



ORIGINAL ARTICLE

Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention

J.M. Castellano, S.J. Pocock, D.L. Bhatt, A.J. Quesada, R. Owen, A. Fernandez-Ortiz, P.L. Sanchez, F. Marin Ortuño, J.M. Vazquez Rodriguez, A. Domingo-Fernández, I. Lozano, M.C. Roncaglioni, M. Baviera, A. Foresta, L. Ojeda-Fernandez, F. Colivicchi, S.A. Di Fusco, W. Doehner, A. Meyer, F. Schiele, F. Ecartot, A. Linhart, J.-C. Lubanda, G. Barczi, B. Merkely, P. Ponikowski, M. Kasprzak, J.M. Fernandez Alvira, V. Andres, H. Bueno,

SOFÍA PIZARRO
RESIDENCIA DE CARDIOLOGÍA

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte y complicaciones en todo el mundo.

Pese a la farmacoterapia eficaz para la prevención secundaria, la incidencia de eventos isquémicos recurrentes sigue siendo alta.

La adherencia del paciente a dichos medicamentos se ha estimado en aproximadamente un 50%.

INTRODUCCIÓN

Las barreras para la adherencia incluyen:

- Complejidad del tratamiento.
- Polifarmacia.
- Tratamiento de condiciones asintomáticas.
- Enfermedades coexistentes y edad.

Se ha demostrado que una estrategia de polipíldora mejora la adherencia a la medicación en virtud de la simplificación del tratamiento.



MÉTODOS

- Ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado de fase 3, multinacional que evaluó la eficacia de una estrategia basada en polipíldoras, en comparación con la atención habitual, con respecto a los eventos cardiovasculares mayores en pacientes de edad avanzada con infarto de miocardio (IAM) reciente.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- IAM tipo I dentro de los 6 meses previos.
- > 75 años o > 65 años con al menos un factor de riesgo.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Tratamiento concomitante con anticoagulantes vía oral.

MÉTODOS

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una estrategia de polipíldora vs. atención habitual sobre la base de las guías actuales de la ESC.

La polipíldora contenía cualquiera de las tres formulaciones de Polypill AAR40: aspirina (100 mg), ramipril (2,5, 5 o 10 mg) y atorvastatina (40 mg).

La dosis se aumentó a un objetivo de 10 mg de ramipril a intervalos de 3 semanas.

MÉTODOS

- Las visitas de seguimiento se realizaron a los 6, 12 y 24 meses, con seguimiento telefónico adicional a los 18, 36 y 48 meses.
- Se registró la presión arterial y se obtuvieron muestras de sangre en ayunas en cada visita.
 - La adherencia se midió con el uso de la Escala de Morisky, que varía de 0 a 8. La satisfacción con el tratamiento se midió al inicio ya los 24 meses con el uso del Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento para Medicamentos.



PUNTO FINAL PRIMARIO

Compuesto de **muerte cardiovascular, IAM tipo 1 no fatal, ACV isquémico no fatal o revascularización coronaria urgente.**

PUNTO FINAL SECUNDARIO

- Compuesto de muerte cardiovascular, IAM tipo 1 no fatal o ACV isquémico no fatal.
- Componentes individuales del resultado primario.
- Adherencia al tratamiento a los 2 años.
- Cambio en el control de los factores de riesgo a los 2 años.
- Satisfacción del tratamiento.

