

El policomprimido cardiovascular: una herramienta para mejorar la prevención cardiovascular

Polypill, el policomprimido cardiovascular: del concepto a la realidad en España

José M. Castellano^{a,b,c} y Valentín Fuster^{a,c,*}^aCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) Carlos III, Madrid, España^bServicio de Cardiología, HM Hospitales-Hospital Universitario HM Montepríncipe, Boadilla del Monte, Madrid, España^cMount Sinai Cardiovascular Institute, New York, Estados Unidos**Palabras clave:**Policomprimido
Prevención secundaria
Cardiopatía isquémica
Tratamiento farmacológico
Adherencia terapéutica**RESUMEN**

El deterioro de la salud de la población y el aumento de la prevalencia de las enfermedades crónicas son un problema mundial de causas multifactoriales y complejas. El envejecimiento de la población, junto con la expansión de los malos hábitos nutricionales, la obesidad y la hipertensión, contribuye cada vez más al desarrollo epidémico de las enfermedades cardiovasculares. En este contexto, la población sometida a regímenes farmacológicos crónicos polimedcados ha sufrido un incremento significativo, lo que a su vez ha puesto de manifiesto la tasa de adherencia farmacológica alarmantemente baja en prevención tanto primaria como secundaria. Datos de registros, estudios clínicos y metanálisis concuerdan en indicar que más del 50% de los enfermos, como promedio, abandonan el tratamiento tras un infarto agudo de miocardio. La baja adherencia terapéutica tiene un impacto tanto sanitario como económico importantísimo y se asocia a fracaso en la consecución de los objetivos terapéuticos y mayor tasa de hospitalizaciones y muerte. En este marco se ha desarrollado el policomprimido Fuster-CNIC-Ferrer, que incluye ácido acetilsalicílico, estatina y un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina, indicado como terapia de sustitución en prevención secundaria. En este artículo se revisan los datos científicos que avalan esta estrategia de salud pública, así como los hitos más importantes en su desarrollo.

The Cardiovascular Polypill in Spain: From Concept to Reality**ABSTRACT**

The deteriorating health of the general population and the increasing prevalence of chronic diseases are global problems with complex, multifactorial causes. The aging of the population combined with the spread of poor eating habits, obesity, and hypertension is an increasingly important contributor to the developing epidemic of cardiovascular disease. In these circumstances, the number of people receiving long-term, complex, pharmacological regimens involving a range of medications has increased substantially and this has, in turn, revealed an alarmingly low rate of medication adherence in both primary and secondary prevention. Registry data, clinical studies and meta-analyses consistently indicate that more than 50% of patients, on average, abandon treatment after an acute myocardial infarction. Poor treatment adherence has serious health and economic consequences and is associated with the failure to achieve therapeutic goals and with high hospitalization and death rates. It is in this context that the Fuster-CNIC-Ferrer polypill has been developed. It includes acetylsalicylic acid, a statin and an angiotensin-converting enzyme inhibitor and is indicated as a replacement for other types of therapy in secondary prevention. This article contains a review of the scientific evidence supporting this public health strategy and summarizes the major milestones in its development.

Keywords:Polypill
Secondary prevention
Coronary heart disease
Drug treatment
Treatment adherence**INTRODUCCIÓN**

El escenario actual de la enfermedad cardiovascular (ECV) global comparte ciertos aspectos con el de la pandemia del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de los años noventa: la enfermedad ha alcanzado proporciones pandémicas (las enfermedades no transmisibles se han convertido en la primera causa de mortalidad por encima

de las enfermedades transmisibles¹), los países más afectados por la morbimortalidad de las ECV son de rentas bajas-medias, donde el acceso a tratamientos es alarmantemente bajo y actualmente suceden 8 de cada 10 muertes por ECV^{2,3} (figura 1), y en países de rentas altas la adherencia terapéutica no supera el 50%⁴. Al igual que entonces, cuando se propuso uno de los primeros policomprimidos para garantizar el acceso general al tratamiento antirretroviral de forma coste-efectiva y aumentar la adherencia terapéutica, en la última década varios investigadores han propuesto un policomprimido cardiovascular para paliar los efectos de la pandemia de ECV⁵.

En los países de rentas altas hay una presión añadida al impacto sanitario de la ECV que exige la propuesta de fórmulas coste-efectivas.

*Autor para correspondencia: Mount Sinai Heart, One Gustave L. Levy Place, Box 1030 New York City, NY 10029, Estados Unidos.

