



## EDITORIAL

### Innovación en la prevención cardiovascular: la polipíldora



### Innovation in cardiovascular prevention: The combined pill

J. Honorato

*Catedrático de Farmacología Clínica, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España*

Recibido el 15 de diciembre de 2014; aceptado el 22 de enero de 2015

Disponible en Internet el 23 de mayo de 2015

El uso de un tratamiento combinado de dosis fijas de varios principios activos en forma de una sola *polipastilla* para la prevención de eventos cardiovasculares fue propuesto por primera vez por Yusuf<sup>1</sup>, Wald y Law<sup>2</sup> a principios de la década de los 2000 siguiendo el hecho contrastado de que el abordaje simultáneo de varios factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular (ECV) en toda la población de más de 55 años de edad es capaz de reducir su incidencia en más de un 80%.

Además del beneficio terapéutico, la posibilidad de administrar un medicamento conteniendo varios fármacos tiene otras ventajas adicionales como son: incrementar la adherencia al tratamiento, que en este tipo de pacientes al ser en su mayoría asintomáticos y necesitar un tratamiento muy prolongado muestran un cumplimiento de la dosificación extraordinariamente bajo en relación inversamente proporcional con el número de comprimidos que tienen que tomar cada día<sup>3</sup>.

Las evidencias disponibles indican que una proporción muy importante de los enfermos coronarios no hacen los cambios recomendados en los hábitos de vida y no cumplen debidamente los tratamientos que se les prescriben<sup>4</sup>.

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

menores tasas de adherencia y estos datos, a su vez, se correlacionan con el número de pastillas que deben tomarse cada día. En este sentido la utilización de una polipíldora mejora sensiblemente la adherencia como se ha demostrado en numerosos ensayos clínicos<sup>5</sup>.

Otra de las ventajas del uso de la polipíldora es la reducción notable de los costes asociados al tratamiento. Se calcula que el coste de administrar un tratamiento combinado de aspirina, IECA y estatina a un paciente supera los 1,5€ diarios lo que representa un coste excesivamente elevado para la mayor parte de los países emergentes. Según datos de la OMS cuatro quintas partes de todos los accidentes cardiovasculares ocurren en los países en vías de desarrollo.

En Europa y EE.UU. se calcula que hay unos 80 millones de personas en riesgo que necesitarían un tratamiento de este tipo. En la población mundial total hay más de 275 millones de personas que presentan un riesgo cardiovascular elevado. Según las predicciones de mortalidad por ECV durante el periodo que abarca de 2000 a 2030 el porcentaje de personas que van a morir en franjas de edad precoces aumenta de forma alarmante en los países con rentas bajas<sup>6</sup>.

Los datos disponibles indican que las píldoras compuestas de varios principios activos mejoran significativamente la adherencia al tratamiento, reducen los costes de producción y distribución, y mejoran la asequibilidad al tratamiento en los países de rentas medias y bajas<sup>7</sup>.

Desde el punto de vista tecnológico, en la industria farmacéutica se ha intentado desarrollar distintas formulaciones basadas en diferentes estrategias, cumpliendo los objetivos principales de su investigación que son: conseguir

Correo electrónico: [honorato@unav.es](mailto:honorato@unav.es)

una formulación estable, de tamaño adecuado, asequible y bioequivalente a los productos disponibles en el mercado.

Existe una relación lineal entre el número de componentes de una pastilla y las dificultades técnicas de su formulación porque desde el punto de vista galénico es muy difícil introducir diversos principios activos en una pastilla y mezclarlos químicamente de forma estable ya que la asociación de diferentes fármacos en un único preparado puede tener un efecto directo sobre las propiedades fisicoquímicas de cada uno de los compuestos<sup>8</sup>.

La incorporación de 3 principios activos en una única formulación presenta una gran complejidad dado que, a los problemas propios relacionados con las propiedades de cada uno de los 3 principios activos (fotosensibilidad, facilidad de oxidación, higroscopicidad, etc.), se añaden las incompatibilidades entre ellos y las incompatibilidades entre estos y los excipientes que tienen que formar parte de las formulaciones.

