

ROL DE LAS POLIPÍLDORAS EN LA REDUCCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR EN PREVENCIÓN PRIMARIA

FERNANDO BOTTO¹, CARLOS TAJER², RAFAEL DÍAZ³, DANIEL PIÑEIRO⁴, ÁLVARO SOSA LIPRANDI⁵

¹Investigación Clínica, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA), Buenos Aires, ²Servicio de Cardiología, Hospital de Alta Complejidad El Cruce, Florencio Varela, Provincia de Buenos Aires,

³Estudios Clínicos Latin América (ECLA), Rosario, Santa Fe, ⁴Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, ⁵Servicio de Cardiología, Sanatorio Güemes, Buenos Aires, Argentina

Resumen A diferencia de los medicamentos que contienen combinaciones de dosis fijas, como los recomendados por las guías clínicas para tratar la hipertensión arterial, las llamadas polipíldoras contienen varios fármacos que tratan simultáneamente dos o más afecciones cardiovasculares o factores de riesgo. Se propusieron hace 2 décadas, tanto para prevención primaria como secundaria, con la hipótesis de que tengan amplia difusión y penetración poblacional, es decir, que mejoren el uso de terapéuticas con probados beneficios en forma individual, gracias a un incremento en la adherencia de los pacientes al reducir el número de comprimidos diarios y también al tener un costo igual o menor. En esta revisión simple, planteamos una mirada de la estratificación del riesgo distinta a la planteada por los puntajes clínicos y resumimos los beneficios de las polipíldoras en el tratamiento de los factores de riesgo y en la reducción de eventos cardiovasculares mayores. Adicionalmente, repasamos los mensajes clínicos del ensayo HOPE-3, que apuntan a controlar dos de las condiciones más prevalentes, como son la hipertensión arterial y el colesterol elevado, mediante una combinación de candesartán, hidroclorotiazida y rosuvastatina. Finalmente, proponemos su potencial indicación en un sistema sanitario heterogéneo como el de nuestro país, tanto a nivel poblacional basado en el riesgo intermedio o bajo, determinado intuitivamente o usando un calculador de riesgo, así como también en la atención personalizada que se practica en muchos escenarios sanitarios.

Palabras clave: prevención primaria, polipíldoras, hipertensión arterial, colesterol elevado

Abstract *Role of polypills in cardiovascular risk reduction in primary prevention*

Unlike medications that contain fixed-dose combinations, such as those recommended by clinical guidelines for treating high blood pressure, the so-called polypills contain several drugs that simultaneously treat two or more cardiovascular conditions or risk factors. They were proposed 2 decades ago, both for primary and secondary prevention with the hypothesis that they could have wide dissemination and population penetration, improving the use of therapeutics with proven benefits individually, thanks to an increase in patient adherence by reducing the number of daily tablets and also by having an equal or lower cost.

In this simple review, we present a look at risk stratification different from that posed by clinical scores and summarize the benefits of polypills in the treatment of risk factors and in the reduction of major cardiovascular events. Additionally, we review the clinical messages of the HOPE-3 trial, which aim to control two of the most prevalent conditions, such as high blood pressure and high cholesterol, through a combination of candesartan, hydrochlorothiazide and rosuvastatin. Finally, we propose its potential indication in a heterogeneous health system such as that of our country, both at the population level based on intermediate or low risk, determined intuitively or using a risk calculator, as well as in the personalized care that is practiced in many health scenarios.

Key words: primary prevention, polypills, high blood pressure, high cholesterol

Las enfermedades crónicas no transmisibles, abarcan a las enfermedades cardiovasculares (ECV), oncológicas, respiratorias crónicas y diabetes, y representan la primera causa de muerte en el mundo. Dentro de ellas, las ECV, que incluyen el infarto agudo de miocardio (IAM) y el accidente cerebrovascular (ACV), son las responsables del mayor número de muertes. En 2019, las ECV causaron 18 560 000 muertes a nivel global, las oncológicas 10 080 000, la diabetes 1 550 000 y las respiratorias crónicas 3 970 000. Cabe destacar, que las ECV no solo encabezan la tasa de muerte en personas mayores de 69 años (12 170 000), sino también en la edad media (5 110 000 entre 50 y 69 años) y en adultos jóvenes (1 240 000 entre 15 y 49 años)¹. En Argentina, en 2019 las ECV provocaron 101 595 muertes (74 936 en mayores de 69 años, 22 315 entre 50 y 69 años y 4344 entre 15 y 49 años)¹.

Si bien la tasa de mortalidad global desciende en todo el mundo (354.50/100 000 habitantes en 1990, 239.85/100 000 en 2019), incluyendo la Argentina (335.89/100 000 en 1990, 183.93/100 000 en 2019), la tasa de descenso es mayor en países de altos ingresos (282.94/100 000 en 1990, 133.78/100 000 en 2019, reducción del 47%) en comparación con los de bajos ingresos (355.16/100 000 en 1990, 304.20/100 000 en 2019, reducción del 14%)². Más aún, en los últimos 10 años hubo un enlentecimiento en la reducción de la tasa de muerte prematura por ECV en toda América. Martínez y col. señalan la reducción porcentual de la tasas de años de vida ajustados por discapacidad (*Disability Adjusted Life Years*, DALY) estandarizados por edad por cada 100 000 habitantes: entre 1990 y 2017, fue de -1.8% en América y -2.8% en Argentina; por el contrario, entre 2017 y 2019 fue de -0.7% en América y -1.2% en Argentina³. Por lo tanto, puede afirmarse que: 1) las ECV son la principal causa de muerte en el mundo y en Argentina, 2) las ECV afectan no solo a las poblaciones arias sino también a personas de edad media y adultos jóvenes, 3) las ECV comprometen particularmente a los países de bajos ingresos, y 4) existe un descenso en la mortalidad global por ECV, especialmente en los países de altos ingresos, pero dicha disminución es menor y más lenta en países de bajos ingresos.

