

¿La polypill está vacía? Crónica de una ilusión

Is the Polypill Empty? Chronicle of an illusion

La enfermedad aterosclerótica tiene distribución casi universal en adultos mayores. Es una característica propia de nuestra formación sociocultural, en gran medida atribuible a los cambios en la dieta y la actividad física en los últimos 200 años. Aunque en la práctica clínica los factores de riesgo se enfocan como problemas que cada paciente debe enfrentar con su esfuerzo personal, y en muchos casos vividos como pecados laicos (sedentarismo, obesidad, tabaquismo), una visión más amplia nos ayuda a comprender que reflejan un modo de vida típico de nuestra cultura. (1)

Hace años, Geoffrey Rose desarrolló un modelo conceptual que demostraba que pequeñas modificaciones cuantitativas en toda la población tendrían una extraordinaria repercusión en la salud global. (2) Por ejemplo: el descenso de 5 mm Hg promedio de la presión sistólica en la población reduce la prevalencia de valores elevados de presión arterial un 25%, y el descenso del peso de 1 kg promedio en la población desciende también un 25% la incidencia de obesidad. Cabe resaltar el contraste entre el enfoque habitual de la medicina (detectar a los individuos con factores de riesgo elevados –potenciales enfermos– para su corrección) y esta propuesta (la sociedad está enferma). (3) La tarea se orienta hacia la modificación de hábitos poblacionales vinculados con la aterosclerosis, lo que podría tener un gran impacto en la reducción del riesgo. “*A large number of people at a small risk may give rise to more cases of disease than the small number who are at high risk*”: *Un gran número de personas con riesgo bajo puede llevar a la aparición de más casos de enfermedad que el pequeño número de personas con riesgo alto.*

Detrás de este reconocimiento se encadenaban propuestas de intervenciones comunitarias a gran escala sobre factores corregibles: aumentar las horas de actividades físicas en las escuelas, disminuir el acceso a la llamada comida chatarra particularmente en niños, disminuir los contenidos de sodio de la dieta a través de un control en la producción de alimentos, eliminar los componentes lipídicos más riesgosos, reemplazar grasas animales por vegetales, etc. Con todo, sabemos que estos cambios son muy dificultosos de instrumentar.

Las campañas orientadas a modificaciones individuales sobre la base de publicidad y estrategias educativas tampoco han tenido los resultados esperados. En una revisión reciente de la colaboración Cochrane se analizaron 55 ensayos publicados sobre intervenciones poblacionales con campañas de duración mediana de 12 meses (6 meses a 12 años). El impacto sobre la reducción de factores de riesgo fue reducido y ninguno mostró repercusión sobre la mor-

bimortalidad cardiovascular. Postulan en ese sentido concentrar los esfuerzos en estrategias validadas y, en el caso de aplicar recursos para campañas, evaluar su repercusión local en forma rigurosa, en particular en países en vías de desarrollo con incidencia creciente de estas patologías. (4)

Una alternativa a esta modificación cultural en la dieta y ejercicio es la propuesta de una polimedicación universal con fármacos que en ensayos clínicos han demostrado que previenen eventos cardiovasculares y mortalidad.

LA PROPUESTA DE LA POLYPILL

En el año 2002, Salim Yusuf revisó los aportes de una serie de fármacos sobre la prevención secundaria. (5) En sus cálculos, la mortalidad se había reducido un 75% o la vida se había prolongado varios años con la asociación de aspirina, betabloqueantes, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Sobre esa base conceptual, en 2003, Wald y Law publicaron la propuesta de una superpíldora que podría disminuir un 80% la enfermedad cardiovascular y prolongar 11 años el promedio de vida si se indicaba masivamente en personas mayores de 55 años en prevención primaria. (6) La propuesta era producto del análisis de Rose y de la proyección de Yusuf, que tomadas en conjunto generaban algunos conceptos clave:

1. Los factores de riesgo tienen una distribución continua en la población (presión, colesterol, glucemia, peso) y todo umbral que se establezca para considerar hiperfactor a partir de él resulta arbitrario. Un descenso modesto masivo de los valores en la población podría inducir una reducción de la morbimortalidad cardiovascular previsible cuantitativamente, por lo menos con el colesterol y la presión arterial. Por ejemplo, una presión sistólica menor en 20 mm Hg se asocia con la mitad de riesgo de muerte cardiovascular, cualquiera que sea el valor inicial considerado hasta 110 mm Hg.
2. Existen múltiples medicaciones que en prevención primaria han demostrado utilidad en la prevención de riesgo cuando fueron aplicadas en pacientes con criterios de riesgo cardiovascular elevado.
3. La indicación de dosis bajas conjuntas de estas medicaciones en forma masiva con una sola pastilla podría contribuir a un cumplimiento adecuado y a una reducción promedio de los parámetros buscados y del riesgo consecuente.

La afirmación doctrinaria más importante de esta propuesta es que podría hacerse sin la necesidad de controles ni de dosajes o mediciones previas y no existirían umbrales de indicación.

La píldora milagrosa, para la que propusieron el nombre de *polypill*, estaba integrada por seis componentes: una dosis baja de aspirina con el objeto de reducir la agregación plaquetaria, ácido fólico para reducir los niveles de homocisteína, tres antihipertensivos en dosis bajas (la asociación propuesta era dosis bajas de hidroclorotiazida, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y betabloqueantes) y atorvastatina 10 mg o simvastatina 40 mg (Tabla 1).