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

Abreviaturas

ECV: enfermedad cardiovascular
IAM: infarto agudo de miocardio
IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina

Datos provenientes de Estados Unidos indican que los costes derivados de la ECV suponen el 15% del gasto sanitario. Las proyecciones futuras ponen de manifiesto que entre 2010 y 2030 los costes totales de tratar la ECV llegarán a triplicarse, pasando de 272.500 a 818.100 millones de dólares⁶ (figura 2). Por lo tanto, más allá de la preocupante carga sociosanitaria derivada de la morbilidad de la ECV, en un escenario de envejecimiento poblacional y aumento de la prevalencia de factores de riesgo a medio plazo, el coste derivado de tratar la ECV será inasumible incluso para las economías más pudientes⁷.

DESARROLLO CONCEPTUAL DEL POLICOMPRIMIDO CARDIOVASCULAR

Una vez asumido el complejo escenario cardiovascular global actual, parece claro que tenemos la responsabilidad de proponer diferentes estrategias de salud pública para mejorar la prevención cardiovascular y así frenar y paliar el desarrollo de la ECV. Seguramente ninguna estrategia por sí misma será suficiente para tener un impacto real en el mapa global de la ECV; por lo tanto, el policomprimido debe necesariamente formar parte de un marco integral de prevención cardiovascular en todo el mundo, que incluya otras estrategias de salud pública como educación, control de factores de riesgo, aumento de la actividad física, disminución del sobrepeso, reducción del consumo de sal, acceso a tratamientos eficaces, desarrollo de sistemas de salud en regiones deprimidas, medidas antitabáquicas, etc.⁸. El policomprimido como estrategia de prevención en salud pública está incluido formalmente en el *Global Action Plan* de la Organización Mundial de la Salud (OMS), así como del *25x25 road map* de la Federación Mundial de la Salud.

La propuesta inicial de Wald et al⁹, denominada «estrategia de vacunación», consistía en administrar un policomprimido con seis princi-

pios activos a todos los individuos mayores de 55 años, independientemente de sus factores de riesgo y sin necesidad de conocer sus concentraciones de colesterol o las cifras de presión arterial. Esta propuesta encontró fuerte oposición en la comunidad científica, basada en las consecuencias de medicalizar a toda la población, especialmente las reacciones adversas y su coste, los efectos psicológicos en una población sana o la posibilidad de que favoreciera el abandono de los hábitos de vida saludables. Sin estudios clínicos apropiados que demuestren su eficacia, esta propuesta se ha abandonado definitivamente.

Partiendo de la idea inicial de Wald et al, varios autores¹⁰⁻¹² propusieron utilizar el policomprimido más selectivamente en individuos sin ECV pero en alto riesgo de padecerla (prevención primaria). Aunque varios estudios piloto han demostrado la factibilidad de esta estrategia, no hay prueba definitiva de su utilidad, su seguridad y su relación coste-efectividad. Además, dichos estudios incluyen poblaciones heterogéneas de pacientes con y sin ECV previa, lo que dificulta la interpretación de los resultados¹³. En su conjunto han demostrado que el policomprimido aumenta significativamente la adherencia terapéutica (alrededor de un 56%), sin resultados concordantes en control de la presión arterial o la concentración de lípidos¹⁴⁻¹⁶. Ninguno de estos estudios tenía potencia para detectar diferencias en la tasa de nuevos eventos coronarios.

El policomprimido cardiovascular desarrollado por el Dr. Fuster en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), en colaboración con Grupo Ferrer (policomprimido Fuster-CNIC-Ferrer), ha refinado el concepto tanto en composición como en indicación. Incluye ácido acetilsalicílico (AAS) (100 mg), atorvastatina (20 mg) y ramipril (en dosis de 2,5, 5 o 10 mg) y está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en prevención secundaria de ECV como terapia de sustitución para pacientes adultos adecuadamente controlados con los monocompuestos dados concomitantemente a dosis terapéuticas equivalentes.

