

Problemas relevantes en cardiología 2010

Compuestos de dosis fija en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica

Valentín Fuster^{a,b,*} y Ginés Sanz^b^aMount Sinai Medical Center, Nueva York, Estados Unidos^bCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), Madrid, España

Palabras clave:

Cardiopatía isquémica

Polipastilla

Prevención secundaria

Keywords:

Ischemic heart disease

Polypill

Secondary prevention

RESUMEN

La cardiopatía isquémica y los accidentes cerebrovasculares constituyen la primera causa de muerte en el mundo. Los pacientes con varios factores de riesgo o con historia clínica de cardiopatía isquémica tienen un riesgo elevado de recurrencia de nuevos episodios coronarios. Existen datos que demuestran la eficacia de los programas de prevención cardiovascular primaria cuando se aplican a la población general. Sin embargo, las estrategias terapéuticas dirigidas a controlar simultáneamente diversos factores de riesgo en pacientes que no tienen una enfermedad cardiovascular declarada son costosas y difíciles de llevar a la práctica. Por el contrario, el tratamiento farmacológico combinado es una práctica habitual en la prevención cardiovascular secundaria y sus beneficios en la morbimortalidad están ampliamente documentados. A pesar de ello, el impacto real de esta estrategia es menor de lo que cabría esperar, en parte debido a la pobre adherencia al régimen terapéutico y el elevado coste del tratamiento en países con rentas medias y bajas. La complejidad de la pauta terapéutica en pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio se correlaciona inversamente con su cumplimiento y es, en la mayoría de los casos, causa del abandono de la medicación. Por otra parte, la gran mayoría de los episodios cardiovasculares que ocurren en el mundo tienen lugar en países en desarrollo, con recursos sociosanitarios limitados y escaso acceso al tratamiento. El desarrollo de combinaciones farmacológicas de dosis fijas (*polipastillas*) dirigidas al tratamiento de los pacientes con infarto de miocardio puede ayudar a superar estas limitaciones y mejorar la adherencia y facilitar la distribución y el acceso a la medicación en países en desarrollo. Hemos iniciado un gran estudio clínico en cinco países para investigar los beneficios del tratamiento con *polipastilla* (aspirina, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina y estatina) en la recurrencia de la cardiopatía isquémica. Los resultados de este estudio pueden establecer las bases de un nuevo enfoque terapéutico no sólo para el manejo de la enfermedad cardiovascular, sino también para la diabetes y los accidentes cerebrovasculares.

Fixed-Dose Compounds and the Secondary Prevention of Ischemic Heart Disease

ABSTRACT

Worldwide, the leading causes of death are ischemic heart disease and stroke. Moreover, patients with several risk factors or a history of ischemic heart disease are at a high risk of coronary event recurrence. There is evidence that primary cardiovascular disease prevention programs are effective when applied to the general population. However, therapeutic strategies designed to control several risk factors simultaneously in patients without evidence of cardiovascular disease are expensive and difficult to implement. In contrast, combination drug therapy is commonly used for secondary cardiovascular prevention and its beneficial effects on morbidity and mortality have been clearly demonstrated. Nevertheless, the actual impact of this approach is less than might be expected, partly because of poor adherence to drug regimens and the high cost of treatment in low- and middle-income countries. In patients who have had an acute myocardial infarction, the complexity of the regimen is inversely correlated with compliance and is, in most cases, the reason for treatment discontinuation. Moreover, globally the vast majority of cardiovascular events take place in developing countries with limited health resources where access to treatment is poor. The development of fixed-dose combinations of drugs (i.e. polypills) designed for the treatment of myocardial infarction patients could help overcome these limitations, improve compliance and facilitate the distribution of and access to treatment in developing countries. We have begun a large clinical trial in five countries to investigate the beneficial effects of treatment using a polypill (i.e. aspirin, an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a statin) on ischemic heart disease recurrence. The results of this study could provide the basis for a new therapeutic approach to the management of not only cardiovascular disease but also diabetes and stroke.

* Autor para correspondencia: Mount Sinai Medical Center, 1 Gustave L. Levy Place, Box 1030, New York, NY 10029-6574, Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN

Estamos asistiendo al inicio de una nueva era terapéutica que ofrece grandes expectativas de desarrollo en los próximos años. El concepto del tratamiento de los pacientes con síndrome coronario agudo puede cambiar radicalmente ante la posibilidad de utilizar un único compuesto de dosis fija capaz de dirigirse a diferentes dianas celulares simultáneamente. Este nuevo enfoque, que podríamos traducir como el tratamiento con píldora múltiple o *polipastilla* (del término en inglés *polypill*), no significa abordar la hipertensión arterial con una pastilla que contenga un vasodilatador y un diurético, por ejemplo, sino que se refiere al manejo terapéutico de un síndrome complejo atacando simultáneamente diversos procesos metabólicos. Un ejemplo de ello es el tratamiento del infarto agudo de miocardio utilizando aspirina, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y estatinas. Este concepto terapéutico tiene su origen en estudios llevados a cabo en la última década, en los que se ha demostrado la eficacia del control de ciertos factores de riesgo en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular cuando las medidas de control se aplican a grandes poblaciones¹.

El uso de un tratamiento combinado de dosis fija en forma de *polipastilla* fue propuesto por primera vez por Yusuf², Wald y Law³ a principios de la década de 2000. Según estos autores, el abordaje simultáneo de varios factores de riesgo cardiovascular (control de la concentración de lipoproteínas de baja densidad [LDL], presión arterial, homocisteína sérica y función plaquetaria, independientemente de cuáles fueran los valores basales en los sujetos de estudio) en toda la población de más de 55 años de edad es capaz de reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular en más de un 80%. Los detractores de la *polipastilla* mantienen que se ha sobrevalorado el cálculo de la reducción de riesgo y que las previsiones son excesivamente optimistas. Tal vez, el tratamiento indiscriminado de toda la población es poco realista, económicamente insostenible y de difícil traslación a la práctica. Sin embargo, en el contexto de la prevención secundaria, en el que es imprescindible la administración de un tratamiento farmacológico múltiple que incluya aspirina, IECA, estatinas y bloqueadores beta, el abordaje terapéutico múltiple está plenamente justificado. En este sentido, estudios previos han descrito que la combinación de aspirina, IECA y estatinas para la prevención secundaria de pacientes coronarios tiene un efecto significativamente superior en la reducción de la mortalidad de cualquier causa que la administración individual de cada uno de estos fármacos^{4,5}. Los resultados de estos estudios aportan las primeras demostraciones sólidas basadas en ensayos a gran escala sobre la superioridad de los regímenes terapéuticos combinados en pacientes con cardiopatía isquémica y tienen el interés de que también han incluido a sujetos de edad avanzada, mujeres y enfermos con

múltiples comorbilidades que habían sido excluidos de los estudios clínicos previos (fig. 1). Por lo tanto, en la población de pacientes con alto riesgo hay una necesidad clínica demostrada de llevar a cabo el tratamiento médico combinado.