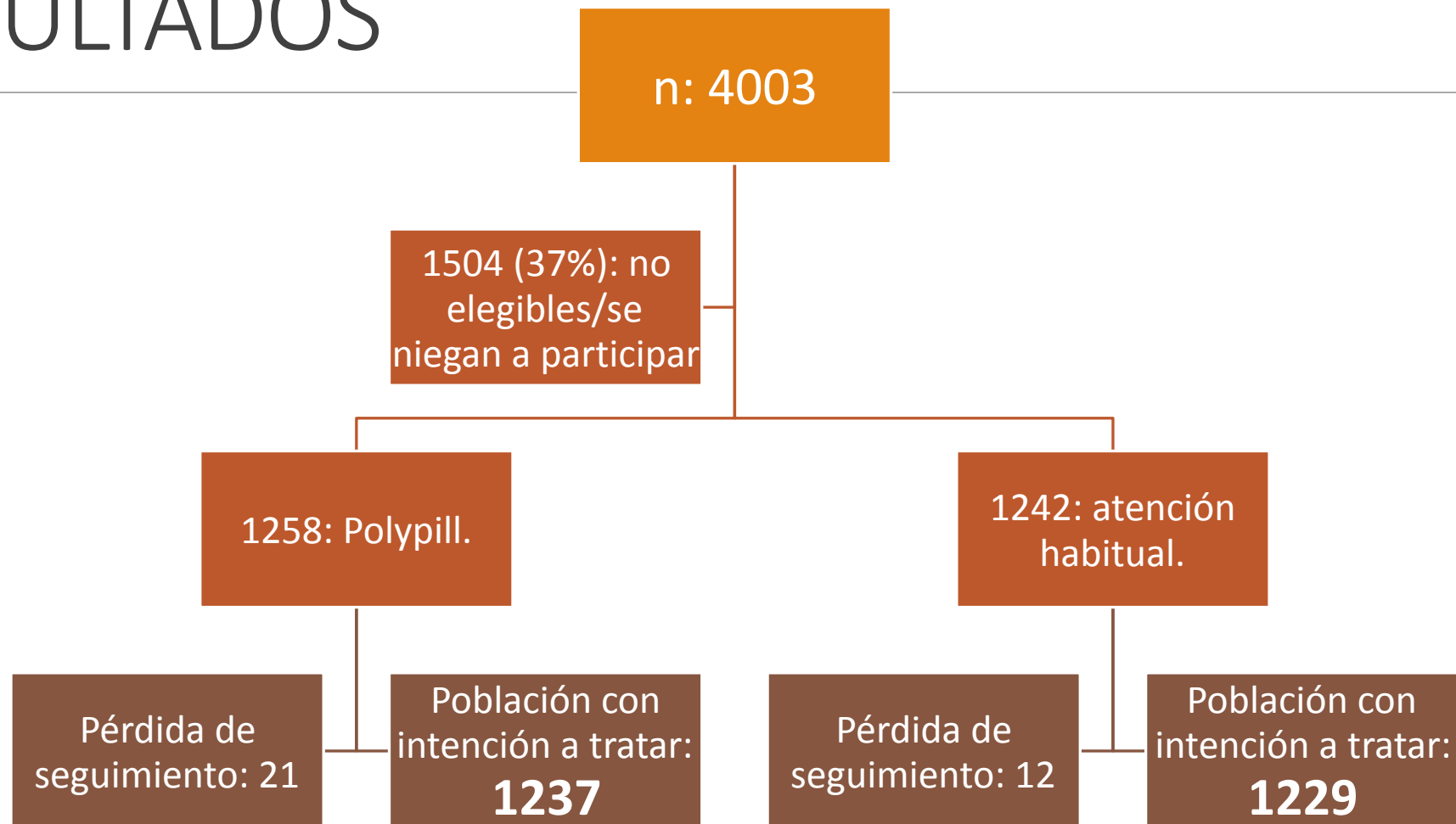
MÉTODOS

Los resultados de seguridad secundarios incluyeron:

- Muerte por cualquier causa.
- Eventos adversos: sangrado, insuficiencia renal, reacción alérgica al fármaco y suspensión del fármaco.



RESULTADOS





	Polypill Group	Usual-Care Group
Race — no. (%)†		
White	1221 (98.7)	1211 (98.5)
Black	3 (0.2)	0
Other	7 (0.6)	10 (0.8)
Missing data	6 (0.5)	8 (0.7)
Education level		
Less than high school	10 (0.8)	9 (0.7)
Some high school	15 (1.2)	15 (1.2)
More than high school	105 (8.6)	120 (9.8)
Missing data	63 (5.1)	67 (5.5)
Employment — no. (%)		
Full time	37 (3.0)	27 (2.2)
Part time	17 (1.4)	13 (1.1)
Not working	39 (3.2)	34 (2.8)
Retired	1117 (90.3)	1132 (92.1)
Missing data	27 (2.2)	23 (1.9)

■ El **78%** tenía **HTA**, el **57%** **DBT** y el **51%** antecedentes de **tabaquismo**.