Como concepto general, las enfermedades son el producto del genoma de cada individuo, así como de su exposoma, que es la suma de factores externos a los que una persona está expuesta durante toda su vida, siendo probablemente el exposoma la principal causa en la mayoría de las enfermedades^{4, 5}. En particular, las ECV se relacionan con condiciones denominadas factores de riesgo cardiovascular (FRCV). De acuerdo a Roth y col. los FRCV pueden clasificarse en metabólicos, ambientales, ocupacionales y conductuales⁶. Dentro de los primeros, la hipertensión arterial (HTA) y la hipercolesterolemia (HCoL) son los que producen la mayor carga

de enfermedad estimada en DALY y muertes, y continúan creciendo día a día a nivel global y regional^{6, 7}. Según la *NCD Risk Factor Collaboration* 2019, el 59% de las mujeres y el 49% de los hombres refieren diagnóstico previo de HTA a nivel mundial, el 47% de las mujeres y el 38% de los hombres reciben tratamiento, y la tasa de control es de 23% para las mujeres y 18% para los hombres⁸. Por su parte, Gitt y col. comunican que 73.2% de los pacientes en el mundo no alcanzan el objetivo de colesterol LDL correspondiente a su nivel de riesgo⁹. En resumen, la prevalencia de HTA y HCoL es muy elevada, y las tasas de diagnóstico, tratamiento y control son bajas. Por lo tanto, únicamente la implementación de programas de salud pública e intervenciones clínicas costo-efectivas y escalables que tengan como objetivo el control de los FRCV, podrán promover la salud cardiovascular y reducir las discapacidades y muertes prematuras por ECV⁶.

Lamentablemente, existe una brecha entre las evidencias científicas y su empleo en el mundo real. Para mejorar la calidad y la eficacia de los cuidados de la salud se requiere el empleo urgente de herramientas tales como la ciencia de la implementación, que consiste en el estudio de los métodos para promover la incorporación sistemática de los resultados de la investigación y otras prácticas basadas en la evidencia en la práctica cotidiana¹⁰. Para ello, es imprescindible considerar la mejor evidencia disponible, así como las preferencias y expectativas de los pacientes y sus circunstancias individuales¹¹, y además contar con un contexto propicio¹², en el cual deberían superarse barreras para la implementación a nivel de los pacientes, los médicos y otros prestadores de salud y de los sistemas de salud¹³. Las estrategias son, entre otras, 1) el tamizaje y la estratificación de riesgo de la población, 2) el inicio oportuno del tratamiento, y 3) el incremento de la adherencia al tratamiento a lo largo de la vida. Para concretarlas, debe garantizarse la asequibilidad y disponibilidad de los medicamentos, y emplear intervenciones tales como las combinaciones farmacológicas de dosis fijas (CDF) y las polipíldoras¹³.

Las CDF ya se indican con demostrada eficacia y efectividad en otras enfermedades, como la tuberculosis (TBC) y el Sida causado por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)^{14, 15}. Recientemente, han sido incluidas en la Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) algunas CDF para el tratamiento de la HTA¹⁶. Con respecto a las polipíldoras, constituyen una opción superadora destinada no solo al tratamiento de entidades nosológicas aisladas, sino también a los FRCV en su conjunto. Es decir, representan una herramienta para pasar de un enfoque individual y nosológico, a uno basado en la población (comunidad) y el riesgo. Lógicamente, las polipíldoras deben ser accesibles, efectivas, seguras y de muy bajo costo, para permitir su indicación en prevención primaria y secundaria de ECV.

Riesgo cardiovascular poblacional e individual

El reconocimiento de la asociación de los FRCV con la aparición precoz de ECV tiene sólidas evidencias surgidas de numerosos estudios observacionales, como la cohorte de Framingham¹⁷ y el ensayo caso-control INTERHEART¹⁸. Dichos FRCV actúan fundamentalmente favoreciendo el desarrollo, o bien, incrementando el progreso de dos condiciones sistémicas asociadas al envejecimiento arterial y causales de consecuencias graves como el IAM y el ACV: la aterosclerosis (acúmulo en la pared arterial de placas de colesterol o ateromas) y la arteriosclerosis (aumento difuso de la rigidez arterial). La práctica médica concentra gran parte de los esfuerzos en la prevención primaria orientados a la detección de personas con "riesgo individual" elevado, para concentrar en ellas estrategias higiénicas y farmacológicas. Dicho riesgo se estima mediante distintos puntajes clínicos y calculadores derivados de cohortes poblacionales, como el *score* de Framingham, el americano (AHA/ACC), el europeo (SCORE-2) y la propuesta de regionalización internacional de la OMS con algoritmos específicos para 21 regiones¹⁹. Actualmente, se dispone de un calculador sencillo, el Cardiacal^{®20}, que estima el riesgo individual a 10 años para IAM, ACV o muerte cardiovascular para las 6 regiones de América basado en la edad, presión arterial (PA), diabetes, sexo, colesterol total y tabaquismo.

En 1985, Geoffrey Rose publicó un análisis titulado "Individuos enfermos y poblaciones enfermas"²¹, que constituye una contribución fundamental al pensamiento epidemiológico. Contraponen dos modelos de estrategias preventivas, la individual, descrita antes, orientada a detectar individuos con alto riesgo; y la poblacional, que contempla estrategias orientadas a una reducción menor de diferentes FRCV pero con alto impacto comunitario. El aspecto central de este pensamiento considera que las enfermedades de alta prevalencia, como las ECV, obedecen a factores presentes en mayor o menor medida en toda la población, como parte de una cultura que incluye aspectos socioeconómicos, hábitos nutricionales y actividad física, como elementos destacados. Una observación clave señala que en el estudio de Framingham, si bien los pacientes con niveles muy elevados de colesterol tienen mayor riesgo, la mayor parte de los eventos cardiovasculares ocurren en personas con valores similares a los que no los padecen²². Sobre esta base, se afirma que un gran número de personas con bajo riesgo pueden originar más casos de ECV que un pequeño número de personas con alto riesgo. En forma similar, en el estudio WHI (*Women's Health Initiative*) solo el 32% de las mujeres que padecen eventos cardiovasculares provienen de grupos de moderado/alto riesgo (1% por año) o alto riesgo (2% por año)²³. Es decir, dos terceras partes de los casos no serían identificados mediante estrategias

preventivas individuales que seleccionan solo candidatos de alto riesgo. Igualmente, un análisis del estudio PROCAM señala que la mayoría de los IAM se producen en pacientes con riesgo intermedio (31.7%) y aun bajo (31.4%), comparados con el riesgo elevado (36.9%)²⁴.

