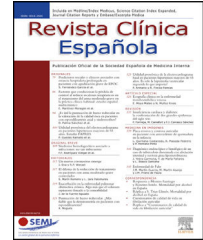




# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



ORIGINAL

## Efecto en la vida real sobre el control de los factores de riesgo asociado al inicio con polipíldora cardiovascular a partir de fármacos equipotentes



M. Portela-Romero<sup>a</sup>, S. Cinza-Sanjurjo<sup>b,\*</sup>, P. Conde-Sabarís<sup>b</sup>, M. Rodríguez-Mañero<sup>c</sup>, P. Mazón-Ramos<sup>c</sup>, D. Rey-Aldana<sup>d</sup> y J.R. González-Juanatey<sup>c</sup>

<sup>a</sup> CS Concepción Arenal, Área Sanitaria Integrada Santiago de Compostela. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Santiago de Compostela, España

<sup>b</sup> CS Porto do Son, Área Sanitaria Integrada Santiago de Compostela. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Santiago de Compostela, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela; Instituto de Investigación Sanitaria (IDIS), Universidad de Santiago de Compostela; Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Santiago de Compostela, España

<sup>d</sup> CS A Estrada, Área Sanitaria Integrada Santiago de Compostela. Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España

Recibido el 21 de marzo de 2021; aceptado el 13 de mayo de 2021

Disponible en Internet el 31 de julio de 2021

### PALABRAS CLAVE

Dislipemia;  
Hipertensión arterial;  
Riesgo cardiovascular;  
Polipíldora;  
Equipotencia

### Resumen

**Objetivo:** Analizar el impacto del inicio del tratamiento con la polipíldora-cardiovascular (CV) del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC-Ferrer), en las cifras de presión arterial (PA) y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), de los pacientes de nuestra área sanitaria que previamente recibían dosis equipotentes de estatinas y antihipertensivos.

**Material y métodos:** Se registraron todos los pacientes de nuestra área sanitaria (Santiago de Compostela) que a 31 de diciembre de 2019 tenían una prescripción activa de polipíldora-CV (CNIC-Ferrer), desde el 16 de enero de 2015. La fecha índice fue la fecha de inicio de prescripción de polipíldora-CV, y se analizaron los fármacos que previamente recibía el paciente para dislipemia e hipertensión arterial, clasificándose por equipotencias con atorvastatina y ramipril. Se analizó mediante la prueba *t*-Student para muestras apareadas las variaciones de colesterol LDL y PA.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [scinzas@semergen.es](mailto:scinzas@semergen.es) (S. Cinza-Sanjurjo).

**Resultados:** Analizamos 547 pacientes con una edad media de  $71,5 \pm 11,5$  años y la mayoría varones (60,6%). Observamos un descenso del colesterol LDL ( $-10,6$  [IC95%:  $-7,0$ ,  $-14,3$ ],  $p < 0,001$ ) en los pacientes ( $n = 471$ ) que iniciaron la polipíldora-CV con dosis previas equipotentes de atorvastatina. Documentamos una reducción de la PA sistólica ( $-3,7$  [IC95%:  $-0,4$ ,  $-6,9$ ],  $p = 0,029$ ) en los pacientes ( $n = 360$ ) con inicio a partir de dosis equipotentes de ramipril. En 88 pacientes, el inicio de la polipíldora-CV se hizo a partir de dosis equipotentes de atorvastatina y ramipril observándose un descenso del colesterol LDL ( $-8,7$  [IC95%:  $-3,8$ ,  $-13,6$ ],  $p = 0,001$ ) y de la PA sistólica ( $-3,6$  [IC95%:  $-7,8$ ,  $0,5$ ],  $p = 0,085$ ).

**Conclusiones:** El inicio del tratamiento con la polipíldora-CV, en pacientes que previamente recibían tratamientos equipotentes de atorvastatina y ramipril, se asoció a una mayor reducción del colesterol LDL y la PA sistólica.