■ La **presión arterial sistólica media** fue de **129 ± 18 mm Hg** y el nivel medio de colesterol **LDL** fue de **89 ± 37,2 mg/dl**.



EFFECTOS DE TRATAMIENTO

Treatment Adherence	Polypill Group			Usual-Care Group			Risk Ratio (95% CI) [†]		
	No. of Patients	Low	Medium	High	No. of Patients	Low		Medium	High
	<i>number of patients (percent)</i>			<i>number of patients (percent)</i>					
At 6 mo	1077	59 (5.5)	258 (24.0)	760 (70.6)	1057	100 (9.5)	294 (27.8)	663 (62.7)	1.13 (1.06–1.20)
At 24 mo	881	37 (4.2)	191 (21.7)	653 (74.1)	851	59 (6.9)	254 (29.8)	538 (63.2)	1.17 (1.10–1.25)

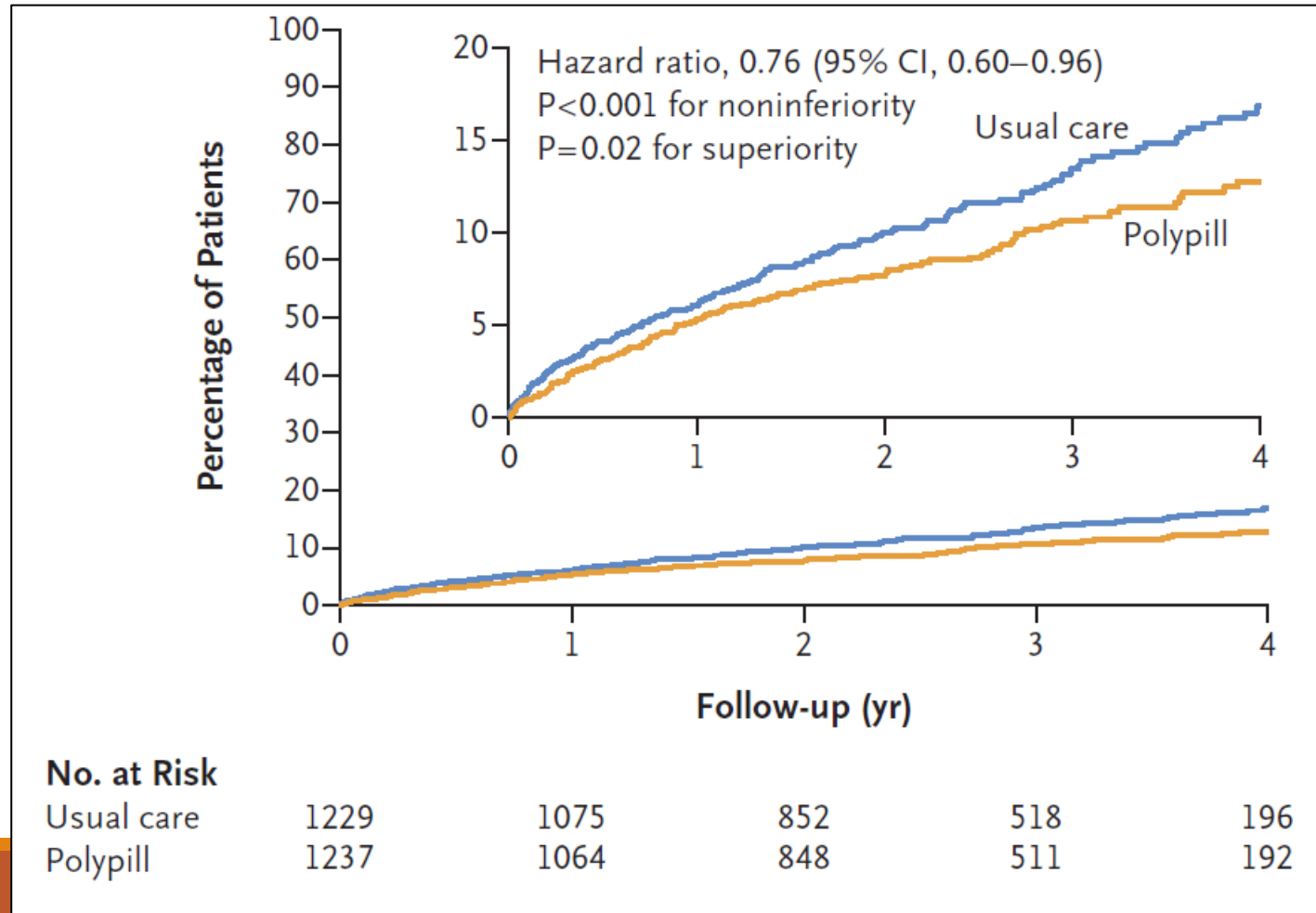


EFFECTOS DE TRATAMIENTO

	GRUPO POLIPÍLDORA	GRUPO TRATAMIENTO HABITUAL
TAS (24 meses)	135,2 mm Hg.	135,5 mm Hg
TAD (24 meses)	74,8 mm Hg.	74,9 mm Hg
LDL (24 meses)	67,7 mg/dl.	67,2 mg/dl.
Puntuación de satisfacción global media (6 meses)	71,5±18,1 (847 pacientes).	67,7±18,5 (818 pacientes).
Puntuación de satisfacción global media (24 meses)	74,4±17,5 (847 pacientes).	67,8±17,9 (818 pacientes).

