

AAS + atorvastatina + ramipril El policomprimido para la prevención cardiovascular

*Arroyo Pineda V, García Díaz-Guerra MR, de la Hija Díaz MB
Servicio de Farmacia de Atención Primaria. GAI Talavera de la Reina.*

La combinación a dosis fijas de ácido acetilsalicílico (AAS), atorvastatina y ramipril es la primera aprobada en Europa para la prevención cardiovascular (CV) secundaria. La finalidad de integrar tres principios activos (antiagregante + estatina + antihipertensivo IECA) en una sola cápsula con una sola toma al día es mejorar la adherencia terapéutica. Además no supone un incremento del coste¹.

INDICACIONES

El policomprimido formado por AAS (100 mg) + atorvastatina (20-40 mg) + ramipril (2,5-5-10 mg) está indicado en la prevención secundaria de accidentes cardiovasculares, **como tratamiento de sustitución** en pacientes adultos controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes².

POSOLOGIA

Los pacientes controlados con dosis terapéuticas equivalentes de AAS, atorvastatina y ramipril pueden cambiar directamente a la asociación. La dosis de mantenimiento de ramipril para la prevención cardiovascular es de 10 mg una vez al día.

En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30-60 ml/min la dosis máxima diaria es de 5 mg, y de 2,5 mg en caso de insuficiencia hepática. Debe administrarse preferiblemente después de una comida, para mejor tolerancia del AAS^{2,3}.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

La combinación de AAS, atorvastatina y ramipril es incompatible a nivel físico-químico, no obstante, el desarrollo galénico ha permitido diseñar una cápsula con 5 comprimidos diferenciados en su interior (2 de AAS de 50 mg, 2 de atorvastatina de 10/20 mg y 1 de ramipril 2,5/5/10 mg), evitando así las incompatibilidades físico-químicas entre los 3 principios activos y manteniendo sus propiedades farmacocinéticas.

Esta combinación ha demostrado en un estudio pivotal ser bioequivalente con *Aspirin N®*, *Cardyl®* y *Acovil®* a las dosis correspondientes^{3,4}.

El **AAS** inhibe la agregación plaquetaria, inhibiendo de forma irreversible la enzima ciclo-oxigenasa 1 y su efecto dura unos 10 días (vida de una plaqueta). Se absorbe rápida- y casi completamente en estómago e intestino delgado y alcanza la concentración máxima a los 15-20 minutos, ejerciendo su efecto inhibitorio en 1 h.

- La **atorvastatina** reduce la síntesis hepática de colesterol, mediante la inhibición selectiva y competitiva de la HMG-Co A reductasa. En pacientes con hipercolesterolemia o hiperlipemia mixta, la atorvastatina (10-80 mg) reduce el colesterol total (30-46%), el c-LDL (37-55%), la apoproteína B (34-50%) y los triglicéridos (14-33%), e incrementa el c-HDL (2-12%). Se absorbe rápidamente, pero presenta baja biodisponibilidad, debido al efecto de primer paso hepático. Los alimentos pueden reducir tanto la velocidad de absorción como la cantidad absorbida, pero sin modificar su efecto sobre el c-LDL.

- El **ramipril** es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), que reduce los niveles plasmáticos y tisulares de angiotensina II. Se absorbe rápidamente, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 1 h y el efecto inhibitorio de dicha enzima se mantiene próximo al 80% a las 24 h. La velocidad de absorción, pero no la cantidad absorbida, se retrasa en presencia de alimentos³.

EFICACIA CLÍNICA

Para la comercialización del fármaco no se han requerido estudios adicionales de eficacia por tres motivos:

- los tres principios activos que lo componen han sido ampliamente utilizados durante décadas, mostrando un balance beneficio-riesgo favorable claramente establecido.
- la eficacia de los tres en la prevención CV secundaria está totalmente fundamentada y basada en la evidencia.
- este policomprimido está indicado como terapia de sustitución⁴.