Además del incuestionable beneficio terapéutico, la posibilidad de administrar un compuesto de dosis fija puede tener ventajas adicionales. Una de estas ventajas es la posibilidad de conseguir mayores tasas de adherencia al tratamiento en pacientes que tienen que tomar varios fármacos al día, ya que el cumplimiento de la pauta terapéutica es inadecuado cuando se sigue el protocolo convencional. El problema de la insuficiente adherencia a las recomendaciones es aplicable a toda la población para cualquier intervención que se considere sobre el estilo de vida o medicación. Vivimos en una sociedad en la que el cumplimiento de las recomendaciones médicas encaminadas a mejorar nuestra salud es muy escaso. Un porcentaje elevado de los pacientes no hace nada para reducir su sobrepeso, corregir su grado de ansiedad o mejorar sus hábitos de vida. En el caso de los tratamientos farmacológicos, las tendencias son similares. En conjunto, podemos considerar que, en el mejor de los escenarios, la tasa de adherencia a un tratamiento farmacológico determinado difícilmente sobrepasa el 70%. La eficacia de las combinaciones terapéuticas de dosis fija para mejorar la adherencia se ha probado con éxito en algunas afecciones, como la tuberculosis o el sida. En un metaanálisis reciente que ha incluido datos de cuatro estudios independientes y ha analizado la tasa de adherencia al tratamiento en el control de la hipertensión, se ha demostrado que el uso de *polipastilla* reduce el abandono de la medicación en un 24% comparado con la pauta farmacológica convencional⁶.

Si tenemos en cuenta los resultados de las encuestas EUROASPIRE I, II y III, que engloban un total de 12 años de seguimiento (desde 1995 hasta 2007), observamos que las tendencias en el control de diversos factores de riesgo (tabaquismo, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes) no han seguido una progresión satisfactoria (fig. 2), y sólo se ha obtenido una tendencia positiva en el control de la hipercolesterolemia^{7,8}. En el caso concreto de los resultados de EUROASPIRE III, en el que se ha realizado un seguimiento de la medicación después del alta hospitalaria en 22 países europeos, que incluye 78 centros y 13.935 pacientes⁹, los datos indican que el cumplimiento del tratamiento farmacológico cae rápidamente pocas semanas después del alta. Así, por ejemplo, la adherencia al tratamiento con IECA se redujo desde un 70% en el momento del alta hospitalaria hasta un 40% a los 5 años de seguimiento. Por lo tanto, las evidencias disponibles indican que en una proporción importante de pacientes coronarios no se llegan a realizar los cambios recomendados en los hábitos de vida ni se alcanzan los objetivos terapéuticos adecuados para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Sigue habiendo gran variabilidad en la prevalencia de los factores de riesgo y en el

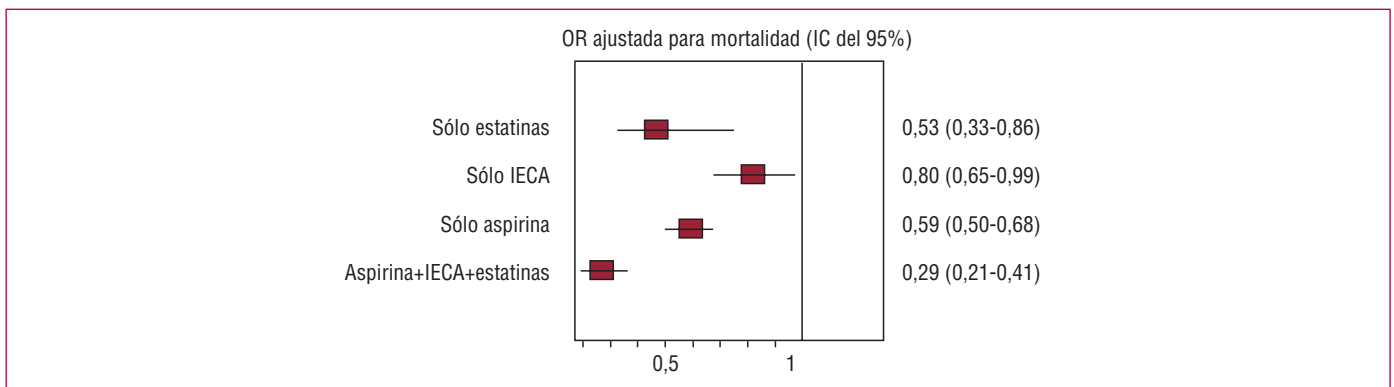


Figura 1. Efecto de la combinación de estatina, aspirina e inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina en la mortalidad de cualquier causa en pacientes en alto riesgo con enfermedad cardiovascular previa (13.029 pacientes con un primer diagnóstico de cardiopatía isquémica en 23 distritos del Reino Unido; mortalidad, 52/1.000 personas año). Los datos demuestran que la combinación terapéutica tiene un efecto superior en la supervivencia respecto a la administración de cada uno de los fármacos por separado. Gráfica modificada a partir de Hippisley-Cox et al⁴ y Dagenais et al⁵. IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; OR: *odds ratio*.