LA COMUNIDAD CIENTÍFICA: APOLOGÍA Y CRÍTICA

Las reacciones comunitarias, como era de esperar, fueron muy diversas.

Entre las críticas:

1. Desde una mirada epidemiológica, las críticas se orientaron a enfocar la disminución de factores de riesgo con políticas comunitarias activas y señalando la expectativa ilusoria de una mejora medicando a toda la población sana con seis fármacos activos por años.
2. Cinco de los seis componentes de la *polypill* habían sido validados en ensayos controlados que luego discutiremos, pero sobre el quinto, el ácido fólico, no se disponía en ese entonces de ensayos y se incorporó sobre la base de proyecciones epidemiológicas. Aprovechando esta licencia de los autores, otros investigadores intentaron ridiculizar la propuesta reemplazando la *polypill* por la *poly-meal*, (7) es decir, una conjunción de medidas dietéticas que prometía una reducción del riesgo del 75% y que además resultaba "de mejor sabor". La dieta incluía vino tinto, pescado, chocolate negro, frutas, vegetales, ajo y almendras, todos asociados con menor mortalidad cardiovascular en estudios epidemiológicos.
3. También los clínicos que atienden pacientes se sintieron conmovidos por esta propuesta, que sugería que las mediciones y los controles que se efectúan en prevención eran prácticamente irrelevantes y podían ser reemplazados por una pastilla con dosis casi fijas.
4. Los enemigos de la medicalización vieron a la propuesta de empastillar con 6 fármacos a la totalidad de la población adulta por encima de los 55 años como un intento disparatado. Esto llevaba a la necesidad de blandir la prevención cuaternaria, es

decir, prevenir a los pacientes de ser dañados por la ingesta de seis medicaciones asociadas.

En otros grupos, por el contrario, la propuesta generó un gran entusiasmo:

1. Las limitaciones en la capacidad de la medicina para influir sobre los modos alimentarios y los hábitos físicos hacen inviable la invocación a que a través de ellos se pudiera tener un impacto en un tiempo razonable. La *polypill* resultaba así una solución inmediata.
2. La concentración en una sola pastilla seguramente tendría un gran impacto sobre la adherencia y el cumplimiento, y de tal manera hacía pensar en una posibilidad real de impacto comunitario.
3. La píldora podría componerse con fármacos sin patente, de muy bajo costo, lo que la hacía ideal para poblaciones de menores recursos. Se pensaba en los grupos socioeconómicos emergentes con riesgo cardiovascular alto en India y China.

GOLPE A GOLPE SOBRE LOS COMPONENTES DE LA POLYPILL

Desde la publicación de Wald y Law se ha generado información nueva, sobre todo el espectro farmacológico de los componentes, que invita a la reflexión sobre las proyecciones originales de los autores.

La pastilla milagrosa comienza a vaciarse: el fracaso del ácido fólico

Los ensayos controlados diseñados en la década de los noventa y finalizados en la primera década del nuevo siglo fueron concluyentes. El ácido fólico fue efectivo para reducir la homocisteína en sangre tal cual se conocía, pero esta reducción no tuvo impacto en la disminución de la enfermedad cardiovascular.

En un metaanálisis reciente que incluyó los estudios CHAOS 2, VISP, WAFACS, HOST, HOPE 2, WENBIT, NORVIT y SEARCH en 37.485 participantes no hubo ventajas en eventos vasculares mayores (RR 1), eventos coronarios mayores (1,03) ni accidente cerebrovascular. (8) En uno de los ensayos, el grupo que recibió la asociación de ácido fólico y complejo vitamínico B incrementó su riesgo de morbimortalidad. (9) Aunque

Tabla 1. Estimación originaria de la reducción de riesgo en la propuesta de Wald y Law. Efectos de la *polypill* sobre el riesgo de cardiopatía isquémica y ACV a dos años en personas de 55 a 64 años

Factor de riesgo	Agente	Reducción del factor	% de reducción	
			Cardiopatía isquémica	ACV
Homocisteína	Ácido fólico	3 μ mol/L	16 (11-20)	24 (15-33)
Función plaquetaria	Aspirina	No medido	32 (23-40)	16 (7-25)
Presión diastólica	3 drogas - dosis bajas	11 mm Hg	46 (39-53)	63 (55-70)
Todos			88 (84-91)	80 (71-87)

el tema sigue abierto al debate, (10) la comunidad científica mayoritariamente consideró estos resultados un fracaso definitivo. Esta primera defeción consolidaba la convicción de que ningún análisis epidemiológico observacional puede asegurar lo que ocurrirá al proyectarlo a la terapéutica. En algunos casos el modelo funciona, y así bajar la presión con la mayoría de los fármacos y el colesterol con estatinas reduce el riesgo tal cual se preveía. En otros casos no: bajar el colesterol con estrógenos, ezetimibe o torcetaprib no ha brindado beneficios o ha sido perjudicial, así como bajar la homocisteína con ácido fólico no ha resultado útil.

Segunda caída: la aspirina en prevención primaria en grupos de riesgo bajo

El componente menos cuestionado de la multipíldora tuvo su Waterloo en el metaanálisis sobre casos individuales efectuado por el grupo que la había investigado prospectivamente. (11) La aspirina no había demostrado impacto sobre la mortalidad, pero sí una reducción de la incidencia de infarto en un tercio. En este nuevo análisis se observó algo que no se había considerado: el riesgo de eventos hemorrágicos (gastrointestinales y cerebrales) aumentaba en forma paralela al incremento del riesgo cardiovascular. Así, en pacientes de riesgo bajo, el impacto clínico de reducción de riesgo es muy escaso y también reducido el riesgo gastrointestinal. Pero en los pacientes de riesgo moderado y alto, el beneficio en términos de reducción de infarto sin impacto sobre la mortalidad se balancea con el incremento del riesgo de hemorragias gastrointestinales y cerebrales (Figura 1).