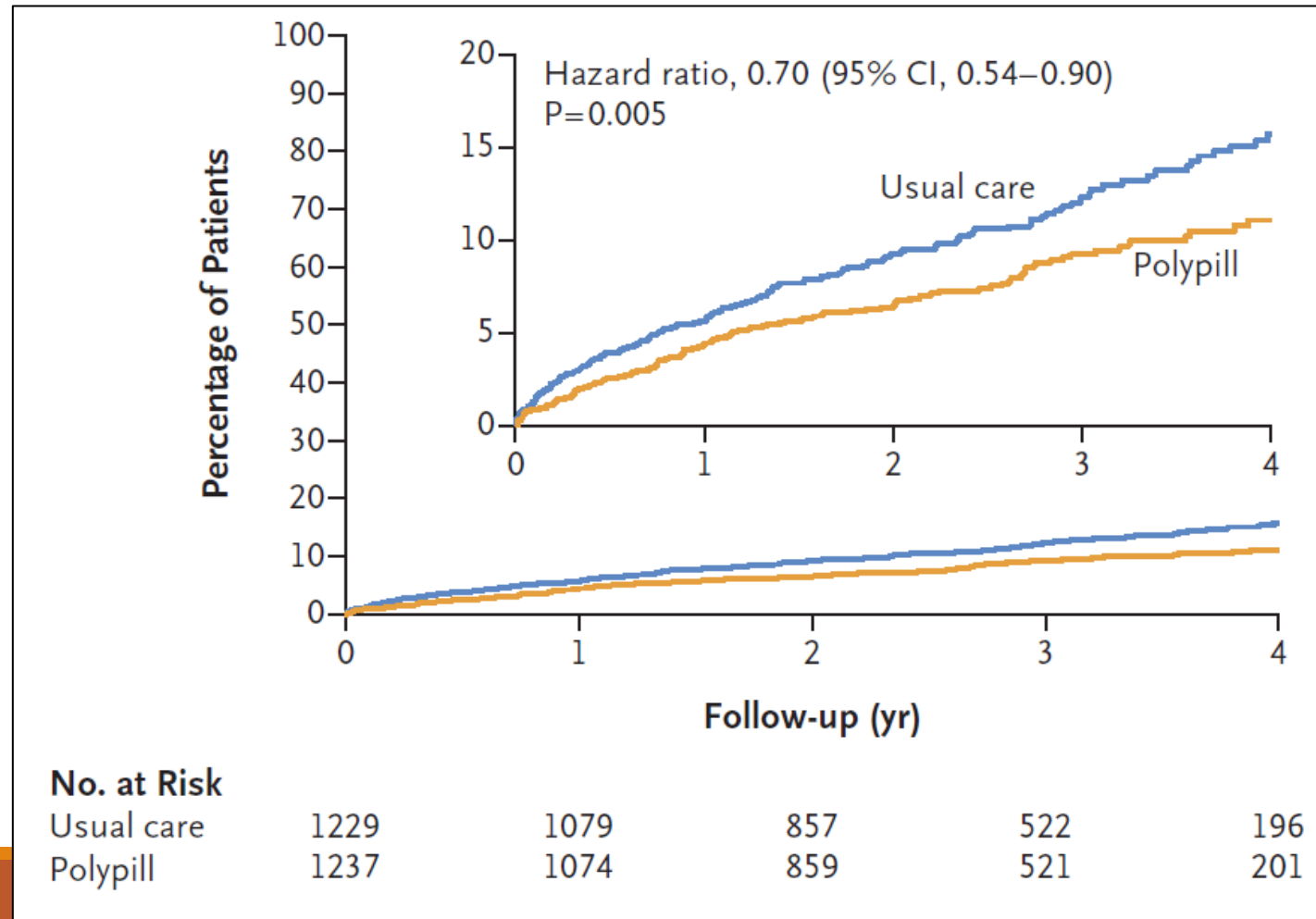


PUNTO FINAL PRIMARIO





PUNTO FINAL SECUNDARIO



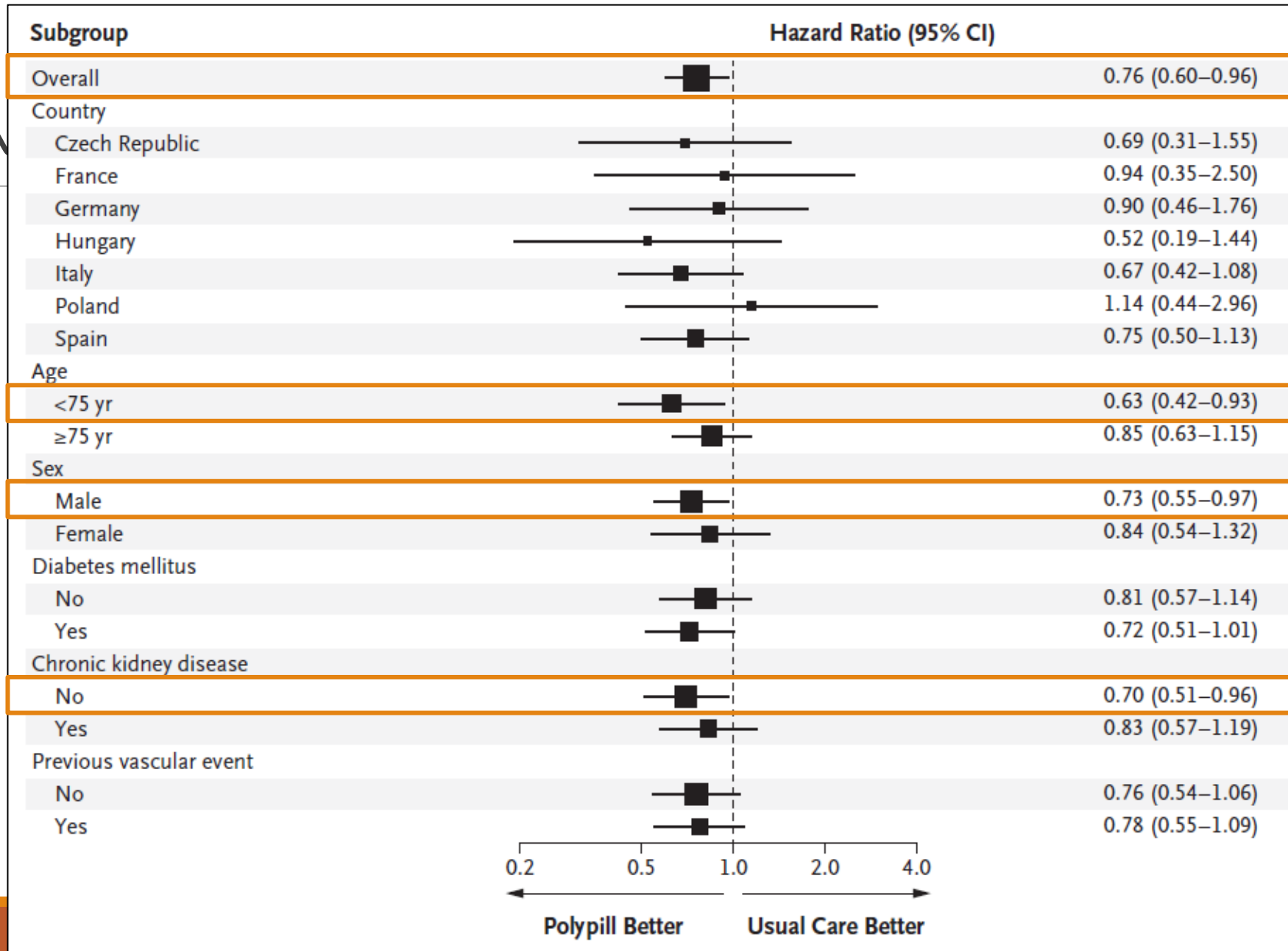


PUNTOS FINALES

Outcome	Polypill (N = 1237)	Usual Care (N = 1229)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
	<i>number of patients (percent)</i>			
Primary outcome†	118 (9.5)	156 (12.7)	0.76 (0.60–0.96)	<0.001 for noninferiority; 0.02 for superiority
Key secondary outcome				
Composite of cardiovascular death, nonfatal type 1 myocardial infarction, or nonfatal ischemic stroke	101 (8.2)	144 (11.7)	0.70 (0.54–0.90)	0.005
Components of primary outcome				
Cardiovascular death	48 (3.9)	71 (5.8)	0.67 (0.47–0.97)	
Nonfatal type 1 myocardial infarction	44 (3.6)	62 (5.0)	0.71 (0.48–1.05)	
Nonfatal ischemic stroke	19 (1.5)	27 (2.2)	0.70 (0.39–1.26)	
Urgent revascularization	27 (2.2)	28 (2.3)	0.96 (0.57–1.63)	
Safety				
Death from any cause	115 (9.3)	117 (9.5)	0.97 (0.75–1.25)	
Death from noncardiovascular cause	67 (5.4)	46 (3.7)	1.42 (0.97–2.07)	



AN





EVENTOS ADVERSOS

- Se reportaron en 404 de 1237 pacientes (32,7 %) en el grupo de polipíldora y en 388 de 1229 (31,6 %) en el grupo de atención habitual.