© 2021 Los Autores. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Dyslipidemia;  
Hypertension;  
Cardiovascular risk;  
Polypill;  
Equivalent potency

## Real-life effect on the control of risk factors associated with initiation of the cardiovascular polypill created from equipotent drugs

### Abstract

**Objective:** This work aims to analyze the impact of Spain's National Center for Cardiovascular Research (CNIC-Ferrer)'s cardiovascular (CV)-polypill on blood pressure (BP) and low-density lipoprotein cholesterol (cLDL) levels in patients in our healthcare area who previously took equipotent doses of statins and antihypertensives.

**Material and methods:** All patients in our healthcare area (Santiago de Compostela, Spain) who, as of December 31, 2019, had an active prescription for the CV-polypill (CNIC-Ferrer) since January 16, 2015 were registered. The index date was the start date of the CV-polypill prescription. The drugs the patient had previously received for dyslipidemia and hypertension were analyzed, classifying them by their equivalent potency to atorvastatin and ramipril. Changes in cLDL and BP were analyzed by means of Student's t-test for paired samples.

**Results:** We analyzed 547 patients with a mean age of  $71.5 \pm 11.5$  years. The majority were men (60.6%). We observed a decrease in cLDL ( $-10.6$  [95% CI:  $-7.0$ ,  $-14.3$ ],  $p < .001$ ) in patients who started taking the CV-polypill who had previously taken equally potent doses of atorvastatin ( $n = 471$ ). We documented a reduction in systolic BP ( $-3.7$  [95% CI:  $-0.4$ ,  $-6.9$ ],  $p = .029$ ) in patients who had previously taken equally potent doses of ramipril ( $n = 360$ ). In 88 patients, the CV-polypill was started via equally potent doses of atorvastatin and ramipril, with a decrease in cLDL ( $-8.7$  [95% CI:  $-3.8$ ,  $-13.6$ ],  $p = .001$ ) and systolic BP ( $-3.6$  [95% CI:  $-7.8$ ,  $0.5$ ],  $p = .085$ ).

**Conclusions:** The initiation of treatment with the CV-polypill in patients who previously received equally potent treatment with atorvastatin and ramipril was associated with a greater reduction in cLDL and systolic BP.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El concepto de polipíldora surge a partir de una estimación teórica, en la que se planteó que la administración combinada y simultánea de varios fármacos, indicados para el control de diferentes factores de riesgo cardiovascular (FRCV), podría reducir la incidencia de eventos cardiovasculares (CV) en un 80%<sup>1</sup>. Los ensayos clínicos posteriores confirmaron la eficacia en el descenso del colesterol LDL (colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad [cLDL]) y la presión arterial (PA) tanto en prevención primaria<sup>2</sup> como secundaria<sup>3</sup>. Recientemente, se ha demostrado la eficacia de añadir ácido acetilsalicílico (AAS) a una polipíldora en la reducción de eventos CV<sup>4</sup>.

Uno de los argumentos a favor de la polipíldora-CV es la mejora de la adherencia. Así el estudio FOCUS, *Fixed*

*Dose Combination Drug (Polypill) for Secondary Cardiovascular Prevention*, (AAS, simvastatina y ramipril; *polypill CNIC-FS-Ferrer*), demostró el aumento de la adherencia, sin observar descensos significativos de la PA ni el cLDL<sup>5</sup>. Otro ensayo clínico farmacodinámico reciente demostró que la polipíldora-CV *CNIC-Ferrer con atorvastatina* descendía las cifras del cLDL, aunque no de la PA, por un posible efecto sinérgico entre los componentes<sup>6</sup>.

El estudio SORS, registro prospectivo clínico en una población de México<sup>7</sup>, describió que el uso de la polipíldora-CV reducía tanto el cLDL<sup>8</sup> como la PA más que el tratamiento por separado<sup>9</sup>. Sin embargo, no disponemos de datos en la vida real, que permitan analizar su impacto sobre dichos factores de riesgo, en un escenario de práctica clínica habitual comparándola con el tratamiento previo a dosis equipotentes de estatinas y antihipertensivos.

Ante la evidencia disponible, planteamos la hipótesis de que la polipíldora-CV podría asociarse a una mayor reducción de las cifras de la PA y el cLDL en pacientes que previamente recibían tratamiento con dosis equipotentes de estatinas y antihipertensivos.