De esto se deriva la recomendación de **no** utilizar aspirina en prevención primaria en forma masiva, sino restringirla a poblaciones de riesgo elevado de infarto y con control de la eventualidad de sangrado gastrointestinal. Esto la excluye como integrante de una *polypill* de uso masivo.

Los problemas con el complejo antihipertensivo y la pregunta acerca de si bajar la presión arterial siempre es saludable.

Wald y Law propusieron para su *polypill* una asociación de tres antihipertensivos en dosis bajas, seleccionados entre los cinco grupos farmacológicos: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de la angiotensina II y bloqueantes cálcicos, sin preferencias iniciales. Por motivos de costo y patentes, sugirieron que la asociación de diuréticos, inhibidores de la ECA y betabloqueantes podía ser factible. En la práctica, en todos los ensayos planificados se combinaron inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y diuréticos, como comentaremos más adelante.

Se va la tercera: inhibidores de la ECA en prevención primaria

Sobre la base de la observación de que los inhibidores de la ECA evaluados en ensayos de insuficiencia cardíaca se asociaron con reducción de la incidencia de infarto, se postuló la acción antiaterosclerótica de estos agentes

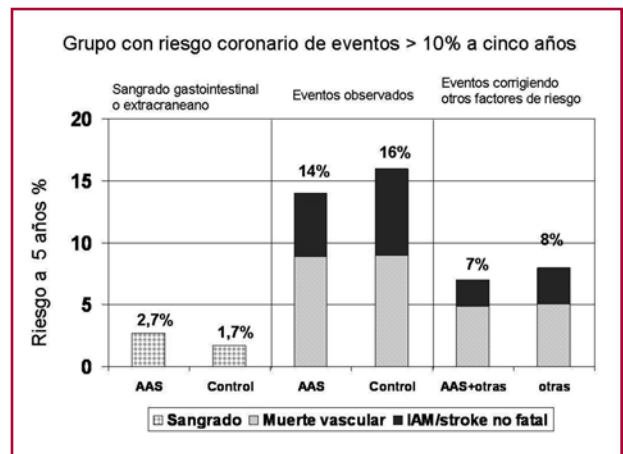


Fig 1. Aspirina en prevención primaria. Incidencia de eventos a los 5 años en el subgrupo de pacientes con riesgo coronario estimado superior a 2% por año, de acuerdo con edad, sexo, diabetes, hipertensión y dislipidemia. Se observa que la aspirina incrementó un 1% absoluto la incidencia de sangrado mayor a los 5 años y redujo un 2% absoluto la incidencia de eventos cardiovasculares, sin impacto sobre la mortalidad cardiovascular. Con las estrategias actuales de prevención adicionales (control de la presión arterial y administración de estatinas), la reducción esperada de eventos cardiovasculares será del 1%, en la misma magnitud que el incremento de sangrados con aspirina.

y su papel potencial en la prevención cardiovascular. Esto fue evaluado inicialmente en el estudio HOPE, (12) que demostró que en pacientes con riesgo cardiovascular elevado y presión arterial normal la administración de ramipril en dosis de 10 mg se asociaba con una reducción de eventos cardiovasculares mayores. Dado que el efecto sobre la presión sistólica fue muy reducido, estos datos consolidaban la idea de un efecto antiaterosclerótico que tiene un fuerte asidero en la investigación básica. Se han efectuado luego varios ensayos que cuestionan esta presunción, en particular los estudios VALUE (13) y ONTARGET. (14, 15)

En el estudio VALUE se comparó la amlodipina, un antihipertensivo sin propiedades “reológicas” contra el valsartán, con la idea de que frente a una reducción similar en los niveles de presión arterial, el inhibidor ATII contribuiría a una reducción de los eventos cardiovasculares. El estudio fue adverso al valsartán, al demostrar una mejor eficacia antihipertensiva inicial de la amlodipina e incluso una reducción mayor de la incidencia de infarto.

El estudio ONTARGET fue diseñado con varias ramas que evaluaron en forma comparativa con hipótesis de no inferioridad el valor del telmisartán *vs.* ramipril, la asociación *vs.* ramipril y telmisartán *vs.* placebo en pacientes que no podían recibir inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina por intolerancia. El estudio concluyó que el telmisartán fue no inferior al ramipril y que la asociación de ambos no supera al ramipril en forma individual. El resultado más sorprendente fue que el telmisartán no fue superior que el placebo, en

un contexto clínico muy similar al del estudio HOPE. Este resultado sugiere que al ser el telmisartán equivalente al ramipril, es posible pensar que el beneficio observado con el ramipril en el HOPE no se mantiene actualmente, por los cambios en la medicación actual (mayor uso de estatinas, etc.) o simplemente por el fenómeno de regresión a la media.

Tampoco se ha consolidado la utilidad de los inhibidores en evitar el desarrollo de diabetes cuando fueron evaluados en forma prospectiva en el estudio DREAM. (16)

La impresión actual sobre estas drogas es que su acción en prevención se restringe a su efecto de reducción de la presión arterial sistodiastólica y no a propiedades específicas antiateroscleróticas o antidiabéticas.