EL POLICOMPRIMIDO CARDIOVASCULAR: DEL DEBATE CONCEPTUAL A LA REALIDAD CLÍNICA

El policomprimido Fuster-CNIC-Ferrer se desarrolló dentro de un marco conceptual muy claro: permitir el mayor acceso a tratamiento farmacológico al mayor número de pacientes en todo el mundo de

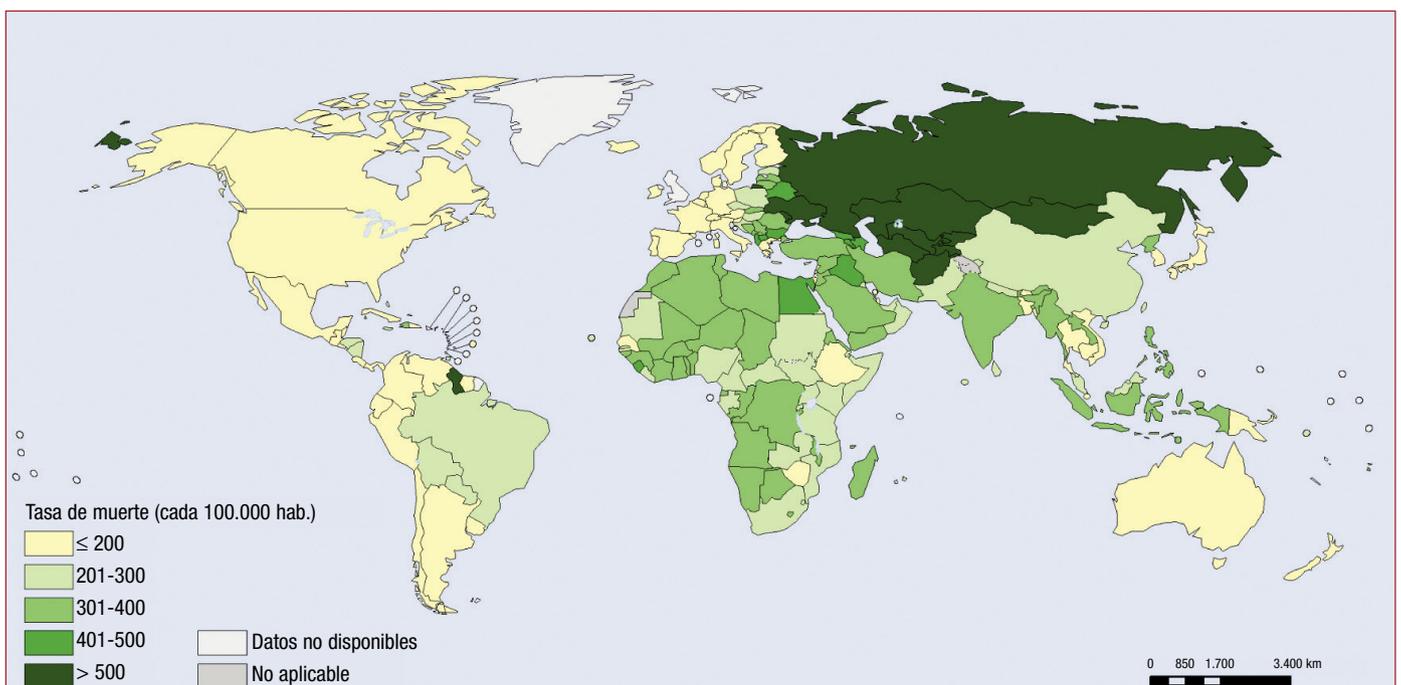


Figura 1. Tasa de mortalidad cardiovascular cada 100.000 habitantes de ambos sexos ajustada por edad, 2012. Reproducido de Mendis et al³ con permiso.