En España se ha desarrollado un proyecto conjunto, modelo de lo que puede ser la colaboración pública-privada, entre el CNIC y los laboratorios Ferrer con objeto de desarrollar una polipíldora como estrategia innovadora para la prevención cardiovascular. El concepto farmacológico utilizado ha sido el de combinar varios fármacos que intervienen en los principales procesos causantes de la ECV a dosis que maximizan la eficacia y minimizan los efectos secundarios.

En función de las evidencias clínicas disponibles, para la investigación CNIC/Ferrer, se eligieron los principios activos: aspirina no gastrorresistente, simvastatina y ramipril (ASR).

Con respecto a las dosis, han trabajado con una combinación de dosis fijas de aspirina y simvastatina, mientras que consideraron importante poder disponer de diferentes combinaciones para cada una de la dosis de IECA. Las dosis de la combinación principal ASR, en forma de cápsula dura, son: aspirina 100 mg, simvastatina 40 mg y ramipril 2,5, 5 y 10 mg.

Uno de los primeros ensayos clínicos realizados para conocer la utilidad de este preparado ha sido el estudio FOCUS. En este estudio se ha comprobado que la adherencia al tratamiento después de haber sufrido un infarto aumenta en casi 10 puntos, con esta polipíldora<sup>9</sup>.

El estudio FOCUS consta de 2 fases. La primera consiste en un análisis de los factores que determinan la adherencia al tratamiento en la ECV, ya que está directamente relacionada con el fracaso de la prevención secundaria y la carga de la enfermedad coronaria<sup>10</sup>.

Este estudio contó con la colaboración de 2.118 pacientes que habían sufrido un infarto de miocardio y se analizó si seguían la medicación prescrita por su cardiólogo generalmente consistente en la combinación de estatina, aspirina, betabloqueante e IECA.

Los resultados demostraron que solo un 45,5% de los pacientes seguía a rajatabla la prescripción de su médico. Los menores de 50 años, los que debían de consumir más de 10 comprimidos al día, los que llevaban un régimen de medicación complicado y los que seguían un estilo de vida sedentario eran más proclives a mostrar una baja adherencia.

La segunda fase del estudio FOCUS consistió en analizar cómo cambian las cosas con la prescripción de una

polipíldora. En esta fase participaron 695 pacientes que se dividieron en 2 grupos. Al primero se le trató con la polipíldora, mientras que el grupo control siguió recibiendo la prescripción de cada fármaco de forma individual.

Después de 9 meses, los resultados mostraron que la polipíldora incrementaba en casi 10 puntos la adherencia, que pasó del 56,9% en el grupo control, al 66,8% en el que recibía el nuevo medicamento.

La conclusión más importante del estudio fue que en comparación con la administración de los 3 fármacos por separado, el uso de la polipíldora incrementa significativamente la adherencia al tratamiento, en pacientes que han sufrido un infarto, para evitar un segundo evento.

Dado que más de la mitad de la reducción observada en la mortalidad por ECV en los últimos 20 años en los países occidentales es directamente atribuible a un uso apropiado de la medicación para la prevención secundaria, parece que el poder disponer de un medicamento que mejora la adherencia al tratamiento supone un considerable avance terapéutico.

## Bibliografía

1. Yusuf S. Two decades of progress in preventing cardiovascular disease. *Lancet*. 2002;360:2-3.
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
3. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: A meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:713-9.
4. 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.
5. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al., UMPIRE Collaborative Group. 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.
6. Fuster V, Voute J, Hunn M, Smith SC Jr. Low priority of cardiovascular and chronic diseases on global health agenda: A cause for concern. *Circulation*. 2007;116:1966-70.
7. Yusuf S, Attaran A, Bosch J, Joseph P, Lonn E, McCreedy T, et al., Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *Eur Heart J*. 2014;35:353-64.
8. Guglietta A, Guerrero M. Issues to consider in the pharmaceutical development of a cardiovascular polypill. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:112-9.
9. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Álvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: Results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.
10. Sanz G, Fuster V, Guzmán L, Guglietta A, Arnáiz JA, Martínez F, et al. The fixed-dose combination drug for secondary cardiovascular prevention project: Improving equitable access and adherence to secondary cardiovascular prevention with a fixed-dose combination drug. Study design and objectives. *Am Heart J*. 2011;162, 811.e1-817.e1.