El objetivo de nuestro estudio fue analizar el impacto del inicio del tratamiento con la polipíldora-CV CNIC-Ferrer sobre las cifras de la PA y el cLDL de los pacientes de nuestra área sanitaria que previamente recibían dosis equipotentes de estatinas y antihipertensivos.

## Material y métodos

### Pacientes

Se plantea un análisis observacional retrospectivo de todos los pacientes en los que existiera una prescripción activa de la polipíldora-CV (de enero de 2015 a diciembre de 2019) en el conjunto de nuestra área sanitaria (Santiago de Compostela), a partir del módulo de prescripción de nuestra historia clínica electrónica.

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G) con código de registro 2021/056.

Las variables registradas se exponen y definen en el [material adicional](#).

### Variable objetivo

Analizamos los cambios en las cifras de la presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD) en cada visita al centro de salud y el perfil lipídico completo (colesterol total, triglicéridos, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad [cHDL] y cLDL) en cualquier análisis de sangre.

Se registraron las medidas de ambas variables existentes en el período comprendido desde un año antes de la fecha índice hasta el final del período de observación. Para la exposición de los resultados, se compara la PA o el cLDL antes del uso de la polipíldora-CV con la última medición realizada con el tratamiento anterior ([figura S1 del material adicional](#)).

### Análisis estadístico

Para el procesamiento y análisis de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 22.0 para Windows.

En el análisis descriptivo de la muestra se utilizaron los parámetros descriptivos de variables: media y desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico (P25, P75) y cálculo de proporciones. El análisis bivalente de las variables cualitativas se realizó mediante las pruebas de la  $\chi^2$ .

Para analizar el impacto del tratamiento con polipíldora-CV se analizó la variación de las cifras de la PA y el LDL en cada paciente, antes y después del tratamiento. Para ello se realizó la comparación mediante la prueba *t*-Student para muestras apareadas. Se realizó el cálculo para la muestra en su totalidad y también en diferentes subgrupos de equipotencia a ramipril y atorvastatina, atendiendo a los antihipertensivos e hipolipemiantes que tomaban previamente<sup>10–12</sup>.

Todos los resultados se han expuesto con un decimal y en ningún caso se redondeó durante el cálculo. Se consideró estadísticamente significativo un valor de *p* inferior a 0,05.

## Resultados

### Descripción de la muestra

Se registraron los datos de 547 pacientes ([tabla 1](#)). La edad media fue de  $71,5 \pm 11,5$  años y un 60,6% eran varones. El FRCV más prevalente fue la HTA, el 2,1% de los pacientes tenían enfermedad CV previa y el 19,7% mostraban criterios de enfermedad renal crónica (ERC). La mediana de seguimiento de la muestra fue de 55 (15, 118) meses.

La [figura S2 del material adicional](#) muestra los fármacos hipolipemiantes (A) y antihipertensivos (B) prescritos previamente al inicio de la polipíldora-CV. Además, el 68,5% estaba en tratamiento con AAS.

El inicio de la polipíldora-CV fue realizado por médicos de Atención Primaria en el 79,3% de los casos, seguido por cardiólogos (6,2%) y neurólogos (2,9%).

El descenso medio de PAS y PAD, y los cambios en el perfil lipídico en la totalidad de la muestra, se representan en la [figura S3 del material adicional](#).

### Equipotencias a ramipril de la polipíldora-CV

La [tabla 1](#) muestra las características basales de los pacientes a los que se les prescribió cada una de las dosis de ramipril, fármaco prescrito sobre todo a pacientes con dosis equipotentes como monocomponente: ramipril 2,5 mg (*n* = 84; 48,6%), ramipril 5 mg (*n* = 77; 43,8%) y ramipril 10 mg (*n* = 62; 31,3%).

El uso de diuréticos fue similar entre los 3 grupos de prescripción de ramipril (28,0% vs. 20,7% vs. 27,4%, respectivamente, *p* = 0,218) así como el de betabloqueantes (32,9% vs. 28,3% vs. 31,3%, respectivamente, *p* = 0,341). Los calcio-antagonistas se utilizaron más asociados a la dosis de 10 mg de ramipril (14,0% vs. 17,0% vs. 30,5%, respectivamente, *p* < 0,001).