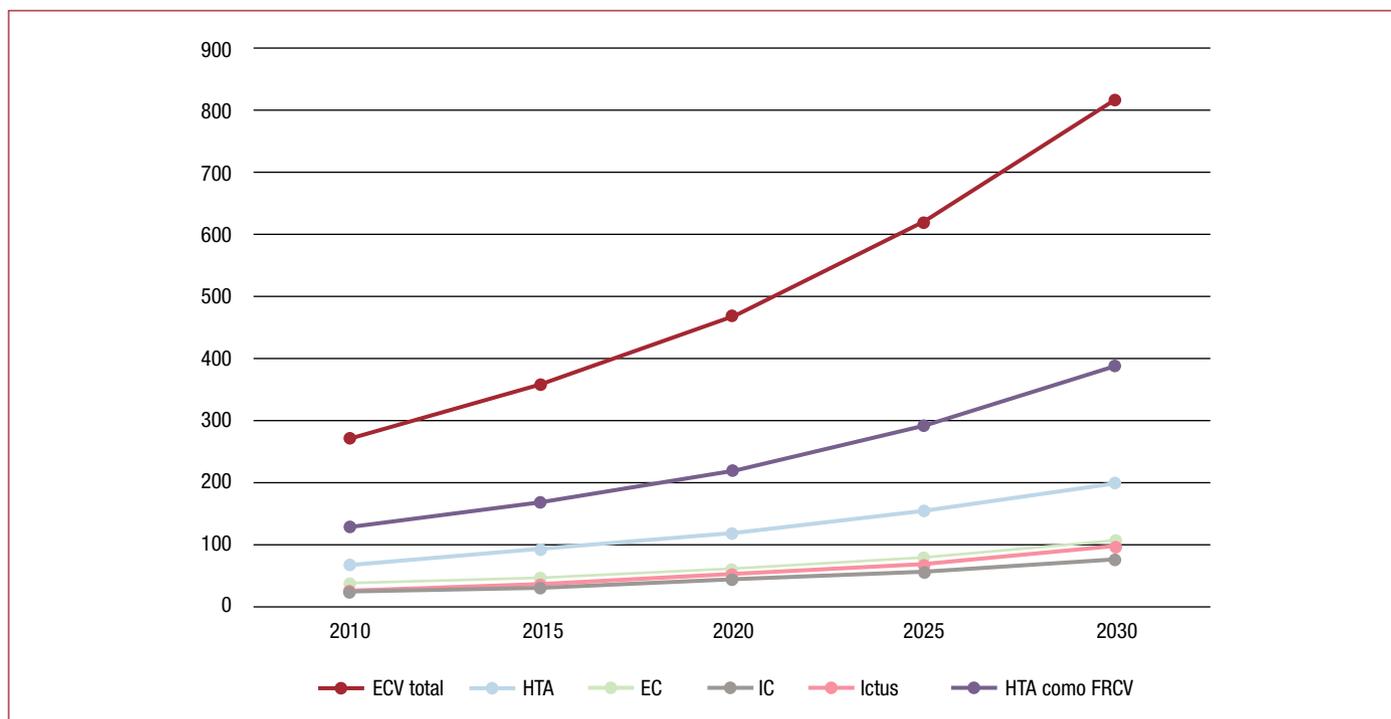


Figura 2. Incremento del coste de tratar la enfermedad cardiovascular en Estados Unidos proyectado (en billones de dólares). Reproducido de Heidenreich et al⁶ con permiso. EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factor de riesgo cardiovascular; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca.

manera simple y coste-efectiva, incluyendo principios activos que se requieren de por vida en prevención secundaria y recomendados por la guías clínicas con eficacia probada para prevenir recurrencias de eventos¹⁷.

La transición de la propuesta conceptual al desarrollo farmacéutico y posteriormente al terreno clínico de un policomprimido plantea varios retos técnicos. La idea de combinar varios compuestos en un único comprimido podría parecer atractiva teóricamente, pero la realidad es que la dificultad técnica aumenta con cada compuesto añadido de modo casi lineal¹⁸ (figura 3). En primer lugar, la propiedad

intelectual de cada uno de los compuestos implica que solo se puede incluir los principios activos genéricos fuera de patente. Además, las características de cada compuesto afectan a la estabilidad química y física del policomprimido: la combinación de compuestos con diversos perfiles de solubilidad y sensibilidad al calor y la humedad dificulta enormemente su desarrollo, así como las interacciones acidobásicas (que se dan en el caso específico de AAS y ramipril, por ejemplo). Otros aspectos técnicos incluyen combinar compuestos a bajas dosis (como ramipril 2,5 mg) con otros compuestos a dosis mucho más altas (como AAS 100 mg), lo que puede suponer un reto técnico con los métodos analíticos usados en la fase de purificación. Por último, las interacciones entre fármacos alteran la biodisponibilidad de los componentes del policomprimido. Desde el punto de vista clínico, cada principio activo adicional implica la posibilidad de mayores efectos adversos, lo que limita la población que podría beneficiarse de su uso.

El desarrollo farmacológico del policomprimido Fuster-CNIC-Ferrer se ha logrado gracias a una plataforma tecnológica patentada por Ferrer que logra combinar diferentes principios activos en una única cápsula que evita las incompatibilidades físico-químicas y mantiene las propiedades biofarmacéuticas y farmacocinéticas de cada uno de sus componentes (figura 4).