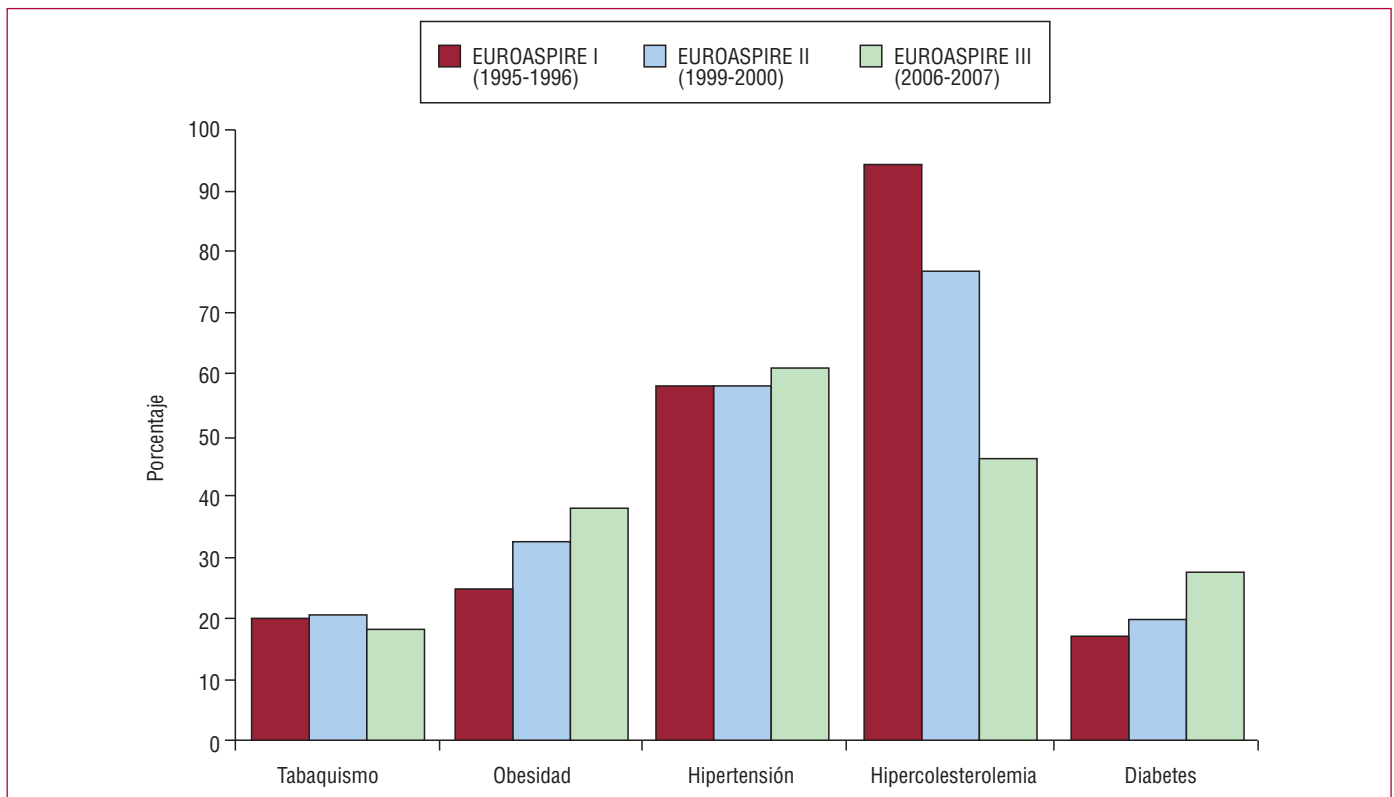


Figura 2. Tendencias en el control de cinco factores de riesgo (tabaquismo, obesidad, hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes mellitus) en pacientes con cardiopatía isquémica a lo largo de 12 años de seguimiento, según resultados de las encuestas EUROASPIRE (I, II y III). Únicamente la hipercolesterolemia ha seguido un patrón de reducción en este periodo, mientras que el control del resto de los factores de riesgo se ha mantenido igual o ha empeorado. Gráfica modificada a partir de Sanz et al⁷ y Kotseva et al⁸.

uso de tratamientos cardioprotectores en los pacientes con cardiopatía isquémica dependiendo de los países de procedencia y, por lo tanto, es necesario aumentar los estándares de prevención secundaria para reducir el riesgo de recurrencias. El escaso cumplimiento del tratamiento médico está relacionado con factores sociodemográficos, psicológicos, económicos y clínicos. Los pacientes de edad avanzada, los que tienen problemas psiquiátricos o quienes deben seguir un régimen terapéutico complejo son los que presentan las menores tasas de adherencia y estos datos, a su vez, se correlacionan con el número de pastillas que deben tomarse cada día.

COSTE Y ASEQUIBILIDAD DE LA PREVENCIÓN SECUNDARIA EN LOS PAÍSES DE RENTAS MEDIA Y BAJA

Otra de las ventajas del uso de la *polipastilla* es la reducción notable de los costes asociados al tratamiento. Actualmente, el coste de administrar un tratamiento combinado consistente en aspirina, IECA y estatina a un paciente con cardiopatía isquémica es de 2 dólares por día en Estados Unidos, un precio excesivamente elevado para los países en vías de desarrollo. Este problema incide negativamente en la adherencia al tratamiento. Si las tasas de incumplimiento de la pauta terapéutica son elevadas en los países desarrollados, el problema se agrava considerablemente cuando se trata de países en vías de desarrollo, donde los costes de la medicación se convierten en una limitación añadida. En los países de renta media-baja, el tratamiento con aspirina, bloqueadores beta, IECA y estatinas está por debajo del 25%¹⁰. Los costes sanitarios se convierten en una carga desproporcionadamente elevada en relación con los ingresos medios de la población, y el tratamiento médico del infarto agudo de miocardio es, en algunos casos, inasequible. Los salarios medios de la población son tan bajos que en un país como Malawi, por ejemplo, una persona tiene que trabajar 18 días para cubrir los costes de 1 mes de tratamiento

del infarto agudo de miocardio (fig. 3). Algunos estudios ofrecen datos esperanzadores, pues demuestran que la combinación de varios principios activos en una única pastilla, como por ejemplo un vasodilatador y un diurético para el tratamiento de la hipertensión arterial, reduce el coste medio total del tratamiento por paciente, además de incrementar sensiblemente la adherencia respecto a la toma de 2 pastillas por separado (fig. 4)¹¹.

