta a una epidemia de enfermedades no transmisibles, con más del 80% de las muertes prematuras por ECV que ocurren en países de ingresos bajos y medio. Más de 30 millones de personas en todo el mundo no tienen acceso a una prevención secundaria adecuada, principalmente en los países de menos recursos. Por lo tanto, la disponibilidad y el uso de un policomprimido asequible serían clave para alcanzar el objetivo de reducir el número de muertes por enfermedades no transmisibles. La implementación del uso del policomprimido en prevención secundaria como estrategia central para garantizar la optimización del tratamiento cardioprotector en el mundo se ha convertido en una necesidad que, dada la evidencia reciente que sustenta el beneficio clínico, debería ser una prioridad para garantizar el acceso real en el mundo.

FINANCIACIÓN

El presente trabajo no ha recibido financiación.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Ambos autores han contribuido por igual a la elaboración del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

J.M. Castellano ha recibido honorarios de Ferrer, Pfizer, Daiichi-Sankyo y Servier. V. Fuster no tiene ningún conflicto que declarar.

BIBLIOGRAFÍA

- Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1–25.
- Fuster V, Voute J, Hunn M, Smith Jr SC. Low priority of cardiovascular and chronic diseases on the global health agenda: a cause for concern. *Circulation*. 2007;116:1966–1970.
- Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145:e153–e639.
- 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.
- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80:2361–2371.
- Moerschel KS, De Bacquer D, De Backer G, et al. Assessing the probability of risk factor control in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29:1465–1475.
- Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071–2082.
- Castellano JM, Fuster V, Jennings C, Prescott E, Bueno H. Role of the polypill for secondary prevention in ischaemic heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:44–51.
- Castellano JM, Bueno H, Fuster V. The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. *Int J Cardiol*. 2015;201:S8–S14.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39:119–177.
- Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med*. 2022;387:967–977.
- Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:789–801.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940–2948.
- González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, et al. The CNIC-Polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: The NEPTUNO study. *Int J Cardiol*. 2022;361:116–123.
- Kolandaivelu K, Leiden BB, O'Gara PT, Bhatt DL. Non-adherence to cardiovascular medications. *Eur Heart J*. 2014;35:3267–3276.
- Watanabe JH, McInnis T, Hirsch JD. Cost of Prescription Drug-Related Morbidity and Mortality. *Ann Pharmacother*. 2018;52:829–837.
- Pharmaceutical Group of the European Union. Targeting adherence. Improving patient outcomes in Europe through community pharmacists' intervention. 2008. Disponible en: <http://www.pgeu.eu/policy/5-adherence.html>. Consultado 1 Mar 2023.
- Farmaindustria. Plan de Adherencia al Tratamiento: uso responsable de medicamento. 2016. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/adherencia/wpcontent/uploads/sites/6/2016/11/farmaindustria-plan-de-adherencia.pdf?v=2017>. Consultado 1 Jun 2023.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2006;368:679–686.
- Becerra V, Gracia A, Desai K, 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:e007111.
- Barrios V, Kaskens L, Castellano JM, et al. Usefulness of a cardiovascular polypill in the treatment of secondary prevention patients in Spain: a cost-effectiveness study. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:42–49.
- Cosin-Sales J, Murcia-Zaragoza JM, Pereyra-Rico HO, la Guía-Galipienso FD, Hermans K, Rubio G. Evaluating patients' satisfaction and preferences with a secondary prevention cardiovascular polypill: the Aurora Study. *J Comp Eff Res*. 2021;10:975–985.
- Liu H, Massi L, Laba T-L, et al. Patients' and providers' perspectives of a polypill strategy to improve cardiovascular prevention in Australian primary health care: a qualitative study set within a pragmatic randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015;8:301–308.