Se trabó la cuarta: los diuréticos y el caso de la hidroclorotiazida

Los diuréticos tiazídicos son recomendados actualmente por las guías como un tratamiento de elección inicial en la hipertensión arterial. El tema ha sido duramente debatido en los últimos años, y me permitiré señalar sólo algunos detalles de los argumentos e intereses en juego. Una de las fuentes para el replanteo han sido los resultados del estudio ACCOMPLISH, (17) en el que se incluyeron 11.506 pacientes para comparar dos tratamientos combinados: benazepril en ambos grupos, asociado con amlodipina o hidroclorotiazida (HCTZ). La presión bajó un poco más en el grupo con amlodipina 131,6/73,3 mm Hg vs. 132,5/74,4 mm Hg con HCTZ. La incidencia de evento combinado cardiovascular se redujo en forma absoluta el 2,2%, en forma relativa el 19,6% y el HR fue de 0,8 (IC 95% 0,72-0,9). Si bien éste es el primer estudio en el que la asociación con diuréticos es superada por otra, y se trata de una comparación entre asociaciones, lo que puede dar lugar a infinitos diseños posibles, orientó a una nueva lectura de la información disponible sobre las tiazidas que resumiré a continuación, en perspectivas del análisis sobre su inclusión en la *polypill*.

Hidroclorotiazida, clortalidona o indapamida

La recomendación de las guías del JNC VII (18) se refiere al grupo de fármacos tiazídicos sin distinguir entre los diferentes agentes. En la práctica, más del 97% de la prescripción se restringe a la hidroclorotiazida en dosis bajas, 12 a 25 mg en el mercado estadounidense y en el argentino. Su uso más frecuente es en asociación con otros fármacos antihipertensivos. Sobre la base de los ensayos clínicos comparativos, se ha sostenido que tanto la clortalidona como la indapamida han confirmado su impacto sobre la morbimortalidad, mientras que los efectos de la hidroclorotiazida han sido siempre menores. En un editorial que sostiene "Por qué la clortalidona puede reemplazar a la hidroclorotiazida", (19) una figura rectora en hipertensión como Norman Kaplan resalta que:

a) En diferentes ensayos se ha observado que la potencia antihipertensiva de la clortalidona duplica

en la misma dosis a la de la hidroclorotiazida con efectos similares sobre los niveles de potasio. En la evaluación con monitoreo ambulatorio la presión nocturna es 7 mm Hg menor con clortalidona que con HCTZ en dosis equivalente. (20)

b) Con la clortalidona, en dosis de 12 a 25 mg, en varios ensayos se ha documentado reducción de la morbilidad cardiovascular y de la mortalidad, lo que no se ha confirmado con la hidroclorotiazida en dosis bajas.

En ese editorial, Kaplan aboga por la asociación de clortalidona en dosis de 12,5 mg con espironolactona 25 mg. Ambas drogas son genéricas y tienen un costo bajo para el mercado estadounidense, aproximadamente 30 pesos argentinos mensuales para la asociación.

En los grandes logros de los diuréticos en los ensayos clínicos de los últimos 10 años, las dos drogas victoriosas han sido la clortalidona y la indapamida. La clortalidona en el estudio ALLHAT, (21) en el que demostró ventajas sobre la morbimortalidad frente al lisinopril, la amlodipina y la doxazocina. La indapamida, con su gran impacto en el estudio PROGRESS, (22) donde en forma aislada o asociada con perindopril en pacientes hipertensos con antecedentes cerebrovasculares redujo la incidencia de ACV y la morbimortalidad cardiovascular.

A los fines de la *polypill*, es posible que la inclusión de la hidroclorotiazida en dosis bajas pueda ser cuestionada por su eficacia limitada y el riesgo similar de hipopotasemia. Para dar una idea del ataque contra este fármaco, hemos fracasado en el intento de publicar en la RAC una controversia en la que se discutiera si la HCTZ debe continuar o no como primera línea en el tratamiento de la hipertensión por no haber encontrado un panelista que la defienda.

Diuréticos sin control

Una de las ilusiones de la *polypill*, tal cual la plantean sus inventores, es la ausencia de necesidad de medir el colesterol o la presión arterial en las personas que son invitadas a tomarlas, sino simplemente reducir un poco todo con impacto poblacional. Aun en dosis bajas, los diuréticos tiazídicos reducen los niveles de potasio en sangre 0,25 a 0,5 mEq/L promedio y en el 10% se observan niveles inferiores a 3,5%, que pueden asociarse con arritmias graves y muerte súbita. (23) No se han efectuado estudios con diuréticos sin control del potasio y corrección con ahorradores o suplementos.

Tercera y cuarta en conjunto: ¿Bajar la presión arterial siempre es beneficioso? ¿O es lógico esperar que bajar la presión con fármacos cualquiera que sea el valor inicial tenga el mismo impacto que lo observado en las curvas poblacionales?