Para entender la magnitud del problema asociado a los costes de tratamiento, hay que considerar los datos económicos relacionados con la prevención cardiovascular en el mundo. En la población mundial total hay más de 275 millones de personas que presentan un riesgo cardiovascular elevado (del 25% a los 10 años), y la mitad de ellos probablemente ya tienen una enfermedad cardiovascular establecida. En Europa y Estados Unidos se calcula que hay unos 80 millones de personas en riesgo, mientras que en el resto de los países hay alrededor de 200 millones. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, cuatro quintas partes de todos los episodios cardiovasculares del mundo ocurren en los países en vías de desarrollo. No obstante, la inversión económica para hacer frente a este grave problema sanitario no guarda relación con su magnitud. Mientras que Europa y Estados Unidos destinan 90.000 millones de dólares para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular, en el conjunto de los demás países ni siquiera se alcanzan los 10.000 millones de dólares. Si no tenemos presentes estas cifras y no hacemos un esfuerzo para corregir esta situación, estamos incurriendo en una grave irresponsabilidad.

Según las predicciones de mortalidad por enfermedad cardiovascular durante el periodo que abarca de 2000 a 2030, el porcentaje de personas que van a morir en franjas de edad más precoces aumenta de forma alarmante en los países con rentas bajas¹². En Sudáfrica, el 41% de la población va a morir de enfermedad cardiovascular antes de llegar a la edad de jubilación, frente al 12% en Estados

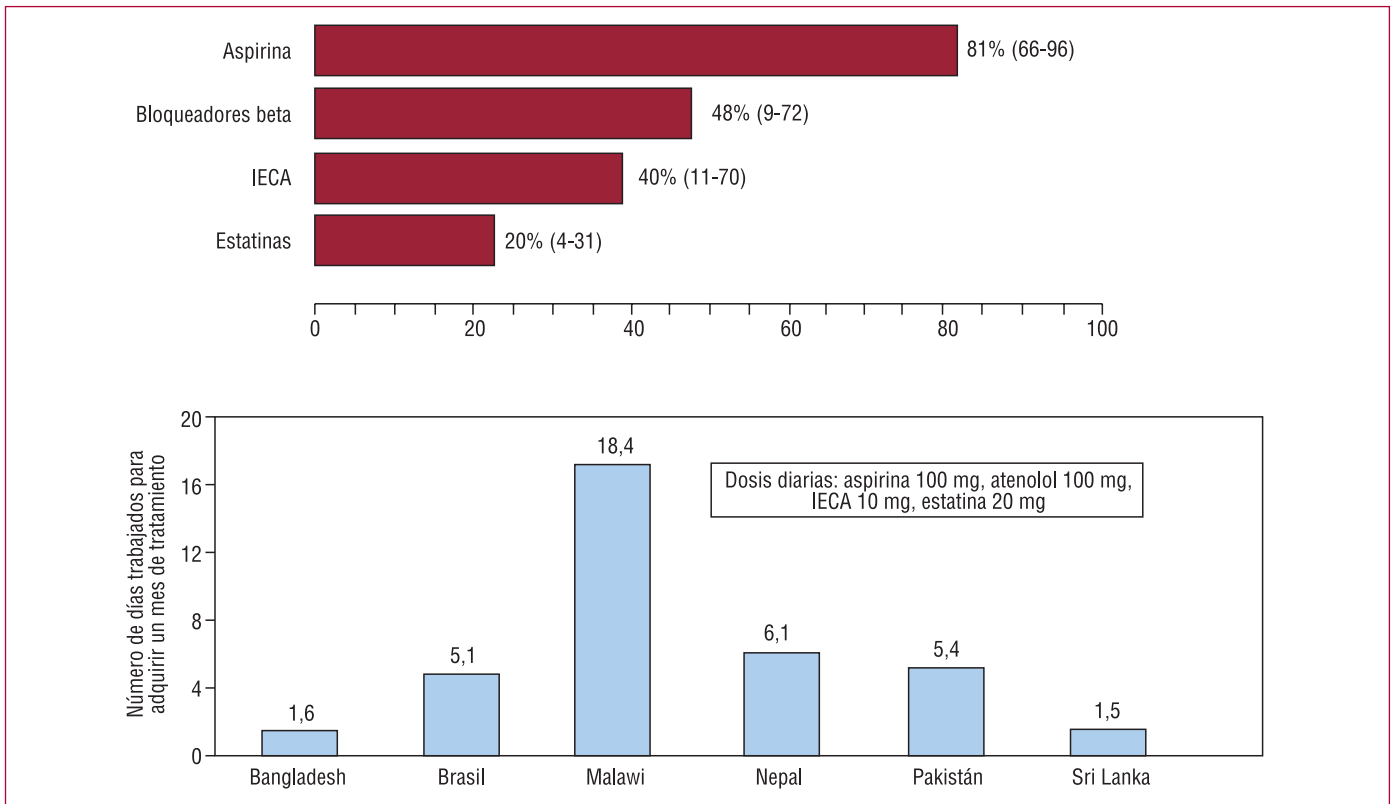


Figura 3. Prescripción médica inadecuada y baja asequibilidad de los distintos tipos de medicación en países de renta baja y media. En la parte inferior de la figura se muestra el número de días que debe trabajar una persona para poder costearse un mes de tratamiento en el caso del infarto agudo de miocardio. Tanto la inadecuada prescripción médica como la dificultad para acceder a la medicación se encuentran en la base de la baja adherencia al tratamiento farmacológico en los países en vías de desarrollo. Gráfica modificada a partir de Mendis et al¹⁰. IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina.