- Se produjeron **eventos adversos graves no mortales** en 237 pacientes (19,2 %) en el grupo de polipíldora y en 224 (18,2 %) en el grupo de atención habitual.



DISCUSIÓN

En el ensayo SECURE, una estrategia de tratamiento para prevención secundaria con una polipíldora que contiene AAS, ramipril y atorvastatina en pacientes mayores con IAM reciente resultó en un menor riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores que la estrategia de atención habitual en base de las directrices actuales de la Sociedad Europea de Cardiología.



DISCUSIÓN

Los resultados fueron consistentes independientemente del país, edad, sexo, o la presencia o ausencia de DBT, ERC o revascularización previa.

Los resultados son ampliamente aplicables a la población general, especialmente considerando que la edad promedio de un primer IAM es actualmente de 66 años para los hombres y de 72 para las mujeres, junto con la alta prevalencia de DBT, ERC y enfermedad arterial coronaria previa en estos pacientes



DISCUSIÓN

Las reducciones de riesgo que se observaron en el grupo de la polipíldora pueden explicarse en parte por una mayor adherencia.

En un ensayo en el que participaron pacientes con IAM reciente, los investigadores evaluaron el retiro de medicación de farmacia para investigar la relación entre la adherencia a los medicamentos prescritos y el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes. Encontraron que el riesgo cardiovascular era un 27% menor entre los pacientes con un alto grado de adherencia que entre aquellos con uno bajo.



DISCUSIÓN

En un ensayo con un seguimiento de 2 años, los investigadores encontraron que los pacientes que recibieron una polipíldora con AAS, ramipril y atorvastatina para prevención secundaria tenían una frecuencia 27% menor de eventos cardiovasculares recurrentes que aquellos que recibieron otros tratamientos.

La similitud entre los grupos en la TA y los niveles de LDL durante el seguimiento puede deberse en parte a los niveles medios relativamente bajos de estas medidas al inicio y en parte a diseño del ensayo abierto, que podría haber dado lugar a diferencias potenciales en conductas de salud.