A favor

Sobre la base de la predicción de las curvas epidemiológicas, cada ascenso de la presión arterial sistólica de 20 mm Hg se asocia con una duplicación de la

mortalidad. Esta duplicación ocurre en forma similar tanto entre 110 y 130 mm Hg, como entre 130 y 150 mm Hg, aunque el incremento del riesgo absoluto es mucho mayor en los rangos más elevados. En una revisión exhaustiva de una gran cantidad de ensayos con fármacos que tienen impacto sobre la presión arterial en diferentes contextos clínicos (prevención primaria, posinfarto, insuficiencia cardíaca, posaccidente cerebrovascular), los autores demostraron que la reducción del riesgo es proporcional a la reducción de la presión arterial, independientemente de los niveles basales de presión. (24) Esto sugeriría que lo observado en las curvas epidemiológicas funciona en forma similar con tratamiento farmacológico. Uno de los mayores cuestionamientos a este análisis es que mezcla problemas muy diversos: no es lo mismo demostrar que bajar 10 mm Hg con ramipril luego de un infarto anterior con deterioro ventricular reduce la mortalidad aunque el paciente tenga la presión inicial en 120 mm Hg que bajar 10 mm Hg en hipertensos a partir de 160 mm Hg sin cardiopatía. Aunque el porcentaje de reducción fuera idéntico, no hay forma de sostener que los mecanismos son similares y estamos trabajando sobre la misma curva epidemiológica poblacional. De hecho, no se han publicado ensayos con drogas anhipertensivas en personas normotensas **sin** múltiples factores de riesgo cardiovascular, que serían los candidatos a la *polypill* en su propuesta original.

En contra

Varios autores han demostrado que los beneficios en los ensayos son muy escasos cuando la presión inicial no está elevada y que intentar una reducción más acentuada en pacientes de riesgo alto, en particular en personas con diabetes, no aporta los beneficios esperados. Incluso, en algunos ensayos puede observarse un comportamiento en J, es decir, aumento del riesgo cuando se baja más la presión.

Ausencia de ventajas de bajar la presión intensivamente en pacientes diabéticos

La Task Force de la Sociedad Europea de Hipertensión (25) ha revisado la evidencia de los ensayos clínicos y concluido que no existen pruebas de que los pacientes de riesgo alto requieran niveles de presión menores de 130 mm Hg ni que exista motivo para bajar la presión en pacientes normotensos, es decir, con niveles no superiores al rango actualmente considerado normal. La idea de alcanzar niveles más bajos de presión se proponía en particular en pacientes diabéticos, sobre la base de observaciones de ensayos clínicos. Sin embargo, su evaluación en los ensayos ADVANCE (26) y ACCORD (27) no confirmó esa expectativa. El estudio ACCORD evaluó en forma prospectiva y controlada las ventajas relativas de buscar un promedio menor de presión arterial en pacientes diabéticos. Lograron una diferencia importante: con tratamiento intensivo, el promedio de la presión sistólica fue de 119 mm Hg y con tratamiento convencional fue de 133 mm Hg. A

pesar de los 14 mm Hg de diferencia en los niveles de presión, no obtuvieron ningún beneficio clínico en la morbimortalidad cardiovascular. Zanchetti (28) resume toda esta información obtenida de ensayos en diabetes en un gráfico que demuestra que la reducción de la presión arterial tiene un impacto mucho mayor cuando los niveles iniciales son elevados, y prácticamente no aporta ventajas en varios estudios en los que el nivel inicial fue de 140 mm Hg o menor (Figura 2).

¿Existe el comportamiento en J de la presión arterial?

En un análisis de la presión arterial de 10.001 pacientes con enfermedad coronaria en el estudio TNT, los autores informaron que existió un comportamiento de riesgo en J: el mejor punto de presión arterial fue de 146/81 mm Hg, y por encima y por debajo de ese nivel el riesgo de eventos cardiovasculares fue mayor. (29) El único evento que disminuyó con niveles menores de presión arterial fue el accidente cerebrovascular. Esta observación en pacientes con coronariopatía no se relaciona con el nivel de tratamiento de la presión arterial, que no fue un objetivo de este ensayo, pero cuestiona el concepto de que cuanto más baja la presión, mejor, lo que puede extenderse a la población añosa en la que la coronariopatía tiene una prevalencia elevada. Esta observación fue idéntica a la referida por los autores del estudio ONTARGET, (30) en este caso bajo tratamiento antihipertensivo en diferentes ramas: el único evento

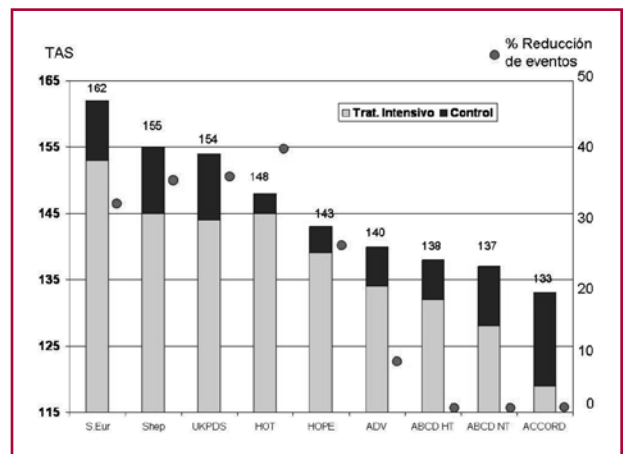


Fig 2. Estudios de tratamiento con fármacos que reducen la presión arterial en pacientes con diabetes: se grafica la relación entre la tensión arterial lograda en el grupo control (columna oscura) y en el grupo con tratamiento intensivo (columna clara) y su relación con la reducción de eventos cardiovasculares. Se observa que en los estudios de la izquierda, con presión arterial promedio mayor, el beneficio (señalado por los círculos) fue muy acentuado. Por contrario, en los estudios en los que la presión promedio fue más baja, aun cuando el descenso de la presión sistólica fuera importante como en el estudio ACCORD (reducción de 14 mm Hg), la magnitud del beneficio fue escasa o nula. Reproducida con autorización de Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. Eur Heart J 2010;31:2837-40.

que se redujo paralelo a la caída de la presión sistólica fue el ACV, mientras que tuvo un efecto neutro sobre la incidencia de infarto. Lo que generó preocupación fue el efecto en J sobre la mortalidad cardiovascular, que se incrementó con descensos más acentuados de la presión sistólica.