No obstante, ha sido objeto de otro tipo de estudios en los que se analizan tasas de adherencia, eventos adversos y control de los factores de riesgo, ninguno con la suficiente potencia estadística como para medir resultados en variables clínicas.

Adherencia. El ensayo clínico *Focus* (n=695) mostró que pasar de tres comprimidos (AAS, simvastatina y ramipril) a uno mejoraba la adherencia un 22% tras nueve meses de seguimiento (55,7% vs 65,75%)⁵. Ensayos con otra polipíldora para la enfermedad CV (AAS, simvastatina, lisinopril) muestran cifras incluso mejores, como el *Impact* (n=513), donde la adherencia pasó del 46 al 81% tras un mínimo de 12 meses⁶ o el *Umpire* (n=2004) donde no sólo mejoró la adherencia un 33% a los 15 meses, sino que también obtuvo pequeñas, pero significativas, mejoras en la presión arterial sistólica y en los niveles de colesterol LDL. Un meta-análisis de cuatro estudios de entre 9 y 34 meses de duración, mostró una mejora del 44% en las tasas de adherencia en los usuarios de la combinación con respecto al tratamiento estándar⁷.

Calidad de vida. En tres estudios realizados con la combinación AAS + simvastatina + lisinopril (*Umpire*, *Kanyini GAP* e *Impact*) se estudiaron aspectos relacionados con la calidad de vida, obteniendo resultados poco consistentes y contradictorios entre ellos, no obstante, es de destacar que en el 3º el 53% de los pacientes encontraron el régimen del tratamiento “*muy sencillo*” frente al 46% del tratamiento estándar. Por otra parte, en el estudio *Tempus* el 92% de los pacientes preferían la polipíldora a la terapia estándar.

Prevención cardiovascular. Se desconoce en estos momentos los efectos a largo plazo de esta combinación en los eventos CV y la mortalidad, dado que están siendo estudiados en ensayos clínicos aún en marcha^{1,7}. El estudio *Secure (Secondary prEvention of CardiovasculaR disease in the Elderly)*, iniciado en mayo del 2015, con una duración prevista de cinco años, se desarrollará en siete países europeos con el objetivo de evaluar si esta combinación reduce la mortalidad CV, las tasas de

IM, ictus y hospitalizaciones que requieren revascularización, cuando se compara con la terapia estándar (fármacos tomados por separado), en mayores de 65 años⁸.

SEGURIDAD

No existen datos que permitan conocer la frecuencia de efectos adversos de la combinación frente a sus componentes por separado⁷.

Debe administrarse con precaución en caso de insuficiencia hepática. Está contraindicada en menores de 18 años, pacientes sometidos a hemodiálisis o con insuficiencia renal grave (ClCr < 30 ml/min) y en caso de insuficiencia hepática grave o activa². No se debe consumir zumo de pomelo durante el tratamiento ni manipular la cápsula.

LUGAR EN TERAPEUTICA

El **AAS** a dosis bajas ha demostrado ser eficaz en la prevención de muertes por causa CV o por accidentes cerebrovasculares en estudios aleatorizados y controlados, realizados en pacientes con uno o más factores de riesgo CV mayores, o que han sufrido un IM. Por su parte, las **estatinas** son eficaces en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. En lo que se refiere a los **IECA**, los estudios epidemiológicos han demostrado que los niveles elevados de presión arterial se correlacionan con el riesgo de eventos CV y cerebrovasculares, y que los fármacos antihipertensivos reducen el riesgo de ambos, no sólo en pacientes hipertensos, sino en los normotensos con elevado riesgo CV³.

Una de las principales **ventajas** de este medicamento se refiere a que el paciente sólo tiene que tomar una pastilla en lugar de tres, lo cual, al menos en teoría, favorece el cumplimiento terapéutico con respecto a la toma de los tres fármacos por separado, de uso muy frecuente en la población que ha sufrido un evento cardiovascular.