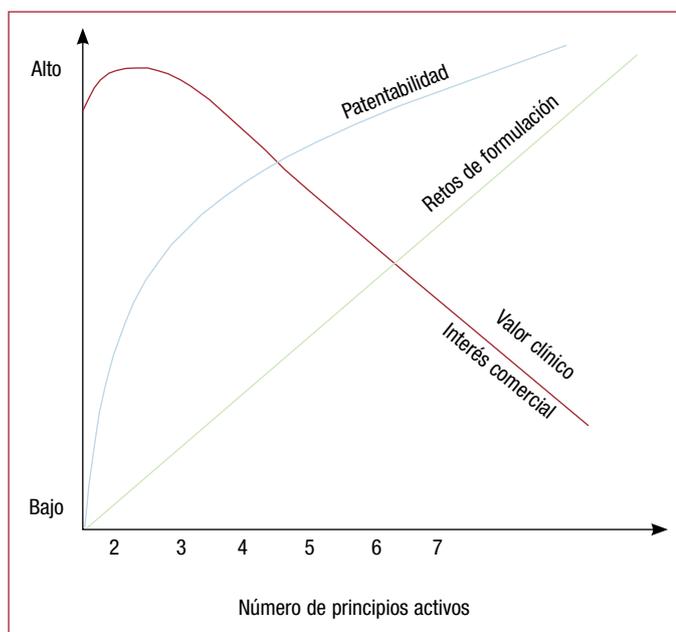


Figura 3. Relación entre el número de principios activos en un policomprimido y los retos de formulación, patentabilidad y valor clínico. Adaptado de Guglietta et al¹⁸ con permiso.

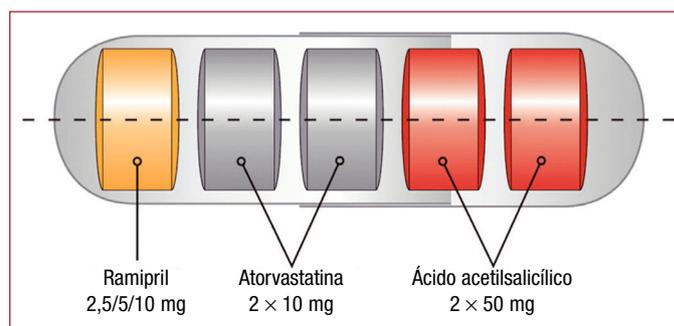


Figura 4. El policomprimido Fuster-CNIC-Ferrer.

Tabla 1
Ensayos clínicos más relevantes con el policomprimido cardiovascular

Estudio (tamaño muestral)	Población	Policomprimido	Objetivos	Estado
<i>Prevención primaria</i>				
Indian Polycap Study (TIPS) ¹³ (n = 2.053)	Varones y mujeres de 40-80 años sin ECV y por lo menos 1 FRCV en la India	AAS 100 mg, simvastatina 20 mg, ramipril 5 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg, atenolol 50 mg	Viabilidad, efectos en FRCV, seguridad y tolerabilidad	Completado
Poly-Iran: Phase II Study of Heart Polypill Safety and Efficacy in Primary Prevention of CV Disease ²⁵ (n = 475)	Varones y mujeres de 50-80 años sin indicaciones ni contraindicaciones para AAS, antihipertensivos y estatinas en Irán	AAS 81 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg, enalapril 2,5 mg, atorvastatina 20 mg	Efectos en FRCV, seguridad y tolerabilidad	Completado
Combination Therapy Trial ¹² (n = 200)	Mayores de 40 años sin ECV y con riesgo estimado a 10 años en Sri Lanka	AAS 75 mg, simvastatina 10 mg, lisinopril 10 mg, hidroclorotiazida 10 mg (Red Heart Pill 2b)	Efecto en el riesgo estimado a 10 años	Completado
IMProving Adherence using Combination Therapy (IMPACT) ¹⁶ (n = 497)	ECV establecida o riesgo a 5 años \geq 15%	AAS 75 mg, simvastatina 40 mg y lisinopril 10 mg con atenolol 50 mg o hidroclorotiazida 12,5 mg	Efecto en la adherencia y cambio en presión arterial y cLDL a los 12 meses	Completado
Indian Polycap Trial (TIPS) ³²⁶ (n = 5.000)	Prevención primaria con un riesgo anual estimado de eventos CV > 1% utilizando score de riesgo INTERHEART China e India	Polycap; las dosis se decidirán tras completar los estudios TIPS-K	Eventos CV, función neurocognitiva	Fecha estimada de finalización: enero de 2019
Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) ³²⁷ (n = 12.500)	Prevención primaria en varones mayores de 55 y mujeres mayores de 65 años con al menos 1 FRCV y mujeres mayores de 60 con al menos 2 FRCV en 22 países	Rosuvastatina 10 mg, candesartán 16 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg (diseño factorial 2x2)	Eventos CV, función neurocognitiva, función renal	Fecha estimada de finalización: marzo de 2016
<i>Prevención secundaria</i>				
FOCUS Trial in Secondary Prevention ¹⁹ (fase 1, n = 2.000; fase 2, n = 800)	Supervivientes a un IAM en España, Italia, Brasil, Argentina y Paraguay	AAS 100 mg, simvastatina 40 mg, ramipril 2,5, 5, 10 mg	Adherencia, viabilidad, efecto en FRCV; seguridad y tolerabilidad	Completado
Use of a Multidrug Pill In Reducing CV Events (UMPIRE) ¹⁴ (n = 2.000)	ECV establecida o prevención primaria en sujetos de alto riesgo (riesgo de ECV a los 5 años > 15%) en India, Países Bajos y Reino Unido	AAS 75 mg, atenolol 50 mg, simvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg (Red Heart Pill 1) o AAS 75 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg, simvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg (Red Heart Pill 2)	Adherencia, efecto en FRCV, seguridad, tolerabilidad y eventos CV (objetivo secundario)	Completado
Patel ¹⁵ (n = 623)	ECV o prevención primaria en sujetos de alto riesgo (> 15% a los 5 años) en Australia	AAS 75 mg, simvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg y atenolol 50 mg o hidroclorotiazida 12,5 mg	Adherencia a la medicación, presión sistólica y colesterol total	Completado
SECURE Trial ²⁸ (n = 3.200)	Población de más de 65 años con ECV (tras IAM)	AAS 100 mg, ramipril 2,5, 5 o 10 mg, atorvastatina 40 mg	Objetivo primario compuesto por muerte CV, IAM no mortal, ictus isquémico y revascularización urgente	En marcha. Fecha estimada de finalización: abril de 2020