Siguiendo la hipótesis de que lo que habitualmente se considera normal para la población actual, quizás esconda una anormalidad generalizada, Rose ejemplifica que los valores promedio de PA sistólica en empleados públicos de UK oscilan entre 130 y 140 mmHg, mientras que en sujetos nómades de Kenia con una forma de vida paleolítica, oscilan entre 110 y 120 mmHg, es decir, 20 mmHg más bajos, y que además, no presentan incremento con la edad. En forma similar, estudios de antropología nutricional postulan que los niveles paleolíticos del colesterol total a los sesenta años serían 122 mg/dL, contra 228 mg/dL en las poblaciones urbanas actuales⁵. Otra forma de expresarlo es que solo el 1% de la población urbana tiene niveles similares a los paleolíticos, lo que lleva a especular que "todos somos hipercolesterolémicos".

La propuesta del Rose plantea que, para la prevención de las enfermedades de alta prevalencia puede obtenerse un beneficio mayor con la adopción de estrategias poblacionales, en comparación con las estrategias individuales. Ejemplos de las primeras son la reducción de la sal en la fabricación de alimentos o políticas antitabáquicas. Cabe destacar que dicha propuesta se elaboró cuando aún no se disponía de los grandes estudios que demuestran que la reducción farmacológica de los FRCV de alta prevalencia poblacional (HTA, HCoL) disminuye la morbimortalidad, tanto en prevención primaria como secundaria.

La idea de combinar varios compuestos activos en un solo comprimido para reducir el riesgo cardiovascular se plantea por primera vez en 2001 en un documento publicado por la OMS. En 2003, Wald y Law proponen una polipíldora de 6 componentes que podría disminuir un 80% la ECV y prolongar 11 años el promedio de vida si fuese indicada masivamente a personas mayores de 55 años sin antecedente de ECV, sin la necesidad de estimar el riesgo individual, o bien en todos aquellos con historia de ECV²⁵. La propuesta se fundamenta en una serie de conceptos clave: 1) los FRCV son variables continuas (PA, colesterol, glucemia, peso) y todo umbral que se establezca para considerarlos elevados resulta arbitrario; 2) existen múltiples fármacos con demostrado beneficio en prevención primaria en sujetos de elevado riesgo cardiovascular, y 3) la indicación masiva de dosis bajas conjuntas de dichos fármacos en un solo comprimido mejoraría la adherencia y reduciría el promedio de las variables mencionadas y el riesgo consecuente. Además, podría lograrse en una forma pragmática, sin requerimiento de controles ni dosajes o mediciones previas. Dicha polipíldora combina una dosis baja de aspirina para reducir la agregación plaquetaria, ácido fólico para reducir los niveles de homocisteína, tres antihipertensivos

en dosis bajas (hidroclorotiazida, inhibidores de la enzima convertidora y/o betabloqueantes), y atorvastatina 10 mg o simvastatina 40 mg.

La provocativa propuesta se evalúa durante los siguientes 20 años en varios estudios con diferentes combinaciones farmacológicas. Sin embargo, el ácido fólico deja de considerarse dada su ineficacia en varios estudios prospectivos²⁶, y la indicación de aspirina en prevención primaria se restringe luego del metaanálisis que indica un inadecuado balance riesgo-beneficio²⁷.

Un aspecto crítico en el diseño de ensayos basados en el riesgo, es la selección de la población. Hasta el presente, no disponemos de estudios en sujetos de bajo riesgo porque requieren un tamaño muestral extremadamente grande y un seguimiento muy prolongado. En el caso de las estatinas, si bien tienen la potencialidad de bajar el colesterol total y LDL para toda la población al estilo estrategia poblacional de Rose, tampoco existen estudios en poblaciones de bajo riesgo.

Para sostener la prueba de concepto de la utilidad de las polipíldoras se diseñan estudios que excluyen sujetos de alto riesgo. Así, en el estudio HOPE-3, que se revisa más adelante²⁸, se propone como delimitador inicial de riesgo a la edad (≥ 55 años en varones y ≥ 65 años en mujeres), sumado a algún otro FRCV que incremente el riesgo, excluyendo a aquellos con indicación clara de hipolipemiantes o antihipertensivos, es decir, se seleccionan sujetos de riesgo intermedio (1% por año para la combinación de IAM, ACV o muerte cardiovascular). Esta categorización coincide con la reciente propuesta de la OMS para calificar el riesgo cardiovascular a 10 años como bajo (1-4%), moderado (5-10%), alto (10-20%), muy alto (20-30%) y crítico $> 30\%$ ¹⁹.

La contraposición entre estrategias individuales concentradas en personas de alto riesgo y estrategias poblacionales amplias o masivas orientadas a FRCV que emergen de variables socioculturales, encuentra en estas nuevas estrategias farmacológicas que seleccionan personas con riesgo moderado, o aun leve, un planteo nuevo y desafiante. La extensión de la indicación de las polipíldoras a estas poblaciones podría contribuir en gran medida a reducir la incidencia de ECV y avanzar en la prevención poblacional.

Impacto de las polipíldoras en el control de los factores de riesgo cardiovascular

La estrategia basada en las polipíldoras o en las CDF con probada eficacia en el control de los FRCV implica una reducción de eventos debido, fundamentalmente, a la mejoría en la adherencia terapéutica por parte del paciente, optimizando además el gasto del sistema de salud.

Existen al menos 4 ensayos clínicos aleatorizados incluyendo 3835 pacientes que reportan una mayor adhe-

rencia con las polipíldoras comparada con el grupo control (53% vs.74%, RR 1.44, IC 95% 1.26 a 1.65, I² = 80%)^{29,30}. Estos beneficios son sorprendentes ya que la adherencia observada en los controles es más alta que lo esperado e incluso, que lo observado en estudios poblacionales³¹.

A pesar de los resultados favorables, la implementación de la polipíldora para la ECV es lenta en comparación con otras enfermedades (HIV y TBC), y las barreras más importantes son la resistencia de los sistemas de salud y la falta de adopción de su uso por parte de los médicos. El cambio en el modelo prescriptivo que implica esta estrategia, seguramente requiere de resultados más concluyentes en el control de FRCV y beneficios en el pronóstico. La mejoría en la adherencia es un concepto abstracto y posiblemente no resulta suficiente para modificar la inercia médica en la prescripción de medicamentos en la práctica cotidiana.