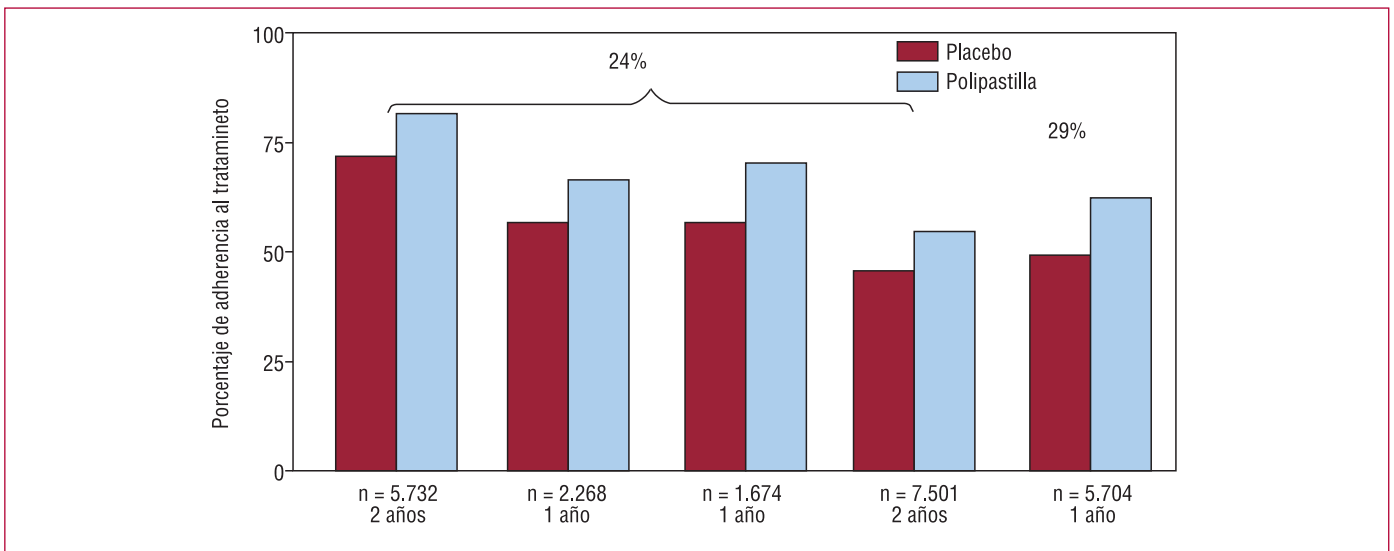


Figura 4. Diversos estudios clínicos independientes confirman que el uso de una polipastilla con dos componentes (vasodilatador + diurético) mejora notablemente las tasas de adherencia al tratamiento farmacológico en pacientes con hipertensión arterial. Datos procedentes de metaanálisis; Bangalore et al⁶ y Dickson et al¹¹.

Unidos. En los próximos 20 años la enfermedad cardiovascular va a adquirir dimensiones epidémicas, con tasas de mortalidad extraordinariamente elevadas entre personas relativamente jóvenes en los países pobres (fig. 5). Incluso en los países desarrollados en los que la mortalidad cardiovascular está disminuyendo, como Estados Unidos, la carga económica asociada sigue una curva creciente, ya que está aumentando el número de personas que viven crónicamente con una

enfermedad cardiovascular, como se refleja en el número de altas hospitalarias¹³.

Desafortunadamente, a pesar de estos datos, la mayor parte de los programas de prevención secundaria han dado escasos resultados. Es necesario llevar a cabo trabajos de investigación con el fin de desarrollar enfoques terapéuticos novedosos capaces de hacer frente a esta epidemia cardiovascular.

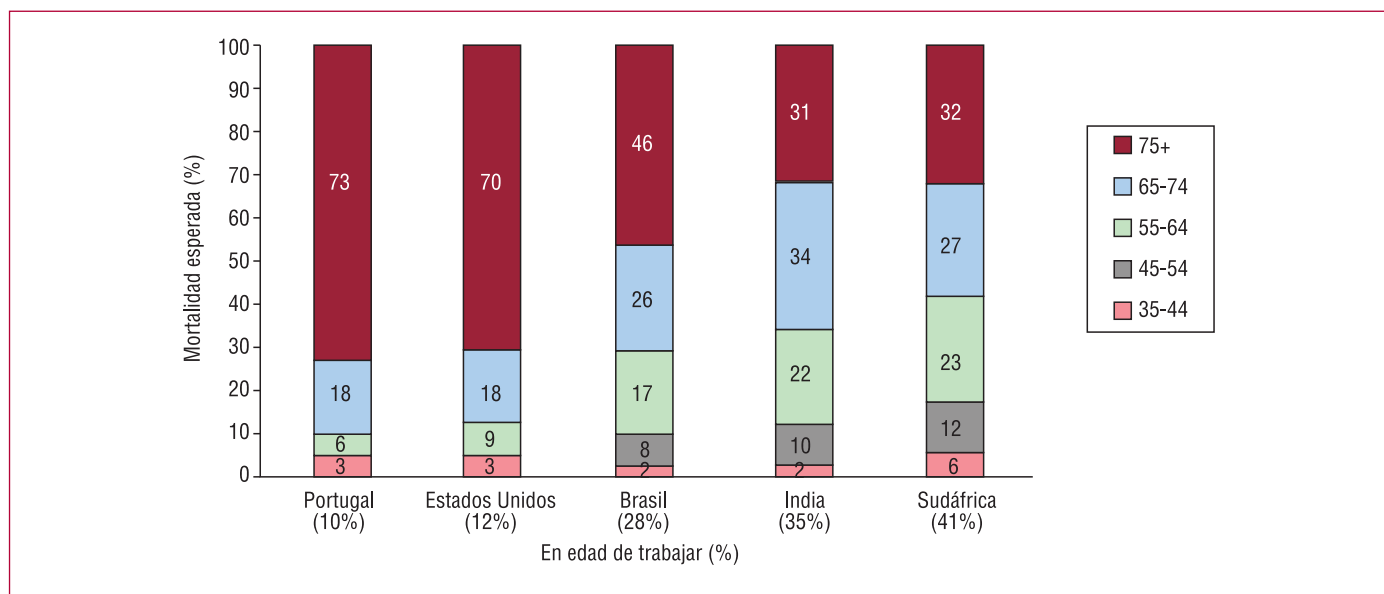


Figura 5. Cálculo del porcentaje de personas que van a morir por enfermedad cardiovascular entre los años 2000 y 2030 en las distintas franjas de edad y en países con rentas diferentes. Según estas previsiones, se espera un aumento alarmante de la mortalidad cardiovascular entre personas jóvenes en edad de trabajar en los países en vías de desarrollo. Datos modificados a partir de Fuster et al¹².