En relación con lo anterior, cinco sociedades científicas españolas han elaborado el *I Documento de Consenso del Uso Clínico de la Polypill en la prevención secundaria del riesgo cardiovascular*, en el que se recomienda el uso de la combinación en prevención secundaria de la cardiopatía isquémica, el ictus aterotrombótico y la arteriopatía periférica, especialmente en pacientes con los siguientes criterios clínicos:

- Antecedentes de no adherencia o que presenten alguno de los factores predictores de no adherencia farmacológica.
- Pacientes bien controlados con los fármacos individuales.

- Los que no lo estén y tengan problemas de adherencia.
- Pacientes pluripatológicos y polimedicados¹.

Un potencial **inconveniente**, relativo a la seguridad, es que si el paciente presenta un efecto adverso a uno de los principios activos, eso podría implicar

la discontinuación de todos ellos. Otro inconveniente sería que tanto la atorvastatina como el ramipril, a pesar de ofrecerse en varias dosis diferentes, podrían no tener la potencia necesaria para alcanzar los objetivos terapéuticos en pacientes con difícil control¹.

CONCLUSIONES

1. La polipíldora está autorizada en **prevención secundaria** de eventos CV, como terapia de sustitución en pacientes previamente controlados con los monofármacos.
2. Las combinaciones a dosis fijas de AAS, una estatina y antihipertensivos han demostrado mejorar la adherencia con respecto a los fármacos tomados por separado.
3. Se desconoce si esa mejora en la adherencia reduce los eventos CV o la mortalidad, aunque ya hay estudios en marcha con ese fin.
4. Su coste es el mismo que el de los principios activos por separado, aunque es superior a utilizar por separado AAS con dosis equivalentes de simvastatina y de enalapril.

Presentaciones: AAS(100 mg)/atorvastatina (20,40 mg)/ramipril (2,5,5,10 mg).

Grupo terapéutico: C10BX. Inhibidores de hmg-coa reductasa otras asociaciones.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación normal.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

AAS/atorvastatina/ramipril 100/20/2,5 mg día	170 €
AAS/atorvastatina/ramipril 100/20/5 mg día	201 €
AAS/atorvastatina/ramipril 100/20/10 mg día	264 €
AAS 100 mg+simvastatina 40 mg +enanapril 20 mg /día	67 €
AAS/atorvastatina/ramipril 100/40/2,5 mg día	290 €
AAS/atorvastatina/ramipril 100/40/5 mg día	321 €
AAS/atorvastatina/ramipril 100/40/10 mg día	384 €
AAS 100 mg +atorvastatina 40 mg +enalpril 20 mg /día	279 €

Fuente: datos oficiales web del MSSSI . Febrero 2.018 . <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do>

BIBLIOGRAFÍA

1. González-Juanatey JR, Mostaza JM, Lobos JM, et al. Documento de consenso del uso clínico de la Polypill en la prevención secundaria del riesgo cardiovascular. Med Clin (Barc). 2017; 148 (3):139.e1-139.e15.
2. Ficha técnica de *Trinomía*. Laboratorio Ferrer Internacional.
3. Tamargo J, Castellano JM, Fuster V. The Fuster-CNIC-Ferrer cardiovascular polypill : a polypill for secondary cardiovascular prevention. International Journal of Cardiology. 2015; 201 (S1) : S15-S22.

4. Public assessment report scientific discussion. *Trinomia*®. Disponible en : https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ipe/78574/PE_78574.pdf
 5. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal JL, Fernández-Ortiz A, Alvarez L et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiology*. 2014; 64 (20):2071-82.
 6. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *Impact. BMJ*. 2014. 348:g3318 doi: 10.1136/bmj.g3318.
 7. Roy A, Naik N, Reddy S. Strengths and limitations of using the Polypill in cardiovascular prevention. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19:45. DOI 10.1007/s11886-017-0853-y.
 8. Objectives of the SECURE Project. Disponible en: <http://www.secure-h2020.eu/>
-

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Ibarra Lorente I, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo
45071.
I.S.S.N.: 2530-8939