La publicación reciente de varios estudios clínicos y metaanálisis enfocados en la efectividad clínica de la polipíldora en el control de los FRCV y la reducción de eventos por ECV en prevención primaria y secundaria, provee información importante que seguramente favorecerá la diseminación e implementación de esta estrategia. Una revisión sistemática inicial que incluye 13 estudios con 7638 participantes, informa una reducción significativa en la PA sistólica de 6.3 mmHg (IC 95% 3.64 a 9.03) en el grupo polipíldora comparado con el grupo control. Asimismo, otros 2 metaanálisis, uno de 11 estudios con 6565 sujetos y otro de 12 estudios con 7153 sujetos, muestra una reducción significativa del colesterol total de 24 mg/dl (IC 95% 14 a 40) y del LDL de 27 mg/dl (IC 95% 16 a 38) con la polipíldora, respectivamente. Sin embargo, los autores destacan un alto grado de heterogeneidad, por lo que estos resultados debieran considerarse no concluyentes^{29,30}. En el contexto de la prevención primaria, otro metaanálisis de 6 ensayos con 2200 pacientes corrobora que la polipíldora reduce la PA sistólica en 9.2 mmHg (IC 95% 5 a 13.4), la PA diastólica en 5.0 mmHg (IC 95% 2.6 a 7.4), el colesterol total en 47 mg/dl (IC 95% 32 a 62), y LDL en 39 mg/dl (IC 95% 26 a 53)³². En el contexto de la prevención secundaria, un metaanálisis de 3140 pacientes con ECV estable, diabetes, o un riesgo a 5 años $>15\%$, el uso de la polipíldora demuestra una reducción significativa de la PA sistólica de 2.5 mmHg (IC 95% 0.4 a 4.5) y reducción del LDL-C de 3.9 mg/dl (IC 95% 0 a 7.7) en comparación con el tratamiento estándar³³.

En 2020, Yusuf y col. publicaron los resultados del estudio TIPS-3 (*International Polycap Study 3*), en el cual se aleatorizaron 5713 hombres de 50 años o más, y mujeres de 55 años o más, sin antecedentes de ECV conocida pero con riesgo intermedio o alto estimado por la escala INTERHEART. La intervención es una polipíldora compuesta por simvastatina 40 mg, atenolol 100 mg, hidroclorotiazida 25 mg y ramipril 10 mg, comparada con placebo. A su vez, los pacientes asignados a tratamiento

activo fueron aleatorizados a recibir aspirina o placebo. En el seguimiento de 6 años, el grupo que recibió la polipíldora presentó una reducción significativa de la PA sistólica de 5.8 mmHg (IC 95% 5.1 a 6.4) y del LDL-C de 19 mg/dl (IC 95% 17.3 a 20.8) en comparación con placebo³⁴.

Finalmente, un metaanálisis de P. Joseph y col. incluye estudios aleatorizados con 1000 pacientes o más en prevención primaria con 2 años o más de seguimiento, y una intervención de 2 o más drogas antihipertensivas sumada a una estatina (con o sin aspirina) comparada con un grupo control, ya sea con placebo o tratamiento estándar. Se reunieron 18 162 pacientes reclutados en 3 ensayos, HOPE-3, TIPS-3 y PolyIran. Los pacientes asignados a polipíldora o al concepto polipíldora (múltiples drogas, aunque no en una píldora) presentaron una reducción significativa en la PA sistólica de 4.7 mmHg (IC 95% 4.2 a 5.2) y en el LDL de 22.6 mg/dl (IC 95% 21.2 a 24), con un efecto sostenido a lo largo del tiempo³⁵.

Evidencia del rol de la polipíldora en la reducción de eventos cardiovasculares mayores

Los ensayos aleatorizados iniciales con las polipíldoras tienen como objetivo mejorar la adherencia de los pacientes al tratamiento, y a un mejor control de los FRCV. Ninguno está diseñado para evaluar el impacto en la incidencia de eventos cardiovasculares graves, tales como muerte, IAM o ACV. Las primeras aproximaciones referidas al impacto pronóstico se basan en metaanálisis y modelos matemáticos. La primera de ellas, fundamentada en 6 estudios de prevención primaria, 21 estudios de antihipertensivos y 11 estudios con estatinas, aplicando un modelo matemático aditivo de riesgo relativo para la población de Irán, concluye que una formulación de polipíldora estándar compuesta por AAS, antihipertensivos y estatinas puede prevenir 28 500 muertes por cardiopatía isquémica sobre un total de 62 000, y 12 700 muertes por ACV sobre un total de 32 500, de acuerdo a estadísticas del año 2006³⁶. En otro estudio en el que se utilizaron modelos matemáticos para calcular el beneficio de las medidas preventivas en enfermedades crónicas en Inglaterra y Gales, la polipíldora mostró una reducción relativa del riesgo de 56% para el primer IAM o ACV si el tratamiento era iniciado antes de los 50 años³⁷. Los autores asumen en su modelo una aceptación del 50% y cumplimiento del 83% de una polipíldora de 4 componentes, y concluyen que en el Reino Unido se ganarían cada año 990 000 años de vida sin un primer IAM o ACV³⁸.

El estudio PolyIran es el primer ensayo clínico aleatorizado publicado cuyo objetivo primario fue analizar la efectividad y seguridad de una polipíldora con aspirina, atorvastatina, hidroclorotiazida y enalapril o valsartán para pacientes con y sin ECV previa. Es un estudio pragmático,

con diseño en *clusters*, que incorporó 13 875 pacientes a recibir polipíldora o tratamiento convencional, con seguimiento de 5 años. El punto final primario es una combinación de angina inestable, IAM fatal y no fatal, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, revascularización coronaria y ACV isquémico fatal y no fatal. Los resultados muestran una reducción significativa del punto final primario (5.9 vs. 8.8%, HR 0.66, IC 95% 0.55 a 0.80), más acentuada en sujetos con alta adherencia (4% vs. 8.8%, HR 0.43, IC 95% 0.33 a 0.55)³⁹.

En el estudio TIPS-3 la polipíldora se asoció a una reducción significativa del punto final combinado primario a 6 años de seguimiento (HR 0.79, IC 95% 0.63 a 1.00), así también como los eventos primarios iniciales y recurrentes (HR 0.76, IC 95% 0.60 a 0.97). Otro importante hallazgo adicional fue la reducción significativa de los eventos mayores (HR 0.69, IC 95% 0.50 a 0.97) que mostró la combinación de aspirina y polipíldora, comparada con el grupo control con doble placebo³⁴.