No existen estudios controlados que hayan contemplado tres niveles de presión arterial para comparar este eventual comportamiento y la evidencia de las revisiones de los ensayos clínicos es imperfecta y contradictoria.

El problema de bajar la presión en toda la población independientemente de sus niveles basales en la actualidad debe considerarse una hipótesis para evaluar y no una evidencia sólida surgida de ensayos de tratamiento. Nuevamente, extrapolar los criterios poblacionales de Geoffrey Rose con intervenciones comunitarias a intervenciones farmacológicas debe considerarse sólo una hipótesis para considerar.

La quinta menos esperada: cuestionamiento de las estatinas en prevención primaria

Las estatinas se han evaluado en prevención primaria en pacientes con alto riesgo cardiovascular estimado por suma de factores de riesgo, niveles elevados de proteína C reactiva o hipercolesterolemia, definida ésta por niveles pronunciadamente elevados de colesterol. No se han efectuado estudios concentrados en la población general, en forma independiente de sus niveles de colesterol, factores de riesgo o antecedentes, como propone la *polypill*. En los últimos dos años se han publicado varios metaanálisis sobre el tema, con resultados conflictivos. Uno de los problemas fundamentales es el criterio de inclusión de los ensayos en el metaanálisis y particularmente en el último efectuado por la Cochrane, que concluye con una interpretación muy curiosa.

A favor

Metaanálisis de Baigent y colaboradores: (31) incluyeron 90.056 pacientes de 14 ensayos controlados, con acceso a los datos individuales, y trataron de proyectar la magnitud de la reducción de eventos en relación con la reducción del colesterol LDL. El promedio de reducción fue de 1,09 mmol (aproximadamente 40 mg/dl) y la reducción de mortalidad a los 5 años fue del 12% por cada mmol de reducción [RR 0,88 (IC 95% 0,84-0,91; $p < 0,0001$)], con reducciones de la incidencia de infarto (23%), ACV (17%) y de la necesidad de revascularización coronaria (24%). Globalmente, los eventos cardiovasculares globales se reducen el 21% por cada reducción de 40 mg/dl de colesterol. El impacto absoluto fue mucho mayor en los pacientes con antecedentes cardiovasculares que en prevención primaria, pero la reducción porcentual fue similar. No se indujo aumento de efectos adversos ni cáncer [RR 1 (IC 95% 0,95-1,06)].

En el mismo sentido se publicó un metaanálisis sobre 170.000 participantes en los que se compararon

estatinas *vs.* placebo o dosis altas *vs.* bajas para lograr un descenso más intensivo. Los niveles de colesterol LDL con el tratamiento intensivo fueron 0,51 mmol (aproximadamente 20 mg/dl) más bajos, lo que se asoció con una reducción de eventos cardiovasculares, del 15% en eventos mayores, del 19% en la revascularización, del 16% en ACV isquémico, en el rango observado con reducciones similares contra placebo. (32)

Cada mmol de reducción (40 mg/dl) baja un 20% el riesgo de eventos mayores y un 10% la mortalidad. Tampoco se observó un incremento de la incidencia de cáncer con los tratamientos intensivos.

En contra

Ray y colaboradores (33) publicaron un metaanálisis sobre 11 ensayos en prevención primaria, sobre 65.229 participantes. Su conclusión principal fue que las estatinas no reducen la mortalidad [RR 0,91 (0,83-1,01), $p = ns$]. Este estudio se publicó en un número muy particular de *Archives of Internal Medicine*, que se acompañó de un análisis destructivo del estudio JUPITER (34) y otras opiniones muy adversas al uso de estatinas en prevención primaria. Cabe notar que la conclusión no se sostiene tal cual es expresada: las estatinas se asociaron con una reducción de la mortalidad del 9%, desde el 17% de posibilidad de reducción a un incremento del 1%. Es decir, no demuestra que no tengan impacto sobre la mortalidad, sino que éste resultó estadísticamente en el límite, muy condicionado por la selección de los ensayos.

A favor pero en contra

La colaboración Cochrane publicó un metaanálisis de 14 ensayos con 34.272 participantes, en el que se consideró criterio de inclusión que menos del 10% de los pacientes aleatorizados tuvieran antecedentes de enfermedad cardiovascular. (35) El motivo de inclusión fue generalmente hipercolesterolemia u otros factores de riesgo: diabetes, hipertensión, microalbuminuria. Observaron reducciones estadísticamente significativas de la mortalidad del 17% (RR 0,83, IC 95% 0,73 a 0,95), de los eventos cardiovasculares fatales o no fatales del 30% (RR 0,70, IC 95% 0,61-0,79) y de la necesidad de revascularización del 34% (RR 0,66, IC 95% 0,53-0,83). No encontraron luego de un minucioso análisis ningún efecto adverso o daño causado por la prescripción de estatinas. La conclusión merece que se transcriba literalmente:

Aun cuando encontramos reducciones significativas de la mortalidad global, los puntos finales combinados y la revascularización sin incremento de efectos adversos, verificamos una información selectiva de los puntos finales, fallas en la información de eventos adversos e inclusión de pacientes con enfermedad cardiovascular previa. Sólo evidencias limitadas muestran que la prevención primaria con estatinas puede ser costo-efectiva y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Se debe tener precaución en prescribir estatinas en personas con bajo riesgo cardiovascular.