El inicio del tratamiento con ramipril 2,5 mg se asoció a descensos significativos de PAS (*p* < 0,001) y PAD (*p* = 0,004) y de la PAS con la de 10 mg (*p* < 0,001). Los descensos con la dosis de 5 mg no alcanzaban significación estadística ([figura S4 del material adicional](#)). En los casos en que el cambio a ramipril se hacía a partir de otras moléculas equipotentes, se observó un descenso de 3,7 mmHg de la PAS (*p* = 0,029) ([fig. 1](#)).

### Equipotencias a atorvastatina de la polipíldora-CV

En la [tabla 1](#) se muestra las características basales de los pacientes en función de la dosis de atorvastatina de la polipíldora-CV. Esta se inició mayoritariamente en pacientes tratados con estatinas equipotentes a atorvastatina 20 mg (*n* = 328; 59,4%) y atorvastatina 40 mg (*n* = 143; 66,1%). El inicio de tratamiento con la polipíldora que contenía atorvastatina 20 mg o 40 mg se asoció a un descenso significativo del cLDL (*p* = 0,005 y *p* < 0,001, respectivamente) ([figura S3 del material suplementario](#)).

**Tabla 1** Características basales en el total de pacientes y según la composición de la polipíldora-CV

	Total (n = 547)	Según composición de polipíldora-CV						
		AT 20 mg (n = 379)	AT 40 mg (n = 168)	p	RAM 2,5 mg (n = 173)	RAM 5 mg (n = 176)	RAM 10 mg (n = 198)	p
Sexo (mujer), n (%)	218 (39,4)	166 (44,0)	50 (29,8)	0,002	52 (30,1)	67 (38,1)	98 (49,5)	< 0,001
Edad (años) (media ± DE)	71,5 ± 11,5	72,5 ± 11,2	69,3 ± 11,8	0,004	70,6 ± 13,3	71,8 ± 10,6	72,2 ± 10,3	0,373
Historia familiar enfermedad CV, n (%)	27 (5,0)	11 (3,0)	16 (9,6)	0,001	9 (5,2)	9 (4,6)	10 (5,1)	0,962
Obesidad, n (%)	225 (41,8)	11 (3,0)	16 (9,6)	0,001	63 (36,6)	75 (42,6)	90 (45,5)	0,223
Hipercolesterolemia, n (%)	473 (86,3)	163 (42,7)	65 (38,7)	0,378	144 (83,2)	159 (90,3)	169 (85,4)	0,139
Hipertensión, n (%)	485 (88,5)	334 (88,0)	138 (82,1)	0,067	136 (78,6)	162 (92,0)	186 (93,9)	0,000
Diabetes mellitus, n (%)	229 (41,8)	162 (42,7)	67 (39,9)	0,531	68 (39,3)	74 (42,0)	87 (43,9)	0,664
Enfermedad CV previa, n (%)	11 (2,1)	8 (2,2)	3 (1,8)	0,796	2 (1,2)	5 (2,9)	4 (2,1)	0,540
Insuficiencia cardíaca, n (%)	42 (7,7)	163 (42,9)	67 (39,9)	0,505	68 (39,3)	74 (42,0)	87 (43,9)	0,664
Enfermedad renal crónica, n (%)	108 (19,7)	29 (7,7)	13 (7,7)	0,998	12 (6,9)	17 (9,7)	13 (6,6)	0,483
Fibrilación auricular, n (%)	15 (2,7)	75 (19,7)	33 (19,6)	0,980	49 (28,3)	25 (14,2)	34 (17,2)	0,002
IMC (kg/m <sup>2</sup> ; media ± DE)	30,6 ± 5,2	30,7 ± 5,4	30,2 ± 4,6	0,311	30,2 ± 5,0	30,4 ± 4,7	30,9 ± 5,6	0,546
PAS (mmHg) (media ± DE)	142,7 ± 18,4	144,9 ± 18,2	137,4 ± 17,5	< 0,001	140,8 ± 19,8	142 ± 17,9	144,7 ± 17,4	0,172
PAD (mmHg) (media ± DE)	79,2 ± 12,1	80,4 ± 11,7	76,3 ± 12,5	0,001	77,7 ± 12,6	79,0 ± 12,3	80,4 ± 11,4	0,164
Colesterol total (mg/dL) (media ± DE)	176,1 ± 80,2	182,2 ± 93,0	163,2 ± 38,3	0,001	173,9 ± 49,2	171,9 ± 43,4	182,0 ± 119,0	0,446
Triglicéridos (mg/dL) (media ± DE)	131,9 ± 73,4	128,3 ± 73,0	140,4 ± 74,7	0,081	135,6 ± 83,1	135,9 ± 75,9	124,9 ± 61,1	0,269
Colesterol HDL (mg/dL) (media ± DE)	48,2 ± 16,6	50,0 ± 18,1	44,3 ± 12,0	< 0,001	47,2 ± 14,2	48 ± 15,8	49,2 ± 19,1	0,532
Colesterol LDL (mg/dL) (media ± DE)	98,8 ± 35,6	102,7 ± 37,0	90,48 ± 31,1	< 0,001	99,4 ± 40,1	96,3 ± 33,3	100,6 ± 33,2	0,528