El metaanálisis que reúne los resultados del HOPE 3, TIPS 3 y PolyIran, evidenció que los pacientes asignados al tratamiento con polipíldora presentan una reducción significativa del punto final primario compuesto por muerte cardiovascular, IAM, ACV y revascularización a 5 años de seguimiento (HR 0.62, IC 95% 0.53 a 0.73, $p < 0.0001$), similar al análisis individual de cada uno de sus componentes, incluida la mortalidad cardiovascular (HR 0.65, IC 95% 0.52 a 0.81), el IAM (HR 0.52, IC 95% 0.38 a 0.70) y el ACV (HR 0.59, IC 95% 0.45 a 0.78)³⁵.

Una revisión sistemática reciente, publicada en 2022 y que incluyó 18 estudios clínicos aleatorizados con un total de 26483 participantes, demostró resultados similares, aunque con mayor heterogeneidad comparado con el metaanálisis descrito previamente, quizás por la inclusión de estudios más pequeños y de menor calidad. Comparado con el tratamiento convencional, la polipíldora se asocia a una significativa reducción de mortalidad cardiovascular (RR 0.78, IC 95% 0.61-0.99, $p = 0.004$) y de eventos cardiovasculares mayores (RR 0.76, IC 95% 0.64-0.91, $p = 0.002$) en el seguimiento alejado⁴⁰.

Recientemente publicado, y aunque habiendo reclutado una población en prevención secundaria con IAM previo ($n = 2499$), el ensayo SECURE reafirma la prueba de concepto de la efectividad de las polipíldoras basada en un mayor grado de adherencia⁴¹. En este estudio la polipíldora con aspirina, ramipril y atorvastatina muestra un HR 0.76 (IC 95% 0.60 a 0.96) para el punto final primario compuesto por muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal y revascularización de urgencia, con valores de p significativos tanto para no-inferioridad como para superioridad sobre el tratamiento estándar recomendado por las guías. Inclusive, se observa un beneficio significativo en la mortalidad cardiovascular aislada.

Seguramente, estos resultados generarán un fuerte debate sobre los mecanismos de los beneficios, pero

indudablemente suman nuevas evidencias a favor de las estrategias basadas en polipíldoras.

Mensajes clínicos del ensayo HOPE-3 en prevención primaria

Asumiendo conceptualmente que 1) el mayor número absoluto de eventos cardiovasculares graves ocurren en sujetos de riesgo cardiovascular intermedio o bajo, 2) limitar el tratamiento a sujetos de alto riesgo no es la estrategia más efectiva en términos poblacionales²⁵, y 3) la HTA e HCol son muy prevalentes y representan dos terceras partes del riesgo poblacional atribuible^{18, 42}, se estima que reducir la PA y el colesterol en sujetos de riesgo intermedio, debiera generar marcados beneficios poblacionales.

Para verificar dicha hipótesis, S. Yusuf y col. diseñaron el estudio HOPE-3, que representa una prueba de concepto sobre la utilidad potencial de las polipíldoras en prevención primaria²⁸. La pregunta de la investigación es “en adultos sin ECV con riesgo cardiovascular intermedio (1% por año), ¿puede la rosuvastatina, una combinación de antihipertensivos (candesartán + hidroclorotiazida), y la combinación de rosuvastatina y los antihipertensivos, ya sea en forma individual o sinérgica, reducir los eventos cardiovasculares mayores en un seguimiento alejado de 5 años o más, comparados con placebo?”

El diseño del estudio es aleatorizado, de tipo factorial 2×2 , controlado con placebo y multicéntrico (228 hospitales en 21 países). Los criterios de inclusión permiten reclutar en forma pragmática, sujetos básicamente de riesgo intermedio sin ECV clínicamente definida, y excluir aquellos con clara indicación o clara contraindicación para estatinas o antihipertensivos. Es importante destacar que

no es un requerimiento disponer de valores de lípidos ni conocer la PA al ingreso, porque el reclutamiento se basa en el “principio de la duda” a criterio del médico. De esta manera se intenta escenificar el concepto del tratamiento poblacional que sostiene la idea de la polipíldora.

La intervención elegida fue candesartán 16 mg/día e hidroclorotiazida 12.5 mg/día, que representan dosis moderadas fijas de dos antihipertensivos; y rosuvastatina 10 mg/día, que es una dosis moderada de una estatina potente. Para reducir errores sistemáticos o sesgos, el ensayo es triple ciego (pacientes, investigadores y adjudicadores de eventos), y para reducir el error aleatorio se estimó un tamaño muestral amplio, basado en la aleatorización de 12 700 individuos.

La edad promedio fue de 65.7 años, con 46% de mujeres. La PA sistólica promedio fue 138.1 mmHg y el LDL promedio 127.8 mg/dl. El seguimiento tuvo una mediana de 5.6 años, con conocimiento del 99.1% del estado vital al finalizar el estudio. El tratamiento combinado antihipertensivo/estatina reduce el punto final primario combinado de muerte CV, IAM no fatal y ACV no fatal en comparación con el grupo placebo: 113 (3.6%) vs. 157 (5%) eventos, HR 0.71 (IC 95% 0.56 a 0.90), $p = 0.005$ (Fig. 1). El número necesario a tratar (NNT) fue de 72. Los restantes puntos finales también favorecieron al tratamiento combinado. La reducción promedio en el seguimiento de la PA sistólica fue de 6.2 mmHg y la diastólica de 3.2 mmHg comparando el tratamiento activo versus placebo. La reducción promedio del LDL fue de 33.7 mg/dl con el tratamiento activo (Fig. 2).

El análisis individual de los tratamientos con rosuvastatina y con las dosis fijas combinadas de candesartán e hidroclorotiazida *versus* placebo, permite observar: a) claro beneficio de la estatina *versus* placebo en el punto final primario combinado de muerte CV + IAM no fatal +

Fig. 1.– HOPE-3: incidencia del punto final co-primario: muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal

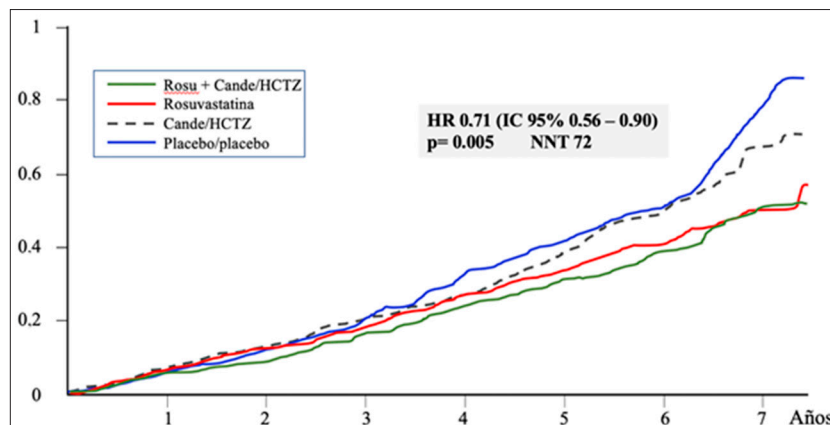
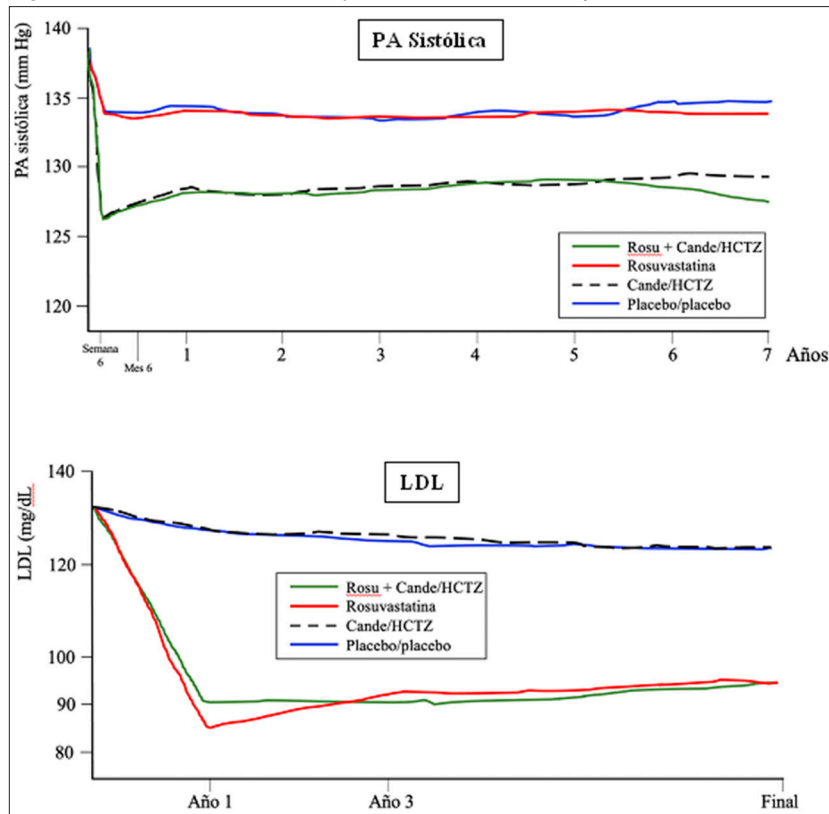


Fig. 2.– HOPE-3: evolución de la presión arterial sistólica y el colesterol LDL



ACV no fatal: 235 (3.7%) vs. 304 (4.8%) eventos, HR 0.76 (IC 95% 0.64 a 0.91, $p = 0.002$), y b) ausencia de beneficio significativo de los antihipertensivos *versus* placebo en el mismo punto final: 260 (4.1%) vs. 279 (4.4%) eventos, HR 0.93 (IC 95% 0.79 a 1.10, $p = 0.40$). Los beneficios observados con el uso de estatinas en pacientes de riesgo moderado son consistentes para IAM, ACV, revascularización coronaria y muerte CV, similares a los observados en estudios previos de estatinas^{43, 44}.

La ausencia de beneficio de la combinación de antihipertensivos merece un análisis más detallado. Los investigadores de HOPE-3 especificaron previamente al inicio del ensayo un análisis de subgrupos de acuerdo a la distribución en terciles de la PA sistólica. Así, se observa que el subgrupo del tercio superior por encima de 143.5 mmHg (promedio 154 ± 8.9) mostró un beneficio significativo de los antihipertensivos *versus* placebo, con HR 0.73 (IC 95% 0.56 a 0.94). Considerando las limitaciones del análisis de subgrupos, debe destacarse que en este caso fue pre-especificado, cuenta con más de 200 eventos primarios y tiene plausibilidad biológica. Por lo tanto, podría considerarse trasladar esta evidencia con precaución a la práctica clínica. Los autores de HOPE-3 remarcan que si bien las poblaciones de ACCORD⁴⁵ y SPRINT⁴⁶ tienen promedio de PA normal alta, como

HOPE-3, los pacientes presentan mayor riesgo basal y la reducción de la PA es mayor. En consecuencia, se observa beneficio con el tratamiento. Por otro lado, poblaciones semejantes a HOPE-3 en cuanto a riesgo y reducción de la PA, inician con la PA basal más elevada y por esa razón se observa beneficio con los anti-HTA⁴⁷.

En relación a los efectos adversos, con 10 mg/día de rosuvastatina no hay mayor incidencia de diabetes ni alteraciones hepáticas, comparado con placebo. Se advierte una baja incidencia, aunque estadísticamente significativa, de dolor o debilidad muscular (5.8% *versus* 4.7% con placebo), aunque no hay una mayor tasa de discontinuación permanente (1.3% vs. 1.2% con placebo). Los agentes antihipertensivos tienen una baja incidencia, aunque también estadísticamente significativa, de hipotensión sintomática o mareos (3.4% *versus* 2% con placebo), sin diferencias en la ocurrencia de síncope, alteraciones renales o de la potasemia.

Indudablemente, con tan bajo impacto de los efectos adversos, difícilmente pueda ser cuestionada la rosuvastatina en esta dosis, en un escenario de riesgo poblacional intermedio o bajo, especialmente considerando su bajo costo y amplia disponibilidad. De la misma manera, la combinación de agentes antihipertensivos podría ser favorable, con una selección simple

de los candidatos, o bien con una indicación amplia en algunos escenarios.

Aplicación de la prueba de concepto de HOPE-3 y extrapolación hacia distintos escenarios clínicos

En general, los resultados del ensayo HOPE-3 permiten esbozar potenciales indicaciones descritas en la Tabla 1. Pero también es posible delinear algunos mensajes clínicos extrapolando la prueba de concepto validada en el estudio HOPE-3 a modo de estrategias, extensivas a la indicación de una polipíldora con los mismos fármacos y dosis, de acuerdo al contexto sanitario y a la disponibilidad de recursos de la población considerada.