Traducción conceptual: las estatinas bajan la mortalidad y todos los eventos cardiovasculares en estos ensayos, pero no creemos en los resultados. En la discusión refieren que justamente los dos estudios que no incluyeron porque tenían 14% y 17% de pacientes con antecedentes cardiovasculares (recordemos que el criterio de inclusión fue menos del 10%) no refirieron efectos beneficiosos sobre la mortalidad. En forma divertida, informan también que excluyeron el estudio JUPITER porque se publicó en una fecha que no había sido contemplada para la inclusión. Dado que este estudio lleva casi dos años de publicado, pudo haberse incluido sin ningún esfuerzo, y el motivo real de su exclusión era la fortaleza de sus resultados positivos, exagerados probablemente por el hecho de haber sido detenido en un momento en el que la reducción de mortalidad y de eventos cardiovasculares era muy amplia. Este informe generó un gran revuelo y numerosos editoriales y cartas en las últimas semanas, dado que ha cuestionado el uso de estatinas en prevención primaria, lamentablemente no sobre la base de los resultados del metaanálisis, sino de la particular interpretación expresada como conclusión.

CONCLUSIONES SOBRE ESTATINAS EN LA POLYPILL

Las sociedades científicas proponen en sus guías que el uso de estatinas se restrinja a personas con riesgo elevado de padecer eventos cardiovasculares. La última recomendación de la Sociedad Europea es el riesgo del 20% a los 10 años de enfermedad de acuerdo con puntaje de Framingham o del 5% de mortalidad con el uso del puntaje europeo. (36)

No existen evidencias de su utilidad en grupos de riesgo bajo, pero la falta de riesgo hace posible su evaluación prospectiva en grandes grupos poblacionales, como lo que requeriría la *polypill*.

ESTUDIOS CON DIFERENTES DISEÑOS DE POLYPILL

Se han encarado varios ensayos con diferentes diseños, algunos de ellos ya concluidos en sus etapas preliminares de fase II, orientados a evaluar la factibilidad y la seguridad de diferentes formulaciones y su comparación general con los esquemas habituales (Tabla 2).

Estudio TIPS con la *Polycap*

Fue diseñado por Salim Yusuf y patrocinado por el laboratorio farmacéutico hindú Cadilla. Comparó la que denominaron *Polycap*, compuesta por hidroclorotiazida 12,5 mg, atenolol 50 mg, ramipril 5 mg, simvastatina 20 mg y aspirina 100 mg por día, con otros ocho grupos de tratamiento, en los que evaluaron cada droga individualmente o diferentes combinaciones progresivas. El estudio se limitó a 12 semanas de seguimiento e informó varios datos de mucho interés:

- La combinación de los cinco agentes en una cápsula no disminuyó el efecto de los agentes individuales: la frecuencia cardíaca disminuyó igual que si tomaran sólo atenolol (−7 latidos), la agregación plaquetaria

como si tomaran sólo aspirina, la presión arterial como si tomaran los tres antihipertensivos por separado (7,4 mm Hg la presión sistólica y 5,6 la diastólica) y el LDL como si recibieran simvastatina (0,7 mmol, aprox. 28 mg/dl).

- La tolerancia en conjunto fue similar, evaluada por la necesidad de suspensión y la comunicación de efectos adversos. La suspensión permanente se observó en el 9,7% a 22,5% en diferentes combinaciones y en el 16% con la *Polycap*.
- La magnitud de la reducción de la presión arterial tendió a ser algo mayor cuando la sistólica basal superaba 140 mm Hg, −8,3 mm Hg, mientras que en el grupo con menos de 140 mm Hg se redujo a −6,1 mm Hg, $p < 0,08$. La reducción porcentual de colesterol fue similar en forma independiente del valor basal, pero la reducción absoluta fue mayor cuando el C-LDL superaba los 130 mg/dl. (37)

Colaboración SPACE

Estudios GAP - Kanyini-GAP - UMPIRE - IMPACT

La colaboración SPACE (*single pill to avert cardiovascular events*) abarca un conjunto de estudios de Australia, Nueva Zelanda e India, patrocinados también por grupos ingleses, con el empleo de la llamada Red Heart Pyl del laboratorio hindú Dr. Reddy. Está orientado a pacientes con criterios de riesgo cardiovascular (15% de eventos estimados a los 5 años por el puntaje de Framingham, es decir, 3% por año), en prevención primaria o secundaria, cuando los médicos consideran indicada la medicación. El objetivo es evaluar la adherencia de concentrar todo en una sola pastilla frente al uso individual de los fármacos, así como sus efectos sobre parámetros comparables: presión arterial, frecuencia cardíaca, colesterol total y C-LDL. Utiliza dos preparaciones de acuerdo con los antecedentes cardiovasculares: atenolol con antecedentes e hidroclorotiazida ante su ausencia. El UMPIRE planifica incluir 2.000 pacientes, 1.000 en India y 1.000 en Gran Bretaña. El Kanyini-GAP incluirá 1.000 participantes de poblaciones aborígenes neocelandesas. El IMPACT reclutará 600 pacientes.