COMPUESTO DE DOSIS FIJA EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR: DIFICULTADES DE DESARROLLO Y ESTUDIOS CLÍNICOS

Los datos disponibles indican que las píldoras de múltiples compuestos que se usan en unidades individuales mejoran significativamente la adherencia al tratamiento, reducen los costes de producción y distribución y mejoran la asequibilidad del tratamiento en los países de rentas medias y bajas. Las recomendaciones internacionales vigentes apuntan a la necesidad de establecer un calendario de investigación para producir y probar los compuestos de dosis fija en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio y los accidentes cerebrovasculares, con el fin de mejorar el cumplimiento y reducir las tasas de morbilidad. Según el panel de expertos de la Federación Mundial del Corazón, el concepto de *polipastilla* ofrece suficientes expectativas como para justificar un trabajo científico de investigación sobre sus potenciales aplicaciones en la salud pública. Todas estas recomendaciones se plantearon hace algunos años y, no obstante, la *polipastilla* para la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares sigue sin desarrollarse. Las razones de esta discrepancia hay que buscarlas en las dificultades que presenta la formulación farmacológica de este tipo de compuestos.

El desarrollo de una *polipastilla* cardiovascular representa un reto desde el punto de vista farmacéutico. En primer lugar, a medida que aumenta el número de componentes de una pastilla, se reduce su uso clínico y los intereses económicos del mercado para producirla. La industria farmacéutica prefiere desarrollar píldoras de un solo uso, con mayores posibilidades comerciales. Por otra parte, aunque incrementar el número de principios activos en una pastilla mejora notablemente su patentabilidad, los problemas en su formulación también aumentan de forma importante (fig. 6). Existe una relación lineal entre el número de componentes de una pastilla y las dificultades técnicas de su formulación. Desde el punto de vista galénico, es muy difícil introducir diversos compuestos farmacológicos y mezclarlos químicamente de forma estable¹⁴. La asociación de diferentes fármacos en un único compuesto de dosis fija puede tener un efecto directo en las propiedades fisicoquímicas de cada uno de los compuestos¹⁴. Además, cuantos más componentes tenga una pastilla, más pacientes pueden quedar excluidos del tratamiento, fundamentalmente por el aumento de efectos adversos. Por lo tanto, a la hora de desarrollar una

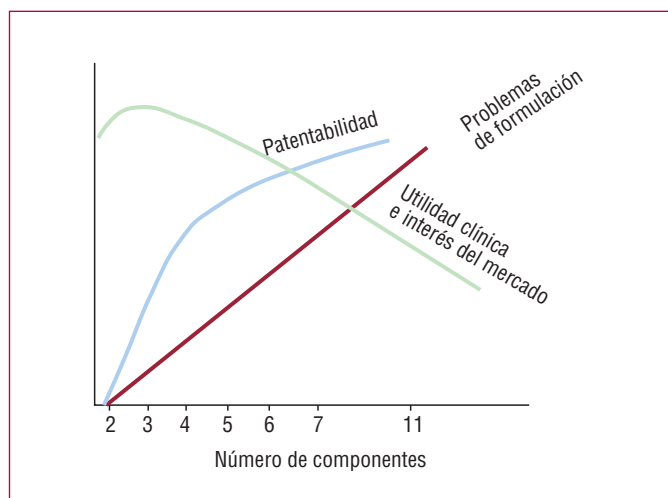


Figura 6. En el desarrollo farmacológico de las pastillas que contienen varios principios activos, entran en juego diversas variables que determinan el interés comercial para la industria farmacéutica. A medida que aumenta el número de componentes de la combinación farmacológica, aumenta su patentabilidad, pero se disparan las dificultades galénicas de su formulación. Además, a partir de un número determinado de componentes, el uso clínico de la *polipastilla* decae (se incrementa el número de rechazos y efectos adversos en los pacientes) y, por lo tanto, también disminuye el interés del mercado por su desarrollo y comercialización. Gráfica modificada a partir de Guglietta et al¹⁴.

píldora con múltiples principios activos, se debe sopesar cuidadosamente las dificultades galénicas de su formulación, por una parte, y su utilidad terapéutica, por otra. En el caso de los pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio, se debe considerar la inclusión de los fármacos que se utilizan habitualmente en la práctica clínica: aspirina, estatinas, IECA y bloqueadores beta.

Muchos estudios clínicos actualmente en marcha investigan los efectos de la *polipastilla* en la prevención cardiovascular primaria. No cabe duda de que esta estrategia terapéutica puede tener un impacto positivo en la salud de la población general, pero su implementación en la vida real, especialmente en países con graves carencias sociosanitarias, parece poco probable. Es difícil justificar la necesidad clínica

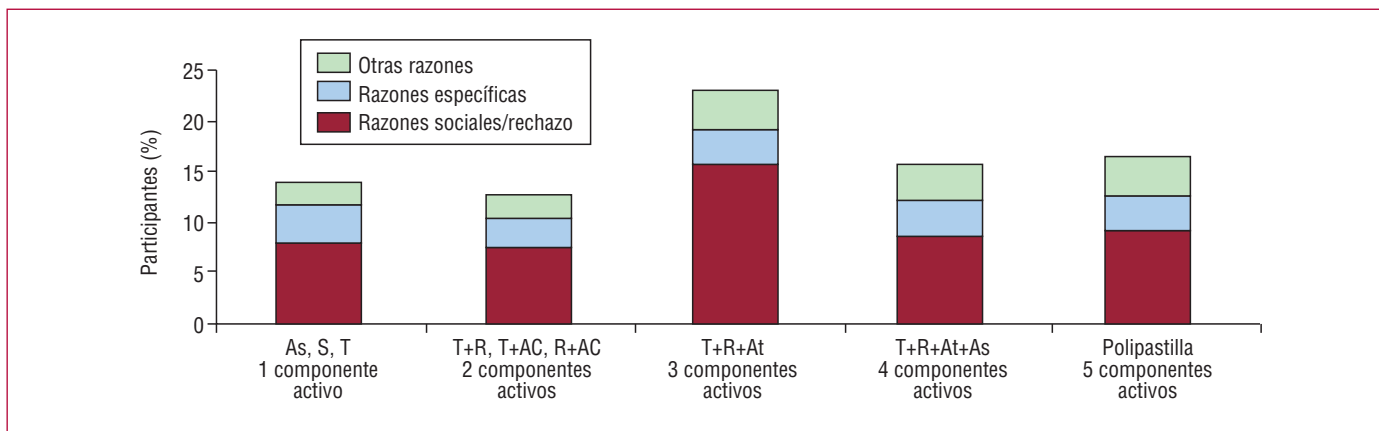


Figura 7. Porcentaje de pacientes que abandonaron la medicación de estudio por diversas razones, dependiendo del número de componentes activos del tratamiento, según resultados del estudio TIPS, que ha investigado el efecto de diversas formulaciones de *polipastilla* en la prevención cardiovascular primaria (sujetos de mediana edad sin enfermedad cardiovascular). Gráfica modificada a partir de Yusuf et al¹⁵.