1. Estrategia poblacional: debe considerarse la existencia de 2 estrategias poblacionales, de acuerdo al criterio de indicación de la polipíldora:

1.a Estrategia poblacional amplia: no es mandatorio disponer de valores de colesterol ni de PA, aunque si se cuenta con PA es mejor. La selección de candidatos puede basarse en la edad, similar a la estrategia propuesta por Wald y Law²⁵, por ejemplo, 55 años o más sin ECV conocida. Posiblemente la existencia o no de algún FRCV adicional no modifique sustancialmente los resultados. Inclusive, debiera surgir un consenso para iniciar a edades aún inferiores, frente a la presencia de algún FRCV y a criterio del personal de salud. El contexto sanitario quizás esté representado por poblaciones con escaso o dificultoso acceso al sistema de salud, en general áreas rurales o suburbios muy poblados alejados de hospitales, que podrían ser atendidos y controlados por agentes sanitarios paramédicos en salas de atención primaria. También podrían incluirse aquellos pacientes identificados por el médico que desean tener un contacto muy esporádico con el sistema sanitario.

1.b. Estrategia poblacional individualizada: en la consulta el médico puede disponer de valores de coles-

terol y medir la PA, y también estimar el riesgo mediante alguno de los puntajes clínicos disponibles, por ejemplo Cardiacal[®] para nuestra región²⁰. ¿Porqué “poblacional individualizada”? Porque los puntajes clínicos surgen de cohortes poblacionales, y cada paciente “individual” de acuerdo a edad, sexo y FRCV (variables cuali o cuantitativas) es categorizado en un subgrupo que le atribuye un riesgo poblacional promedio (alto, intermedio, bajo). Sin embargo, dos sujetos del mismo subgrupo podrían ser considerados de distinto riesgo mediante una estrategia “personalizada”, por ejemplo, evaluando la presencia de aterosclerosis subclínica (ver más adelante). El entorno sanitario quizás está representado por poblaciones con aceptable contacto con el sistema de salud, con acceso a la consulta médica periódica, al menos anual o bianual, y algún grado de motivación para la prevención primaria.

Conducta: debe tenerse en cuenta que 1) la incidencia de HTA aumenta con la edad y es alta en Argentina, 2) en nuestro medio la HTA frecuentemente no está diagnosticada ni tratada, 3) HOPE-3 demostró beneficios en el subgrupo con PA sistólica >140 mmHg, y 4) la probabilidad de efectos adversos con el tratamiento es baja (apenas superior al placebo), y no suelen ser graves.

En ambas estrategias poblacionales, la conducta terapéutica es similar. Se debe tener en cuenta la indicación de la polipíldora en sujetos de riesgo cardiovascular intermedio (como en HOPE-3 o similar usando algún puntaje clínico disponible), o bajo que, por presencia de algún FRCV, y a criterio del médico o paramédico, se estima un potencial beneficio, sin tener en cuenta necesariamente, límites de edad ni valores basales de lípidos. Es recomendable excluir del tratamiento con polipíldora a personas con PA sistólica < 130 mmHg (por posibles efectos adversos de los antihipertensivos), aunque sí indicarla con PA sistólica > 140 mm Hg. En aquellos con PA sistólica entre 130 y 140 mm Hg, puede considerarse la indicación de acuerdo al escenario y la posibilidad de reevaluar la PA en poco tiempo. Si no se indica la polipíldora por PA baja, cabe indicar rosuvastatina 10 mg/día.

TABLA 1.– Propuesta de indicaciones de la polipíldora compuesta por candesartán 16 mg, hidroclorotiazida 12.5 mg y rosuvastatina 10 mg, en prevención primaria

1. Personas >55 años con HTA definida (PA sistólica >140 mm Hg)
2. Personas >55 años con 1 o más FRCV* y PA sistólica >130 ó 140 mm Hg, a criterio médico
3. Cualquier edad, con riesgo cardiovascular moderado o alto, o bajo riesgo con algún FRCV, a criterio médico
4. Cualquier edad y nivel de riesgo cardiovascular, que pueda beneficiarse de la reducción simultánea de la PA y del colesterol

HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IMC: índice de masa corporal
*FRCV: HTA, hipercolesterolemia, HDL bajo, IMC >25, tabaquismo, diabetes, glucemia alterada en ayunas e intolerancia a la glucosa, creatinina entre 1.4 y 2 mg/dl, microalbuminuria, enfermedad coronaria precoz en padre, madre o hermanos (hombres <55 años y mujeres <65 años)

No deben existir contraindicaciones evidentes para el uso de estatinas ni agentes antihipertensivos.

2. Estrategia personalizada: el médico generalmente dispone en la consulta de valores de colesterol y mide la PA. Puede estimar el riesgo mediante puntajes clínicos, aunque también puede “personalizar” la evaluación mediante estudios diagnósticos de daño de órgano blanco (ecografías/Doppler vasculares, marcadores biológicos en sangre, tomografías, monitoreos de PA, etc.) y seguimiento clínico o monitoreo regular de la respuesta al tratamiento instaurado. El contexto sanitario corresponde a poblaciones con acceso adecuado y contacto frecuente con el sistema de salud, ya sea público o privado, generalmente en áreas urbanas.

Conducta: la indicación de la polipíldora puede ir más allá del concepto poblacional basado en el riesgo (semejante a los criterios de HOPE-3), y funcionar también como las conocidas CDF, en este caso, de dos antihipertensivos + rosuvastatina. Considerar entonces a la polipíldora en:

a. Misma indicación que en la estrategia poblacional basada en riesgo (intermedio, o bajo con algún FRCV), especialmente si el profesional identifica pacientes que no desean tener un contacto médico frecuente, ni están muy motivados por conductas estrictas de prevención, pero que aceptan consejo y una consulta esporádica de seguimiento.

b. En sujetos con HTA y HCoI como estrategia inicial, sin considerar la edad

c. En sujetos con HTA como estrategia inicial, sin considerar los valores de colesterol ni la edad

d. En sujetos con HCoI como tratamiento inicial, con PA sistólica >130 o 140 mmHg, sin considerar la edad, y que el criterio médico considere importante optimizar la PA.