AAS: ácido acetilsalicílico; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CV: cardiovascular; ECV: enfermedad cardiovascular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio.

DESARROLLO CIENTÍFICO

Teniendo en cuenta que las primeras propuestas de un policomprimido para prevención cardiovascular son de poco más de una década, los últimos años se ha generado gran cantidad de datos que avalan el uso de esta estrategia. Los estudios llevados a cabo hasta el momento se han centrado en seguridad, adherencia y coste-efectividad (tabla 1).

El policomprimido cardiovascular aumenta la adherencia terapéutica

Recientemente se han completado y publicado los resultados de cuatro estudios diseñados para medir el impacto de un policomprimido

cardiovascular en la adherencia terapéutica. Si bien los diferentes estudios han incluido poblaciones, periodos de seguimiento y mediciones de adherencia diversos, todos ellos concuerdan en demostrar el gran impacto de dicha estrategia en la adherencia terapéutica. Tres de estos estudios se han llevado a cabo en prevención primaria o poblaciones mixtas¹⁴⁻¹⁶ y han encontrado, en conjunto, una probabilidad de adherencia entre los pacientes aleatorizados al brazo de policomprimido un 56% mayor que en el grupo control.

Cabe destacar los resultados del estudio FOCUS¹⁹, dado que incluyó una población homogénea de pacientes tras infarto agudo de miocardio (IAM). El estudio FOCUS se llevó a cabo en cinco países (España, Italia, Argentina, Brasil y Paraguay) con el objetivo de estudiar los factores que impiden una correcta adherencia al tratamiento cardiovascular en prevención secundaria, así como investigar el efecto de un

policomprimido en la adherencia y el control de los factores de riesgo. El estudio FOCUS fase 1 incluyó a 2.118 pacientes, y su objetivo era 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 de fase 2 con el fin de probar el efecto de un policomprimido (compuesto por AAS 100 mg, simvastatina 40 mg y ramipril 2,5, 5 o 10 mg) comparado con los tres 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 directo de píldoras.

En la fase 1, la adherencia al tratamiento cardiovascular por el método de Morisky-Green fue del 45,5%. En un análisis de regresión multivariable, el riesgo de no seguir el tratamiento se asoció con edades menores de 50 años, depresión (cualquier grado; a mayor grado de depresión, peor adherencia), seguir un tratamiento complejo, niveles bajos de apoyo social y coberturas de seguro menores, con resultados concordantes 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 tres fármacos por separado: el 50,8 frente al 41% (población por intención de tratar, $p = 0,019$) y el 65,7 frente al 55,7% (por protocolo, $p = 0,012$) con el objetivo primario de atender la última visita y considerarlos adherentes mediante la combinación de Morisky-Green y recuento de comprimidos. Los niveles de adherencia también fueron significativamente mayores en el grupo de policomprimido cuando se usó el método de Morisky-Green solo (el 68 frente al 59%; $p = 0,049$).