de la administración sistemática de un antihipertensivo a personas normotensas. De entre todos los estudios sobre prevención primaria y *polipastilla*, merece una mención especial el estudio TIPS, llevado a cabo en India. Se trata de un estudio con diseño a doble ciego que ha incluido 50 centros diferentes y a 2.053 sujetos sin enfermedad cardiovascular (edad entre 45 y 80 años) que presentaban un factor de riesgo. Los pacientes fueron asignados a recibir una *polipastilla* diaria que contenía cinco principios activos (12,5 mg de tiacida, 50 mg de atenolol, 5 mg de ramipril, 20 mg de simvastatina y 100 mg de aspirina) o a ocho grupos, cada uno de ellos con 200 individuos, que recibieron uno de los cinco principios activos por separado o una de las siguientes combinaciones: dos fármacos antihipertensivos, tres fármacos antihipertensivos o tres fármacos antihipertensivos junto con aspirina (fig. 7)¹⁵. Los resultados de este estudio demostraron que la *polipastilla* reducía significativamente la presión arterial, la concentración de LDL, la frecuencia cardiaca y la agregación plaquetaria, con una tolerabilidad aceptable (alrededor de un 85-90%). Únicamente la simvastatina tuvo un efecto menor cuando se administraba en combinación que cuando se administraba sola.

LA POLIPASTILLA EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: PROYECTO FOCUS

Aunque las medidas de prevención secundaria son un componente fundamental de cualquier estrategia encaminada a mejorar la salud pública y reducir la carga de la enfermedad cardiovascular, un número nada despreciable de candidatos no reciben un tratamiento adecuado. La sustitución del enfoque terapéutico convencional en pacientes que han tenido un síndrome coronario agudo por un tratamiento combinado de dosis fija puede ayudar a mejorar esta situación. Actualmente hay muy pocos grupos de investigación que estén analizando los efectos de la *polipastilla* en la prevención cardiovascular secundaria, principalmente debido a problemas de financiación por la industria farmacéutica en un área en que se espera un margen de beneficio muy estrecho. El proyecto FOCUS es el primer estudio clínico que va a investigar el efecto de la *polipastilla* en pacientes con infarto agudo de miocardio. El compuesto que se administra en este estudio está formado por un antiagregante plaquetario (100 mg de aspirina), una estatina (40 mg de simvastatina) y un IECA (tres dosis distintas de ramipril). En la formulación de esta *polipastilla* se han excluido los bloqueadores beta, a pesar de sus incuestionables beneficios en los pacientes con infarto de miocardio, debido a las dificultades de la formulación galénica que suponía su inclusión. Además, hay que tener en cuenta que el tratamiento combinado con cuatro componentes habría reducido la población diana y habría aumentado las dificultades de la titulación de la dosis.

El estudio FOCUS se ha diseñado en el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares de Madrid (CNIC). Este proyecto se basa en tres principios: a) la *polipastilla* debe ser un elemento fundamental de un programa de prevención cardiovascular completo que también incluya pautas sobre cambios en los hábitos de vida; b) se proponen tres principios activos cuyos efectos beneficiosos contra la recurrencia de la enfermedad coronaria están documentados en diversos estudios clínicos y han sido recomendados en diferentes guías de práctica clínica, y c) el producto final debe tener un coste que garantice su asequibilidad para pacientes de países de rentas bajas.

Antes de conseguir el desarrollo de la *polipastilla*, tuvimos que acudir a diez grandes compañías farmacéuticas multinacionales para proponerles los objetivos del estudio. Ninguna de estas compañías consideró el proyecto rentable económicamente debido a las enormes dificultades asociadas al desarrollo galénico y al riesgo que pudiera acarrear para sus propios productos farmacéuticos que ya están en el mercado. La compañía española Ferrer aceptó el reto y se involucró activamente en el desarrollo farmacológico de la *polipastilla*. La obtención de una píldora con tres compuestos diferentes ha sido un proceso largo y costoso, que ha durado 4 años y ha costado 12 millones de euros. Durante el proceso de desarrollo se han probado hasta 60 formulaciones diferentes, y ni siquiera la píldora definitiva puede considerarse óptima. Existen dificultades en el desarrollo farmacológico (selección de los componentes y de las dosis, formulación galénica, tolerabilidad y seguridad), en la regulación vigente (no existe una legislación adecuada, los requerimientos de las distintas agencias no son uniformes) y en la distribución de la medicación (especialmente en los países de renta baja o media).

En el último año hemos iniciado un estudio piloto preliminar con un subgrupo de pacientes del Hospital Mount Sinai de Nueva York¹⁶ al que se ha administrado la *polipastilla*. Actualmente, hemos obtenido financiación procedente del 7.º Programa Marco de la Comisión Europea, que nos va a permitir llevar a cabo el estudio clínico completo. La *polipastilla* va a estar disponible en cinco países a partir de marzo de 2011: España, Italia, Argentina, Brasil y Paraguay. Probablemente, para esa fecha su uso va a estar aprobado en otros tres países.

