

Terapia combinada para la prevención cardiovascular: la ruta recorrida

Fixed-dose combination therapies for cardiovascular prevention: the route traveled

Patricio López-Jaramillo^{1,2*}, José López-López³ y Salim Yusuf⁴

¹Centro Integral para la Prevención de las Enfermedades Cardiometabólicas, Floridablanca, Colombia; ²Instituto Masira, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Santander, Bucaramanga, Colombia; ³Unidad de Cardiología, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia; ⁴Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, Canadá

El 29 de agosto, durante el Congreso Europeo de Cardiología, se presentaron los resultados del meta-análisis sobre el uso de terapias combinadas a dosis fijas con y sin ácido acetilsalicílico para la prevención primaria cardiovascular, y el correspondiente artículo se publicó en formato electrónico en la revista *The Lancet*¹. Este metaanálisis incluye tres grandes estudios: HOPE-3², PolyIran³ y TIPS-3⁴, con un total de 18,162 participantes. Se analizaron los datos individuales de los pacientes que recibieron la estrategia de tratamiento de combinación de dosis fija con al menos dos agentes reductores de la presión arterial más una estatina (algunos recibieron ácido acetilsalicílico y otros no), en comparación con una estrategia de control (placebo o atención habitual). El desenlace primario fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de una combinación de muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular (ACV) o revascularización arterial. Los desenlaces secundarios incluyeron los desenlaces cardiovasculares de manera individual y la muerte por cualquier causa. Los desenlaces también se evaluaron en grupos estratificados por la inclusión de ácido acetilsalicílico en la estrategia de tratamiento de dosis fija, y se estimaron los tamaños del efecto en subgrupos especificados en función de los factores de riesgo.

La edad media de los pacientes fue de 63.0 años (desviación estándar: 7.1) y 9038 (49.8%) eran

mujeres. El riesgo estimado de enfermedad cardiovascular (ECV) a 10 años para la población fue del 17.7%. Durante una mediana de seguimiento de 5 años, el desenlace primario ocurrió en 276 (3.0%) participantes en el grupo de estrategia de combinación de dosis fija, en comparación con 445 (4.9%) en el grupo de control (hazard ratio [HR]: 0.62; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.53-0.73; $p < 0.0001$). También se observaron reducciones proporcionales para los componentes separados del resultado primario: IM (HR: 0.52; IC95%: 0.38-0.70), revascularización (HR: 0.54; IC95%: 0.36-0.80), ACV (HR: 0.59; IC95%: 0.45-0.78) y muerte de causa cardiovascular (HR: 0.65; IC95%: 0.52-0.81). Las reducciones en los desenlaces fueron mayores en los grupos que incluyeron ácido acetilsalicílico. Los efectos del tratamiento fueron similares independientemente de los niveles de valores de lípidos y presión arterial, y en presencia o ausencia de diabetes, tabaquismo y obesidad. El sangrado gastrointestinal fue poco común, pero ligeramente más frecuente en la estrategia de combinación de dosis fija en el grupo de ácido acetilsalicílico comparado con el control (19 [0.4%] frente a 11 [0.2%], $p = 0.15$). Las frecuencias de ACV hemorrágico (10 [0.2%] vs. 15 [0.3%]), sangrado fatal (2 [$< 0.1\%$] frente a 4 [0.1%]) y úlcera péptica (32 [0.7%] frente a 34 [0.8%]) fueron bajas y no difirieron significativamente entre los grupos de terapia combinada

Correspondencia:

*Patricio López-Jaramillo
E-mail: jplopezj@gmail.com

Fecha de recepción: 28-08-2021

Fecha de aceptación: 30-08-2021

DOI: 10.24875/RCCAR.M21000058

Disponible en internet: 18-10-2021

Rev Colomb Cardiol. 2021;28(4):299-301

www.rccardiologia.com

0120-5633 / © 2021 Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

y control. El mareo fue más común con el tratamiento combinado de dosis fija (1060 [11.7%] vs. 834 [9.2%]; $p < 0.0001$).

Estos resultados demuestran que la estrategia de tratamiento con dosis fijas reduce sustancialmente las tasas de ECV, IM, ACV, revascularización y muerte de causa cardiovascular en los pacientes sin antecedentes de ECV, es decir, en prevención primaria. Además, significa para nosotros la concreción de un esfuerzo multinacional de un grupo de investigadores que busca evidencias robustas que permitan recomendar intervenciones seguras y efectivas para reducir los eventos cardiovasculares, los cuales actualmente son la primera causa de mortalidad en todo el mundo⁵. El recorrido se inició en el año 2001 con la propuesta del concepto de terapia combinada, inicialmente como útil para la prevención cardiovascular secundaria, cuando la Wellcome Trust (WT) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) celebraron un taller conjunto sobre prevención secundaria en Londres, del cual surgió la publicación de un artículo en el que se planteó la proyección teórica de que la combinación de ácido acetilsalicílico, estatina, inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina y betabloqueante reduciría la ECV en un 75% en los pacientes en prevención secundaria⁶. A continuación, Wald y Law⁷ publicaron un artículo en el que proyectaron que el uso de un policomprimido con seis componentes conduciría a una reducción del 80% de la ECV a nivel poblacional si se administraba a personas mayores de 50 años, independientemente de los factores de riesgo⁷. Con estos dos trabajos y el informe del taller WT-OMS como base⁸, se contactó con varias compañías farmacéuticas en Occidente para plantearles el desarrollo de una formulación para un policomprimido. Sin embargo, pocas estuvieron interesadas debido a las modestas expectativas de beneficios, la necesidad de estudios de larga duración para obtener resultados claros y consistentes, y desde luego, en ese momento, por la falta de datos reales, y en consecuencia pocas empresas invirtieron en el desarrollo de un policomprimido.