Las variables cuantitativas se muestran en media ± DE. Las variables cualitativas se muestran en número total de pacientes (n) y porcentaje sobre el total de la muestra.

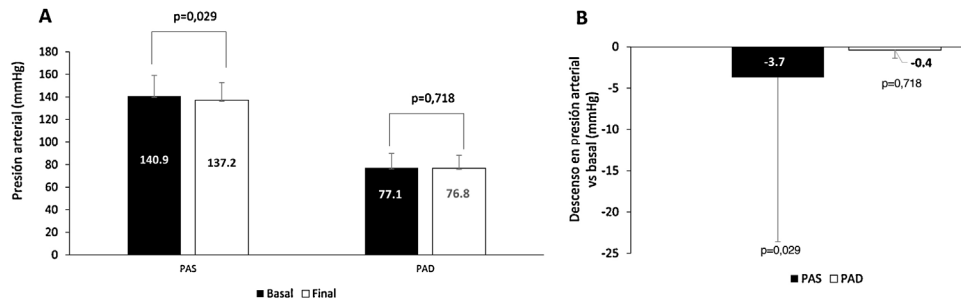
AT: atorvastatina; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; Enfermedad CV: enfermedad cardiovascular; HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; colesterol LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; RAM: ramipril.

En los casos en los que la estatina de la polipíldora-CV se cambiaba a partir de otra equipotente diferente previa observamos un descenso medio del cLDL de 10,6 mg/dL ( $p < 0,001$ ) (fig. 2).

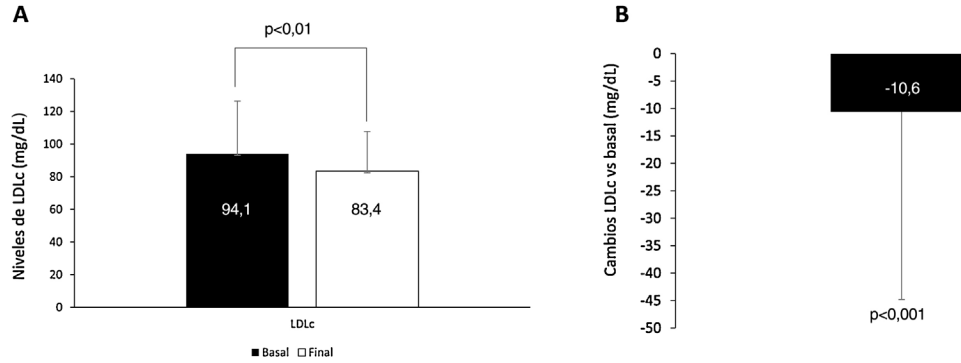
En los casos en los que el intercambio se hizo simultáneamente a dosis equipotentes de ramipril y atorvastatina ( $n = 88$ ), se observó un descenso de 8,7 mg/dL en el cLDL ( $p = 0,001$ ), sin alcanzar significación estadística el descenso de la PA (fig. 3).