El ensayo clínico FOCUS va a consistir en dos estudios consecutivos bajo el auspicio de la Unión Europea. En la figura 8 se esquematiza el diseño de este proyecto. El estudio FOCUS 1 incluirá a 4.000 individuos que no están tomando su medicación. Se va a realizar una caracterización sistemática del entorno económico y sanitario de los pacientes incluidos, así como una descripción detallada de sus características psicosociales y clínicas y de su estado de salud, con el objetivo de averiguar las causas del incumplimiento de la medicación. El estudio FOCUS 2 se va a desarrollar en paralelo con el FOCUS

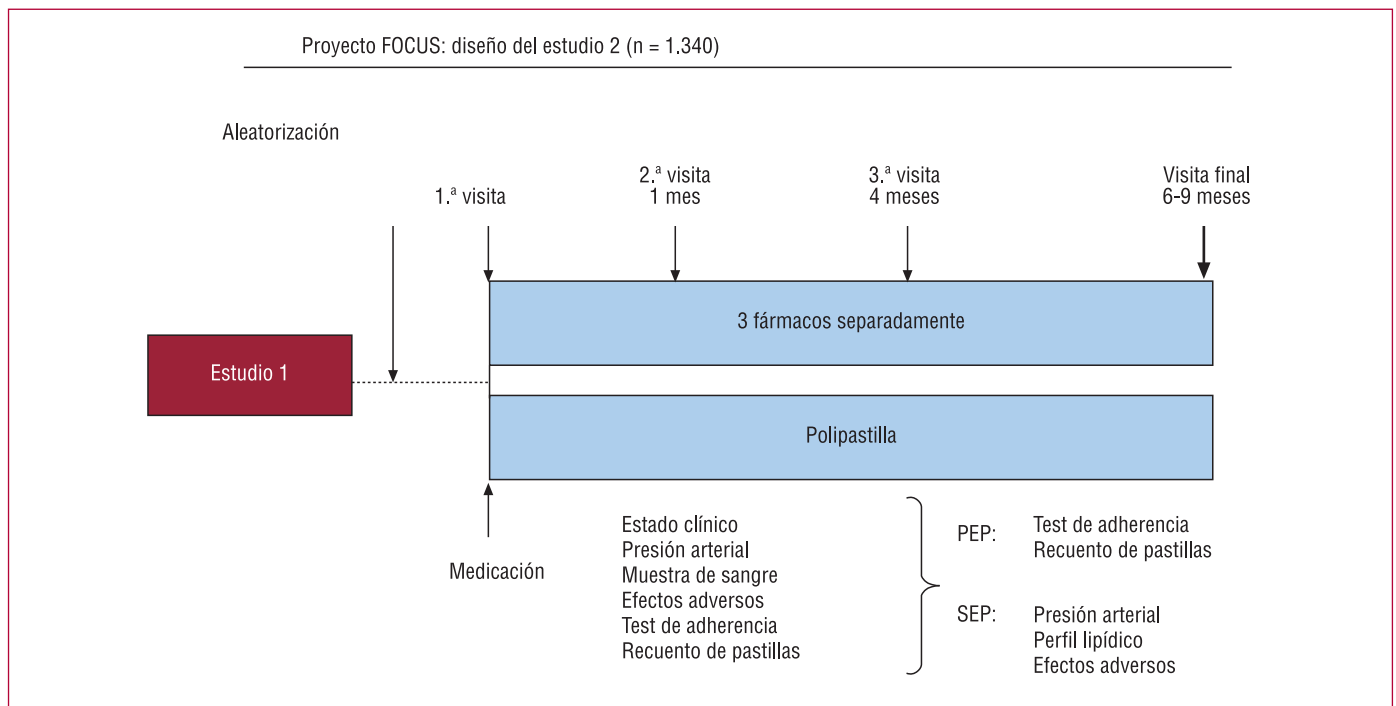


Figura 8. Esquema del proyecto FOCUS (que va a incluir dos estudios), liderado por el Centro Nacional de Investigación Cardiovascular de Madrid, en el que van a participar cinco países. El estudio se ha diseñado para investigar el efecto de una *polipastilla* constituida por aspirina+simvastatina+ramipril en pacientes con infarto agudo de miocardio.

1 y va a comparar el grupo de pacientes que recibe los tres fármacos por separado con el grupo de pacientes que recibe un único comprimido con los tres fármacos. Se va a caracterizar el estado clínico de los pacientes, la presión arterial, los potenciales efectos adversos y la adherencia al tratamiento, entre otras variables. Se calcula que el coste de este enfoque terapéutico va a estar en torno a los 2 dólares por mes, frente a los 2 dólares por día de la administración de tres pastillas separadas. El objetivo final del estudio va a ser conseguir la distribución de la *polipastilla* en los países en vías de desarrollo. Es importante señalar que, con esta forma de presentación galénica, los costes de distribución se reducen, a su vez, en un 70%.

En conclusión, nos hemos embarcado en una expedición que se inició hace 3 años con fondos públicos y privados, con la que pretendemos asumir una responsabilidad médica ante la situación sanitaria de los países en vías de desarrollo, conseguir mayores tasas de adherencia al tratamiento en todo el mundo y, en definitiva, mejorar la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular¹⁷. Además, los resultados de este estudio pueden servir de base para el diseño de estrategias terapéuticas basadas en combinaciones farmacológicas de dosis fijas que permitan reducir la complejidad del tratamiento de otras enfermedades, como la diabetes mellitus y el accidente cerebrovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:2005-16.
- Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet*. 2002;360:2-3.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Effect of combinations of drugs on all cause mortality in patients with ischaemic heart disease: nested case-control analysis. *BMJ*. 2005;330:1059-63.
- Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet*. 2006;368:581-8.
- Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:713-9.
- Sanz J, Moreno PR, Fuster V. The year in atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1326-37.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.
- Mendis S, Fukino K, Cameron A, Laing R, Filipe A Jr, Khatib O, et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2007;85:279-88.
- Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8: 45-50.
- Fuster V, Voute J, Hunn M, Smith SC Jr. Low priority of cardiovascular and chronic diseases on the global health agenda: a cause for concern. *Circulation*. 2007;116: 1966-70.
- Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heartdisease and stroke statistics —2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113:e85-151.
- Guglietta A, Guerrero M. Issues to consider in the pharmaceutical development of a cardiovascular polypill. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:112-9.
- 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.
- Fuster V, Sanz G. A polypill for secondary prevention: time to move from intellectual debate to action. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007;4:173.
- 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.