



CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGIA

ESTUDIO SECURE

Polipíldora en prevención cardiovascular secundaria

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad alrededor del mundo (1); a pesar de tener terapias altamente efectivas para prevención secundaria, la recurrencia de los eventos isquémicos aún es alta (2). Uno de los factores asociados a esto es la falta de adherencia a la terapia, la cual se ha estimado que es aproximadamente del 50%, lo que está asociado a pobres desenlaces; las barreras para la adherencia son múltiples e incluyen las características propias del paciente (nivel educativo, acceso a los servicios de salud, soporte familiar y social), de los prescriptores y del sistema de salud. La complejidad de los tratamientos, la polifarmacia, las comorbilidades y la edad, son factores importantes para tener en consideración, que impactan directamente en la adherencia al tratamiento (3-5)

La estrategia de la polipíldora ha demostrado que mejora la adherencia al simplificar el tratamiento (6); un metanálisis reciente de tres ensayos clínicos controlados, mostró una menor incidencia de eventos cardiovasculares entre los pacientes que fueron

asignados a recibir una polipíldora versus el grupo control en el contexto de la prevención primaria (7).

En el reciente congreso europeo de cardiología, se presentaron los resultados del **estudio SECURE (*Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly*)**, donde evaluaron la eficacia de una estrategia basada en polipíldoras, en comparación con la atención habitual, con respecto a los principales resultados cardiovasculares en pacientes mayores con infarto de miocardio reciente.

El diseño del estudio fue un ensayo clínico, aleatorizado, de fase 3, controlado, multinacional, que incluyó a 113 centros de España, Italia, Francia, Alemania, Polonia, República Checa y Hungría.

Criterios de inclusión

- Los pacientes elegibles tenían antecedentes de IAM tipo 1 en los 6 meses anteriores.
- Todos los pacientes eran mayores de 75 años o mayores de 65 años con al menos uno de los siguientes factores de riesgo: Diabetes mellitus, disfunción renal leve o moderada (TFG 30 a 60), infarto de miocardio previo, revascularización coronaria previa o accidente cerebrovascular previo.

Principales criterios de exclusión

- Contraindicaciones de alguno de los componentes de la polipíldora.
- Enfermedad mental que limite la capacidad de autocuidado.
- Insuficiencia cardíaca congestiva grave (NYHA III-IV).
- Enfermedad renal grave (TFG <30 ml/min/1,73 m²) e insuficiencia hepática grave.
- Necesidad de anticoagulación oral en el momento de la aleatorización o planificada en los meses futuros.
- Cualquier condición que limite la expectativa de vida <2 años, incluyendo pero no limitado a malignidad activa.

- Arritmias significativas (incluyendo arritmias ventriculares no resueltas o FA).
- Revascularización coronaria programada (los pacientes pueden aleatorizarse después de completar la revascularización final dentro del plazo preestablecido).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una estrategia de polipíldora o atención habitual (con un programa de atención determinado sobre la base de las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología); La polipíldora contenía cualquiera de las tres formulaciones de **Polypill AAR40**: una sola píldora que contenía **aspirina** (100 mg), **ramipril** (2,5, 5 o 10 mg) y **atorvastatina** (40 mg). Si el investigador decidía reducir la dosis de atorvastatina, se podría cambiar al paciente a Polypill AAR20. La dosis de ramipril se aumentó a un objetivo de 10 mg (si el paciente toleraba) a intervalos de 3 semanas; las visitas de seguimiento se realizaron a los 6, 12 y 24 meses, con seguimiento telefónico adicional a los 18, 36 y 48 meses. A intervalos de 6 y 24 meses, la adherencia se midió con el uso de la Escala de adherencia a la medicación de Morisky (las puntuaciones más altas indican una mejor adherencia).

Desenlace primario

Compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio tipo 1 no fatal, accidente cerebrovascular isquémico no fatal o revascularización coronaria urgente.

Desenlaces secundarios

- Compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio tipo 1 no fatal o accidente cerebrovascular isquémico no fatal.
- Componentes individuales del resultado primario.
- Adherencia al tratamiento a los 2 años.
- Un cambio en el control de los factores de riesgo a los 2 años (con medición del LDL y presión arterial).
- Satisfacción del tratamiento.
- Muerte por cualquier causa

- Eventos adversos (sangrado, insuficiencia renal, reacción alérgica, suspensión del fármaco)

Resultados

Un total de 2499 pacientes fueron aleatorizados (1258 al grupo de polipíldora y 1241 al grupo de atención habitual). La edad media fue de $76,0 \pm 6,6$ años, el 31,0% de los pacientes eran mujeres, el 77,9% tenía hipertensión, el 57,4% diabetes y el 51,3% antecedentes de tabaquismo. La presión arterial sistólica media fue de $129,1 \pm 17,7$ mm Hg y el nivel medio de colesterol LDL fue de $89,2 \pm 37,2$ mg/dL.