## Discusión

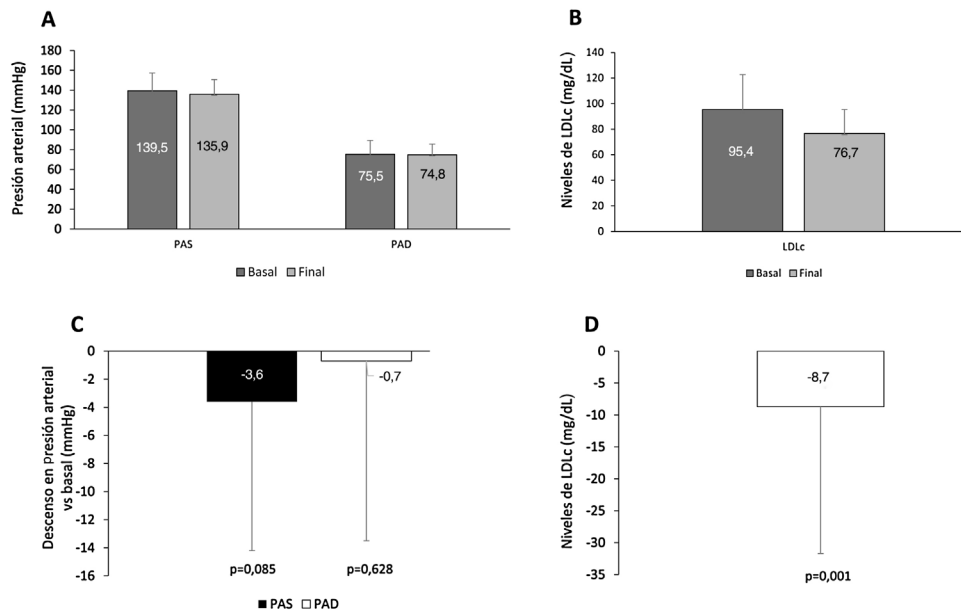
Los resultados de nuestro estudio muestran que en la práctica clínica habitual en los pacientes en los que se inicia el tratamiento con la polipíldora-CV se observa una significativa reducción del cLDL y la PAS, en relación con los valores previos bajo un tratamiento con dosis equipotentes de estatinas y antihipertensivos.



**Figura 1** Cambio en los valores de presión arterial (A) y descensos en valores absolutos (B) en pacientes que tomaban fármacos antihipertensivos equipotentes con ramipril de la polipíldora-CV antes del cambio.



**Figura 2** Cambio en los valores de LDLc (A) y descensos en valores absolutos (B) en pacientes que tomaban fármacos equipotentes de atorvastatina en la polipíldora-CV antes del cambio.



**Figura 3** Cambio en los valores de presión arterial (A), LDLc (B) y descensos en valores absolutos de ambos (C y D) en pacientes que recibieron simultáneamente ambos fármacos equipotentes con la polipíldora-CV antes del cambio.

Nuestros hallazgos podrían justificar una mayor adherencia terapéutica al sustituir los componentes individuales por la polipíldora-CV y un posible efecto sinérgico de sus componentes<sup>5-7,13,14</sup>.

En nuestro conocimiento es la primera vez que se describe la eficacia en la práctica clínica habitual de la

polipíldora-CV sobre el control lipídico y la PA en comparación con monocomponentes de fármacos equipotentes y puede dar una información complementaria a la de los ensayos clínicos o los registros prospectivos<sup>7</sup>. Pensamos que nuestros hallazgos tienen ciertas implicaciones clínicas para la optimización del control de factores de riesgo

cardiovascular (cLDL y PA) y la prevención secundaria de los pacientes con cardiopatía isquémica.

Diversas publicaciones han descrito una mayor cumplimentación terapéutica con polipíldoras en relación con el tratamiento con monocomponentes. Sin embargo, los resultados no son uniformes cuando se valora su eficacia sobre el control del cLDL y cifras de PA. Así, en el estudio FOCUS la mayor adherencia terapéutica descrita no se acompañó de una reducción significativa de los niveles de cLDL o PA en el grupo de pacientes que recibió la polipíldora con relación a los tratados con monocomponentes<sup>5</sup>. Los autores comentan que la ausencia de un mejor control a pesar de un incremento significativo en la cumplimentación terapéutica podría ser por diversas razones, entre ellas, las características del diseño del ensayo clínico con una polipíldora que incluía simvastatina.