DISCUSIÓN

Entre los componentes del resultado primario, la frecuencia de muerte cardiovascular fue del 3,9% en el grupo de polipíldora y del 5,8% en el grupo de atención habitual. Sin embargo, debido a que este es un análisis exploratorio, no se puede sacar ninguna inferencia formal de estos valores.

La incidencia de muerte por cualquier causa fue similar en los dos grupos.



DISCUSIÓN

Aunque no hubo una diferencia sustancial entre los grupos en la incidencia de muerte por causas no cardiovasculares, se observaron más casos en el grupo de la polipíldora que en el de atención habitual, debido principalmente a las muertes por cáncer.

Este hallazgo puede explicarse por los riesgos competitivos entre la mortalidad cardiovascular y la del cáncer.

Los eventos adversos fueron similares en los dos grupos.



LIMITACIONES

- Aunque el ensayo no se realizó de manera ciega, los adjudicadores de eventos desconocían las asignaciones de los grupos y las evaluaciones de los resultados no estaban sesgadas.
- No se hizo ningún ajuste para comparaciones múltiples de resultados secundarios, por lo que cualquier diferencia entre grupos en la incidencia de muerte cardiovascular debe considerarse como generadora de hipótesis.
- Los retiros y las pérdidas durante el seguimiento pueden sesgar potencialmente las comparaciones entre los grupos, aunque la frecuencia de retiros fue similar en los dos grupos.
- Todos los pacientes estaban inscritos a finales de 2019 antes del inicio de la pandemia; es razonable inferir que la pandemia impidió que algunos pacientes completaran las visitas de prueba.



CONCLUSIÓN

En este ensayo que involucra a pacientes mayores con IAM reciente, una estrategia de tratamiento con polipíldora que contenía aspirina, ramipril y atorvastatina para la prevención secundaria condujo a una menor frecuencia de eventos cardiovasculares que una estrategia de atención habitual.

Al simplificar la complejidad del tratamiento y mejorar la disponibilidad, es una estrategia ampliamente aplicable para mejorar la accesibilidad y la adherencia al tratamiento, disminuyendo así el riesgo de enfermedad recurrente y muerte cardiovascular.

PICOTS



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

P 2499 pacientes: edad promedio 76 años, predominio de sexo masculino, raza blanca con antecedente de IAM tipo 1 dentro de los 6 meses previos que no estén recibiendo tratamiento anticoagulante.

I Ensayo clínico aleatorizado, abierto y controlado de fase 3.

C Eficacia de una estrategia basada en polipíldoras vs. la atención habitual con respecto a eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, IAM tipo 1 no fatal, ACV isquémico no fatal o revascularización coronaria urgente) en pacientes de edad avanzada con IAM reciente.

O Se produjo un evento del **PFP** en el **9,5 %** en el grupo de **polipíldora** y **13 %** en el de **atención habitual** (RR 0,76; IC 95 % 0,60-0,96; P=0,02). Se produjo un evento del **PFS** en el **8%** del grupo de **polipíldora** y **12%** en el de **atención habitual** (RR 0,70; IC 95 %, 0,54 a 0,90; P = 0,005). La adherencia a la medicación fue mayor en el grupo de polipíldora. Los eventos adversos fueron similares entre los grupos.

T Julio 2016- marzo 2022.

S 113 centros de España, Italia, Francia, Alemania, Polonia, República Checa y Hungría.



ORIGINAL ARTICLE

Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention

J.M. Castellano, S.J. Pocock, D.L. Bhatt, A.J. Quesada, R. Owen, A. Fernandez-Ortiz, P.L. Sanchez, F. Marin Ortuño, J.M. Vazquez Rodriguez, A. Domingo-Fernández, I. Lozano, M.C. Roncaglioni, M. Baviera, A. Foresta, L. Ojeda-Fernandez, F. Colivicchi, S.A. Di Fusco, W. Doehner, A. Meyer, F. Schiele, F. Ecartot, A. Linhart, J.-C. Lubanda, G. Barczi, B. Merkely, P. Ponikowski, M. Kasprzak, J.M. Fernandez Alvira, V. Andres, H. Bueno,

SOFÍA PIZARRO
RESIDENCIA DE CARDIOLOGÍA