El estudio no encontró diferencias significativas en los objetivos secundarios en cifras de presión arterial sistólica (129,6 frente a 128,6 mmHg), media de cLDL (89,9 frente a 91,7 mg/dl), efectos adversos serios (23 [6,6%] frente a 21 [6%]) o muerte (1 [0,2%] en cada grupo).

Se ha demostrado que el uso del policomprimido tiene buena seguridad y tolerabilidad a corto plazo y que la reducción de factores de riesgo a corto plazo es aproximadamente la que se esperaba de los efectos agregados de los agentes individuales.

En conclusión, en prevención secundaria, respecto a los tres fármacos por separado, el tratamiento con un policomprimido aumenta significativamente la adherencia terapéutica, lo que pone de relevancia la utilidad de esa estrategia.

El policomprimido cardiovascular es una estrategia coste-efectiva

Parte de la carga del coste asociado a la ECV recae en la falta de eficacia terapéutica derivada de la falta de adherencia. De hecho, los costes directos e indirectos derivados de esa falta de adherencia en Estados Unidos se han calculado entre 100.000 millones y 289.000 millones de dólares anuales^{20,21}. Este es uno de los motivos que ha impulsado a la industria, las aseguradoras y las agencias reguladoras y gubernamentales a buscar fórmulas que promuevan la adherencia de manera eficaz y coste-efectiva.

La relación coste-efectividad del policomprimido se ha estudiado en múltiples entornos socioeconómicos. Gaziano et al²² realizaron un estudio farmacoeconómico para evaluar diferentes regímenes de policomprimidos para prevención tanto primaria como secundaria en países de rentas bajas y medias. El incremento en coste-efectividad en prevención secundaria fue de entre 306 y 388 dólares por cada año de vida ajustado por calidad (QALY) ganado, lo que demuestra que el policomprimido es una estrategia coste-efectiva para pacientes en prevención cardiovascular secundaria, incluso en países de rentas más bajas.

Más recientemente se han publicado los resultados de un interesante modelo de Markof alimentado con datos de ensayos clínicos

para analizar el papel de un policomprimido cardiovascular en prevención secundaria en el Reino Unido²³. Dicho modelo comparó el uso de un policomprimido compuesto por AAS 100 mg, atorvastatina 20 mg y ramipril 2,5, 5, o 10 mg con monoterapia. El objetivo primario era la prevención de eventos cardiovasculares por cada 1.000 pacientes y los objetivos secundarios incluyeron coste por año de vida y QALY ganados. El modelo estimó que por cada 10% de incremento en los niveles de adherencia, se puede prevenir el 6,7% de los eventos cardiovasculares mortales y no mortales. Utilizando un aumento de un 20% en la adherencia derivado del policomprimido, se calculó que el uso de un policomprimido podría prevenir 47 de 323 (15%) eventos cardiovasculares mortales y no mortales por cada 1.000 pacientes, comparado con el tratamiento estándar en monoterapia, con una razón incremental de coste-efectividad de 8.200 libras esterlinas por QALY. Basándonos en estos y otros resultados, el uso de un policomprimido cardiovascular en prevención secundaria podría ser una estrategia con alta razón de coste-efectividad para prevenir eventos cardiovasculares.

Impacto de un policomprimido cardiovascular en eventos cardiovasculares

Ha pasado poco más de una década desde que se propuso el concepto del policomprimido cardiovascular hasta que se ha logrado desarrollar el fármaco y aportar suficiente evidencia científica para conseguir su aprobación por las agencias reguladoras. Los ensayos clínicos aleatorizados prospectivos llevados a cabo hasta el momento carecían de poder estadístico para medir el impacto del tratamiento con un policomprimido en los eventos cardiovasculares. Recientemente, el programa de investigación e innovación H2020 de la Comunidad Europea ha financiado en su totalidad el estudio SECURE (*Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly*), cuyo objetivo primario es medir el efecto de tratar a una población post-IAM de más de 65 años con un policomprimido o tratamiento estándar en eventos cardiovasculares duros (mortalidad cardiovascular, recurrencia de IAM, ictus isquémico o revascularización urgente). El estudio está coordinado por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) y cuenta con los Dres. Fuster y Castellano como investigadores principales. El estudio SECURE incluirá a más de 3.200 pacientes en siete países europeos (España, Italia, Alemania, Francia, República Checa, Hungría y Polonia) y los seguirá un mínimo de 2 años y un máximo de 4. Está programado que la inclusión de pacientes empiece en el primer trimestre de 2016 y los datos estarán disponibles en mayo de 2020. Sin duda los datos del estudio SECURE serán importantes a la hora de adoptar la mencionada estrategia de tratamiento en prevención secundaria de forma global.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