Conclusiones

La ECV es la primera causa de muerte en el mundo. En las últimas 3 décadas han surgido múltiples intervenciones farmacológicas que tratan a los FRCV y a la propia ECV, con sólidas evidencias sustentadas por ensayos aleatorizados de gran escala. Sin embargo, dichas estrategias terapéuticas no han sido trasladadas al mundo real, donde se observa una muy baja tasa de utilización de medicamentos en prevención primaria y secundaria, atribuibles a múltiples barreras, entre ellas, la baja adherencia de los pacientes parcialmente justificada por el elevado costo de los tratamientos. La idea de las polipíldoras, que reúnen en un solo comprimido varios agentes farmacológicos y que tratan más de una condición o enfermedad, ha demostrado mejorar el control de los FRCV, la adherencia al tratamiento y recientemente, reducir los eventos cardiovasculares mayores. Todo ello a un costo muy accesible, basado en drogas genéricas, de vida media prolongada, de seguridad y eficacia probadas y fácil administración.

Sin embargo, las polipíldoras cardiovasculares aún no se han instalado ampliamente en los sistemas de salud, como sí ha ocurrido con el HIV, la TBC e inclusive el tratamiento de la HTA con CDF. Para ello, es necesario el compromiso de las autoridades sanitarias, la industria farmacéutica, los propios médicos y los pacientes. Existen muchas barreras y limitaciones, pero a través de las ciencias de la implementación y la transferencia del conocimiento, es esperable que sean superadas, permitiendo que las polipíldoras cardiovasculares se incorporaren al arsenal terapéutico cotidiano.

Conflicto de intereses: Los autores integran un comité asesor científico del Laboratorio Lepetit

Bibliografía

- Ritchie H, Spooner F, Roser M. Causes of death. En: <https://ourworldindata.org/causes-of-death>; consultado junio 2022.
- Our world in data. Causes of death. En: <https://ourworldindata.org/causes-of-death#cardiovascular-diseases>; consultado junio 2022.
- Martinez R, Soliz P, Mujica OJ, Reveiz L, Campbell NR, Ordunez P. The slowdown in the reduction rate of premature mortality from cardiovascular diseases puts the Americas at risk of achieving SDG 3.4: a population trend analysis of 37 countries from 1990 to 2017. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2020; 22: 1296-309.
- Wild CP. Complementing the genome with an “exposome”: the outstanding challenge of environmental exposure measurement in molecular epidemiology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1847-50.
- Ronkainen J, Nedelec R, Atehortua A, et al. LongITools: dynamic longitudinal exposome trajectories in cardiovascular and metabolic noncommunicable diseases. *Environ Epidemiol* 2021; 6: e184.
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2982-3021.
- Wang F, Yu Y, Mubarik S, et al. Global burden of ischemic heart disease and attributable risk factors, 1990-2017: a secondary analysis based on the global burden of disease study 2017. *Clin Epidemiol* 2021; 13: 859-70.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398: 957-80.
- Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J, et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. *Atherosclerosis* 2016; 255: 200-9.
- Eccles MP, Mittman BS. Welcome to implementation science. *Implementation Science* 2006; 1: 1-3.
- Haynes BR, Devereaux PJ, Guyatt, GH. Clinical expertise in the era of evidence-based medicine and patient choice. *Vox Sang* 2002; 83 (Supl): 383-6.
- Albers B, Mildon R, Shlonsky A. Implementation Science 3.0. *Springer Nature Switzerland* 2020; doi.org/10.1007/978-3-030-03874-8_1
- Murphy A, Faria-Neto JR, Al-Rasadi K, et al. World heart federation cholesterol roadmap. *Glob Heart* 2017; 12: 179-97.

14. Monedero I, Caminero JA. Evidence for promoting fixed-dose combination drugs in tuberculosis treatment and control: a review. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011; 15: 433-9.
15. Caplan MR, Daar ES, Corado KC. Next generation fixed dose combination pharmacotherapies for treating HIV. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 589-96.
16. World Health Organization model list of essential medicines - 22nd List, 2021. World Health Organization; 2021 (WHO/MHP/HPS/EML/2021.02). En: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2021.02>; consultado julio 2022.
17. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham heart study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet* 2014; 383: 999-1008
18. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study) *Lancet* 2004; 364: 937-52.
19. WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e1332-e45.
20. Ordunez P, Tajer C, Gaziano T, Rodriguez YA, Rosende A, Jaffe MG. The HEARTS app: a clinical tool for cardiovascular risk and hypertension management in primary health care. *Rev Panam Salud Publica* 2022; 46: e12.
21. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 32-8.
22. Kannel WB, Garcia MJ, McNamara PM, Pearson G. Serum lipid precursors of coronary heart disease. *Hum Pathol* 1971; 2: 129-51.
23. Cook NR, Ridker PM. Advances in measuring the effect of individual predictors of cardiovascular risk: the role of reclassification measures. *Ann Intern Med* 2009; 150: 795-802.
24. Assmann G. Calculating global risk: the key to intervention. *European Heart Journal Supplements* 2005; 7 (Supplement F): F9-F14.
25. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
26. Clarke R, Halsey J, Lewington S, et al. Effects of lowering homocystein levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1622-31.
27. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-60.
28. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2032-43.
29. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: Cd009868.41.
30. Huffman MD, Xavier D, Perel P. Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date. *Lancet* 2017; 389: 1055-65.
31. Davis SA, Feldman SR. Using hawthorne effects to improve adherence in clinical practice: lessons from clinical trials. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 490-1.
32. Elley CR, Gupta AK, Webster R, et al. The efficacy and tolerability of 'polypills': meta-analysis of randomised controlled trials. *PLoS One* 2012; 7: e52145.
33. Webster R, Patel A, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol* 2016; 205:147-56.
34. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 216-28.
35. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021; 398: 1133-46.
36. Sepanlou SG, Farzadfar F, Jafari E, Danaei G. Cardiovascular disease prevention using fixed dose pharmacotherapy in Iran: updated meta-analyses and mortality estimation. *Arch Iran Med* 2012; 15: 531-7.
37. Wald NJ, Morris JK. Quantifying the health benefits of chronic disease prevention: a fresh approach using cardiovascular disease as an example. *Eur J Epidemiol* 2014; 29: 605-12.
38. Wald NJ, Luteijn JM, Morris JK, Taylor D, Oppenheimer P. Cost-benefit analysis of the polypill in the primary prevention of myocardial infarction and stroke. *Eur J Epidemiol* 2016; 31: 415-26.
39. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* 2019; 394: 672-83.
40. Mohamed MG, Osman M, Kheiri B, Saleem M, Lacasse A, Alkhouli M. Polypill for cardiovascular disease prevention: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol* 2022; 360: 91-8.
41. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2022; 387: 967-77
42. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-23
43. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-81.
44. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-90.
45. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575-85.
46. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.
47. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014; 384: 591-8.