El estudio SORS<sup>7</sup> evaluó la eficacia clínica (en términos de reducción de la PA y lípidos) en un grupo heterogéneo de pacientes (prevención secundaria y pacientes de alto y moderado riesgo cardiovascular) que recibieron la polipíldora-CV en la práctica clínica real en México. Los pacientes recibieron durante un año, además de su tratamiento habitual, una polipíldora que contenía 100 mg de aspirina, 5 o 10 mg de ramipril y 40 mg de simvastatina. Se observó una reducción significativa de las cifras de la PA, el colesterol total y cLDL sin cambios en el cHDL. En concreto conviene destacar el descenso de cLDL medio de 26,3 mg/dL partiendo de una media de 137,3 mg/dL.

Las diferencias observadas en el presente estudio pueden ser por los niveles basales menores de cLDL en nuestros pacientes que partían de 102,4 mg/dL a los que se les prescribió la dosis de 20 mg de atorvastatina y 90,5 mg/dL en los tratados con 40 mg.

Los resultados de nuestro análisis complementan, en nuestro medio, aspectos clínicos asociados al tratamiento con la polipíldora-CV al incluir a todos los pacientes tratados con esta estrategia en condiciones de práctica clínica real en un área sanitaria.

Por otro lado, evaluamos la eficacia en términos de reducción de la PA y los niveles lipídicos en pacientes tratados con antihipertensivos e hipolipemiantes con potencia similar a los componentes de la polipíldora-CV, permitiéndonos conocer su efecto incremental real frente al tratamiento con monocomponentes.

Como hemos mencionado, en nuestro conocimiento, es la primera vez que se lleva a cabo un estudio de estas características y que podría reforzar el papel de las polipíldoras como la estudiada para lograr una mejor prevención cardiovascular. La mayor eficacia de la polipíldora-CV en la reducción de la PA y el cLDL podría relacionarse, además de con mejor cumplimentación terapéutica, con un posible efecto sinérgico de la administración conjunta de los fármacos que la componen.

En un ensayo clínico reciente se observa una reducción mayor de las cifras de la PA, determinada mediante monitorización ambulatoria, y el cLDL en el grupo de pacientes aleatorizados a la polipíldora-CV en relación con los tratados con los monocomponentes (ramipril y atorvastatina) aunque tan solo la reducción del cLDL alcanzaba significación estadística<sup>6</sup>. En concreto se observaba una reducción adicional del cLDL del 7% similar a la descrita al duplicar la dosis de estatina.

La ausencia de diferencias en la cumplimentación terapéutica de los pacientes en las 3 ramas del ensayo descarta su influencia sobre los resultados y plantea la posibilidad de sinergias entre estatinas e IECA.

Finalmente, cabe mencionar la elevada utilización de la aspirina en nuestros pacientes ya que menos del 10% tenían enfermedad CV previa. Un infrarregistro de la enfermedad cardiovascular en las historias clínicas o la decisión de antiagregar a pacientes según su riesgo CV elevado podría influir en este hallazgo.

Los resultados recientes del estudio POLYCAP 3 con otra polipíldora (simvastatina, atenolol, hidroclorotiazida y ramipril), asociada o no al AAS en pacientes de riesgo intermedio, muestran que la terapia combinada con aspirina se relacionaba con una reducción significativa de los eventos CV<sup>4</sup>.

### Limitaciones del estudio

Este estudio retrospectivo analiza las características clínicas incluidas en la historia clínica electrónica integrada de pacientes tratados con la polipíldora-CV en nuestra área sanitaria y presenta las limitaciones inherentes a este tipo de diseños en los que las determinaciones de la PA y las prescripciones de fármacos se llevan a cabo en un escenario de práctica clínica habitual.