El Population Health Research Institute (PHRI) de Canadá, junto con Cadila Pharmaceuticals, un laboratorio establecido en India, formularon un policomprimido compuesto por hidroclorotiazida, atenolol, ramipril, simvastatina y ácido acetilsalicílico, estudiaron su farmacocinética y farmacodinamia, y realizaron el estudio TIPS-1, el primer ensayo clínico de fase 2 con un policomprimido⁹.

Al mismo tiempo, se inició el estudio HOPE-3, un ensayo clínico factorial^{2,10,11}, el cual incluyó personas

sin ECV que presentaban un riesgo moderado, basado principalmente en la edad y la presencia de obesidad abdominal. Una vez reclutados, los participantes fueron aleatorizados para recibir una estatina o placebo, o una combinación de antihipertensivos o placebo. Este ensayo clínico, que incluyó 12,500 personas, permitió evaluar el beneficio de la terapia combinada en la prevención primaria de eventos cardiovasculares. Paralelamente se implementó el estudio HOPE-4 en Colombia y Malasia, con el cual se demostraron los beneficios de una estrategia integral consistente en la modificación de factores de riesgo utilizando un tratamiento estandarizado de una combinación a dosis fijas de dos antihipertensivos y una estatina, seguimiento y educación en casa por trabajadores de la salud no médicos, y apoyo de familiares y amigos de los pacientes, quienes sirvieron de motivadores para mejorar la adherencia al tratamiento farmacológico y no farmacológico. Esta estrategia basada en la comunidad redujo el riesgo estimado de ECV en un 50%¹².

El metaanálisis de los resultados de los estudios HOPE-3, Polylran y TIPS-3 muestra que son coherentes, complementarios y en conjunto proporcionan pruebas sólidas de los beneficios del policomprimido. Los datos demuestran una reducción del 50% en los eventos cardiovasculares, con beneficios similares sobre las muertes de causa cardiovascular, el IM, los ACV y la revascularización. Esto es un logro notable que ha sido posible gracias a la perseverancia de los grupos multinacionales liderados por el PHRI.

Ahora contamos con evidencia suficiente y robusta de que la terapia combinada a dosis fija es efectiva, segura y económica para combatir la ECV y reducir su carga de enfermedad. La utilización del policomprimido en todo el mundo, y especialmente en los países de ingresos medianos y bajos, puede ser una estrategia viable para reducir la principal causa de mortalidad mundial. La demostración de los beneficios del policomprimido puede conducir a una reducción adicional de aproximadamente la mitad de los eventos cardiovasculares futuros y de la mortalidad de causa cardiovascular, tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo.

Nuestra tarea ahora es convertir esta evidencia científica sólida en práctica clínica a través de la difusión nacional e internacional, con lo cual estaremos alcanzando las propuestas que para Latinoamérica propusimos hace 13 años¹³. A este compromiso, la *Revista Colombiana de Cardiología* se adhiere plenamente.

Financiamiento

Los autores no han recibido ningún soporte financiero en la elaboración de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con relación al contenido del editorial.

Bibliografía

1. 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. *Lancet*. 2021; Online August 29, 2021. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4).
2. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al. Blood pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2032-43.
3. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, Hemming K, Kamangar F, Ghavami A, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster, randomised trial. *Lancet*. 2019;394:672-83.
4. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, López-Jaramillo P, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;23:216-28.
5. Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mente A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020;395:795-808.
6. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet*. 2002;360:2-3.
7. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419-23.
8. World Health Organization. Secondary prevention of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries through community-based and health service interventions: World Health Organization and Wellcome Trust meeting report, 1-3 August 2001. (Consultado el 25 de agosto de 2021.) Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42567>.
9. Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al. 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.
10. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2009-20.
11. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, López-Jaramillo P, et al. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2016;374:2021-31.
12. Schwalm JD, McCready T, López-Jaramillo P, Yusoff K, Attaran A, Lamelas P, et al. A community-based comprehensive intervention to reduce cardiovascular risk in hypertension (HOPE 4): a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:1231-42.
13. López-Jaramillo P. Defining the research priorities to fight the burden of cardiovascular diseases in Latin America. *J Hypertens*. 2008;26:1886-9.