A los 6 meses y a los 24 meses, se observaron altos niveles de adherencia en el 70,6 % y 74.1% de los pacientes del grupo de la polipíldora y en el 62,7 % y 63.2% en el grupo de atención habitual, respectivamente. No se encontraron diferencias sustanciales en la presión arterial y en los niveles de colesterol LDL a lo largo del tiempo entre los grupos; a los 24 meses, la puntuación de satisfacción global fue de $74,4 \pm 17,5$ para el grupo de la polipíldora versus $67,8 \pm 17,9$ para el grupo control.

La mediana de la duración del seguimiento fue de 3,0 años (IQR, 2,0 a 3,9). Se produjo un evento de resultado primario en 118 de 1237 pacientes (9,5 %) en el grupo de polipíldora y en 156 de 1229 (12,7 %) en el grupo de atención habitual (HR, 0,76; IC del 95 %, 0,60 - 0,96; $P < 0,001$ para no inferioridad; $P = 0,02$ para superioridad). Se produjo un evento de resultado secundario clave (un compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio tipo 1 o accidente cerebrovascular isquémico) en 101 pacientes (8,2 %) en el grupo de polipíldora y en 144 (11,7 %) en el grupo de atención habitual (HR, 0,70; IC del 95 %, 0,54 - 0,90; $P = 0,005$).

Todos los componentes del resultado primario contribuyeron al efecto del tratamiento observado y los resultados de los análisis por protocolo fueron consistentes con los de los análisis primarios. Los análisis de sensibilidad con respecto a los resultados primarios y secundarios después del ajuste por sexo, edad (<75 años o ≥ 75 años) y la presencia o ausencia de diabetes, enfermedad renal crónica y eventos vasculares previos también se mantuvieron consistentes.

Se informaron eventos adversos 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

El estudio SECURE demostró que una polipíldora que contenga aspirina, ramipril y atorvastatina en pacientes mayores con infarto de miocardio reciente resultó en una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores al comparar con una estrategia de atención habitual; los resultados fueron consistentes independientemente del país, la edad, el sexo o la presencia o ausencia de diabetes, enfermedad renal crónica o revascularización previa y estos resultados son ampliamente aplicables a la población general. Se cree que las reducciones de riesgo que se observaron en el grupo de la polipíldora son explicadas en parte por una mayor adherencia (8). Un estudio que involucró la relación de adherencia a los medicamentos y el riesgo cardiovascular, encontró que el riesgo cardiovascular era un 27% menor entre los pacientes con un alto grado de adherencia que entre aquellos con un bajo grado de adherencia (3). Otro estudio similar encontró que los pacientes que recibieron una polipíldora que contenía aspirina, ramipril y atorvastatina para la prevención secundaria tuvieron una frecuencia 27% menor de eventos cardiovasculares recurrentes que aquellos que recibieron otros tratamientos para reducir los niveles de lípidos y presión arterial (9).

El menor riesgo de eventos cardiovasculares en ausencia de diferencias sustanciales en la presión arterial y los niveles de colesterol LDL puede explicarse por los efectos pleiotrópicos de las estatinas y los inhibidores de la ECA (10,11); 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 y la incidencia de muerte por

cualquier causa fue similar en los dos grupos.

Aunque el ensayo no se realizó de manera ciega, los adjudicadores de eventos desconocían las asignaciones de los grupos de ensayo y las evaluaciones de los resultados no estaban sesgadas. No se realizó ningún ajuste para comparaciones múltiples de resultados secundarios, por lo que cualquier diferencia entre grupos en la incidencia de muerte cardiovascular debe considerarse 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.

Como conclusión el uso de una polipíldora cardiovascular como sustituto de varios fármacos cardiovasculares separados podría ser una parte integral de una estrategia eficaz de prevención secundaria, al simplificar la complejidad del tratamiento y mejorar la disponibilidad. El uso de una polipíldora es una estrategia ampliamente aplicable para mejorar la accesibilidad y la adherencia al tratamiento, disminuyendo así el riesgo de enfermedad recurrente y muerte cardiovascular.

Autor:



Dra. Kelly Betancur Salazar
Médica internista y cardióloga
Clínica CardioVID - Medellín, Colombia
Líder Emergente SIAC

REFERENCIAS

1. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017 Sep;390(10100):1151–210.
2. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119–77.
3. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Aug;68(8):789–801.
4. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013 Oct 7;34(38):2940–8.
5. Smaje A, Weston-Clark M, Raj R, Orlu M, Davis D, Rawle M. Factors associated with medication adherence in older patients: A systematic review. *Aging Medicine*. 2018 Dec;1(3):254–66.
6. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A Polypill Strategy to Improve Adherence. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Nov;64(20):2071–82.
7. Joseph P, Roshandel G, Gao P, Pais P, Lonn E, Xavier D, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *The Lancet*. 2021 Sep;398(10306):1133–46.
8. 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 May 27;348(may27 11):g3318–g3318.
9. González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, Masana L, Dalmau R, Ruiz E, 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 Aug;361:116–23.

10. Bakris G. Are There Effects of Renin–Angiotensin System Antagonists Beyond Blood Pressure Control? *Am J Cardiol.* 2010 Jan;105(1):21A-29A.
11. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017 Jan 6;120(1):229–4