Sin embargo, pensamos que estas características podrían ser también una fortaleza al no existir condicionantes en la evaluación clínica de los pacientes, incluyendo la determinación de las cifras de la PA ni la periodicidad de las determinaciones analíticas. Además, al evaluar los cambios teniendo en cuenta la equipotencia de los componentes de la polipíldora-CV con el tratamiento previo con monocomponentes se refuerza la hipótesis de un efecto neto sinérgico aportado por la polipíldora.

No disponemos del conjunto de variables de todos los pacientes ya que estaba subordinado a su registro en la historia clínica; sin embargo, los valores perdidos por variable eran del 0,07%, hecho que refuerza la validez de nuestros hallazgos. En esta línea, la disponibilidad de información como los tratamientos adyuvantes y la evolución de controles de la PA y el análisis de cLDL son suficientemente abundantes como para analizar la evolución de las variables principales y controlar el efecto de los factores de confusión.

Somos conscientes de que asumir equipotencias de antihipertensivos y estatinas con ramipril y atorvastatina de la polipíldora-CV tiene ciertas limitaciones; sin embargo, son las recomendadas por las guías de práctica clínica y los metaanálisis de referencia<sup>10-12</sup>.

Finalmente, desconocemos la indicación de la polipíldora-CV y no hemos podido evaluar la cumplimentación terapéutica de los pacientes, ni durante el período de tratamiento con monocomponentes ni con la polipíldora-CV, hechos que podrían influir en nuestros resultados.

### Conclusiones

El inicio del tratamiento con la polipíldora-CV se asoció a un descenso significativo de las cifras del cLDL y la PA. En los pacientes que previamente habían recibido un tratamiento

equipotente (estatina y antihipertensivo), el inicio de la polipildora-CV se asoció con un descenso considerable del cLDL que no alcanzó significación estadística en el caso de la PAS.

Como hemos descrito, nuestros hallazgos sugieren, en un escenario de práctica clínica habitual, las observaciones de ensayos clínicos y registros prospectivos que indican que dichos efectos podrían estar asociados a una mejor cumplimiento terapéutica y un posible efecto sinérgico entre fármacos.

## Financiación

Los autores no han recibido ninguna financiación para el desarrollo de este estudio.

## Conflicto de intereses

Los autores no declaran ningún conflicto de intereses en relación con este artículo.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.rce.2021.05.004](https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.05.004).

## Bibliografía

1. Wald NJ, Law MP. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
2. 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.
3. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk for CVD. The UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:918–29.
4. Yusuf S, Joseph P, Dans A, Gao P, Teo K, Xavier D, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;384:216–28.
5. 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 projects. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071–82.
6. González-Juanatey JR, Tamargo J, Torres F, Weisser B, Oudovenko N. Pharmacodynamic study of the cardiovascular polypill. Is there any interaction among the monocomponents? *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:51–8.
7. Castellano JM, Verdejo J, Ocampo S, Ríos MM, Gómez-Álvarez E, Borrayo G, et al. Clinical effectiveness of the cardiovascular polypill in a real-life setting in patients with cardiovascular risk: The SORS Study. *Arch Med Res*. 2019;50:31–40.
8. Gómez-Álvarez E, Verdejo J, Ocampo S, Ponte-Negretti CI, Ruiz E, Ríos MM. The CNIC-polypill improves atherogenic dyslipidemia markers in patients at high risk or with cardiovascular disease: Results from a real-world setting in Mexico. *IJC Hear Vasc*. 2020;29, 100545.
9. Gómez-Álvarez E, Verdejo J, Ocampo S, Ruiz E, Martínez-Ríos MA. Reaching blood pressure guideline targets with the CNIC polypill in patients with a previous cardiovascular event in Mexico: a post hoc analysis of the SORS study. *Future Cardiol*. 2020;16:53–60.
10. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers for treating essential hypertension. *Ann Intern Med*. 2008;148:16–29.
11. The ONTARGET investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med*. 2008;358:1547–59.
12. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Capotano AL, et al. Authors/Task Force Members 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016;37: 2315–81.
13. Roy A, Naik N, Srinath Reddy K. Strengths and limitations of using the polypill in cardiovascular prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:45.
14. Bramlage P, Sims H, Minguet J, Ferrero C. The polypill: An effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:297–310.