La dimensión global de las ECV requiere que la comunidad científica proponga estrategias eficaces que se pueda implementar de manera generalizada²⁴. La sencillez conceptual que representa el policomprimido (en contraposición a la complejidad técnica que ha supuesto su desarrollo) responde a la necesidad de simplificar el tratamiento para buscar el equilibrio perfecto entre accesibilidad, adherencia y viabilidad desde el punto de vista de coste-efectividad. El policomprimido cardiovascular Fuster-CNIC-Ferrer es una de las respuestas a la necesidad de tratamiento global frente al avance de las ECV y nace fruto de la colaboración público-privada entre el CNIC y Ferrer. Esta innovación terapéutica es la primera en su clase que recibe la aprobación de las agencias reguladoras de 15 países europeos: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, España, Finlandia, Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Polonia, Portugal, República Checa, Rumanía y Suecia. Además ha sido aprobada en Chile. Actualmente se comercializa en España, Portugal, Rumanía y Alemania bajo los nombres de Trinomia® y Sincronium®.

CONFLICTO DE INTERESES

V. Fuster y J.M. Castellano participan como investigadores principales en ensayos clínicos que evalúan la utilidad de la *polypill* en disminuir los eventos cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2012. Geneva: WHO; 2012. Disponible en: www.who.in
- World Health Organization. World health statistics 2014. Geneva: WHO; 2014. Disponible en: www.who.in
- Mendis S, Armstrong T, Bettcher D, Branca F, Lauer J, Mace C, et al. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva: WHO; 2015.
- Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. *Glob Heart*. 2013;8:263-71.
- Sanz G, Fuster V. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:101-10.
- Heidenreich PA, Trogon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933-44.
- Sanz G, Castellano JM, Fuster V. Policomprimido: ¿quimera o realidad? *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:689-92.
- Castellano JM, Peñalvo JL, Bansilal S, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular en tres etapas de la vida: nunca es demasiado pronto, nunca demasiado tarde. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:731-7.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
- Lonn E, Bosch J, Teo KK, Pais P, Xavier D, Yusuf S. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation*. 2010;122:2078-88.
- Yusuf S, Pais P, Sigamani A, Xavier D, Afzal R, Gao P, et al. Comparison of risk factor reduction and tolerability of a full-dose polypill (with potassium) versus low-dose polypill (Polycap) in individuals at high risk of cardiovascular diseases. The Second Indian Polycap Study (TIPS-2) Investigators. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012;5:463-71.
- Soliman EZ, Mendis S, Dissanayake WP, Somasundaram NP, Gunaratne PS, Jayasingne IK, et al. A Polypill for primary prevention of cardiovascular disease: a feasibility study of the World Health Organization. *Trials*. 2011;12:3.
- Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al; Indian Polycap Study (TIPS). Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1341-51.
- Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, 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*. 2013;310:918-29.
- Patel A, Cass A, Peiris D, Usherwood T, Brown A, Jan S, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:920-30. doi: 10.1177/2047487314530382
- Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2014;348:g3318. doi: 10.1136/bmj.g3318
- Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:613-21.
- Guglietta A, Guerrero M. Issues to consider in the pharmaceutical development of a cardiovascular polypill. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:112-9.
- Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.
- Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60:657-65.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487-97.
- Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. *Lancet*. 2006;368:679-86.
- Becerra V, Gracia A, Desai K, Abogunrin S, Brand S, Chapman R, 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. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007111
- Castellano JM, Narula J, Castillo J, Fuster V. Promoción de la salud cardiovascular global: estrategias, retos y oportunidades. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:724-30.
- Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, Gharravi M, Aslani A, Nateghi A, et al. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy (polypill) on cardiovascular risk factors. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1220-7.
- TIPS 3 Trial. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01646437
- Lonn E, Bosch J, Pogue J, Avezum A, Chazova I, Dans A, et al. Novel approaches in primary cardiovascular disease prevention: The HOPE-3 trial rationale, design and participants' baseline characteristics. *Can J Cardiol*. 2015 [Epub ahead of print]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjca.2015.07.001>
- Secondary prEvention of CardiovascUlar disease in the Elderly (SECURE) trial. Project reference: 633765. Disponible en: http://cordis.europa.eu/project/rcn/193253_en.html