Estudio PILL: Programm to Improve Live and Longevity

Incluirá 400 pacientes en varios países (India, Brasil, Nueva Zelanda, Gran Bretaña, Australia) con riesgo del 7,5% a los 5 años (1,5% por año) de acuerdo con el puntaje de Framingham y que no estén tratados adecuadamente. Comparará la *polypill* del laboratorio Dr. Reddy, que ya comentamos, con placebo. El punto final será la adherencia y la modificación de los parámetros de presión arterial, lípidos y actividad plaquetaria.

Estudio iraní

Incluyó 475 pacientes, seguidos durante 8 meses, en los que se comparó una píldora con cuatro componentes contra placebo. El estudio tuvo poca adherencia: 76/241 participantes en el grupo activo y 51/234 en el grupo placebo suspendieron la medicación o no retornaron

Tabla 2. Estudios con *polypill* en curso

Estudio	Componentes <i>polypill</i>	Diseño	Número de pacientes (n) y seguimiento	Conclusión
TIPS	HCT 12,5 mg, atenolol 50 mg, ramipril 5 mg, simvastatina 20 mg, aspirina 100 mg	Fase II Prevención primaria Comparación: drogas individuales y asociadas	12 semanas	Fármacos efectivos combinados, con buena tolerancia
Colaboración SPACE (38). Estudios IMPACT, UMPIRE, Kanyini-GAP (39)	Dos formulaciones: Con antecedentes CV aspirina 75 mg, simvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg, atenolol 50 mg Sin antecedentes: Igual, salvo HCTZ 12,5 mg en lugar de atenolol	Fase III Puntos finales en los parámetros y adherencia	n = 1.000 18 meses en el GAP; n = 600 en el IMPACT	En curso
PILL Pilot (40)	Igual a los previos para pacientes sin antecedentes	Fase III Contra placebo Efectos sobre los parámetros	n = 400	En curso
WHO (41) Factibilidad	Aspirina 75 mg, simvastatina 20 mg, lisinopril 10 mg e HCTZ 12,5 mg	Fase II	n = 286 3 meses	Buena tolerancia y aceptación de parte de médicos y pacientes
CNIC (42)	Simvastatina 40 mg, aspirina 100 mg y tres dosis de ramipril (2,5, 5, 10 mg)	Adherencia comparado con tratamiento habitual posinfarto		En curso
Wake Forest - Irán (43)	Atorvastatina 20 mg, aspirina 81 mg, enalapril 2,5 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg,	Comparado con placebo	n = 475 a 8 meses	Concluido: mucha pérdida de pacientes. Efectos aceptables sobre parámetros

a la consulta. La presión se redujo 8 mm Hg/4 mm Hg sistólica-diafásica respecto del grupo placebo y el colesterol descendió 25 mg/dl.

Proyecto del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) español

Bajo la dirección de Valentín Fuster y Ginés Sanz, el CNIC diseñó una píldora que es elaborada por el laboratorio español Ferrer-International. Combina aspirina 100 mg, simvastatina 40 mg y tres dosis diferentes de ramipril: 2,5, 5 y 10 mg. Incluye sólo pacientes en prevención secundaria luego de un infarto de miocardio y se comparará con la medicación habitual en términos de adherencia.

BALANCE DE LOS RESULTADOS Y ESTRATEGIA DE LOS ENSAYOS

La mayoría de los estudios en curso se desarrollan en poblaciones con restricciones a la atención médica y de países o segmentos de la población con niveles de ingresos bajos. Sólo se han incluido poblaciones con riesgo cardiovascular elevado o antecedentes cardiovasculares, a diferencia de la postulación inicial de

Wald y Law para la *polypill*. En la mayoría de los casos, los ensayos comparan la medicación habitual con su concentración en una sola píldora y sólo unos pocos lo han hecho contra placebo, aun en pacientes con riesgo cardiovascular, pero durante períodos muy cortos.

Los estudios finalizados han demostrado buena tolerancia y mayor adherencia que a la medicación por separado, con efectos sobre la presión arterial, el colesterol y una acción antiplaquetaria similar.

CONCLUSIONES SOBRE EL ESTADO DEL PROYECTO POLYPILL

La evolución del concepto de *polypill* no ha seguido la orientación de la propuesta inicial. La idea de Wald y Law era aplicarlo como indicación universal para toda la población mayor de 55 años, sin necesidad de mediciones. Quedaba implícito que aquellas personas con presión arterial elevada, dislipidemia significativa, diabetes, enfermedades cardiovasculares o riesgo alto por diferentes criterios serían manejadas adicionalmente por su médicos asistenciales. La gran apuesta era tratar a los grupos sin antecedentes y con riesgo estimado mediano o bajo.

La información surgida de los ensayos clínicos en los últimos años ha debilitado la esperanza de obtener un impacto sanitario con una intervención múltiple en personas sanas con riesgo cardiovascular bajo. Hemos repasado en ese sentido los estudios con ácido fólico, aspirina, antihipertensivos partiendo de presiones normales, el problema de la hidroclorotiazida, las dudas con los inhibidores de la ECA y finalmente la polémica de las estatinas en prevención primaria y su indicación. Si en algo coinciden es en no tratar a personas con riesgo cardiovascular bajo y parámetros no elevados para los estándares actuales.

En la práctica, el diseño de los ensayos de *polypill* se ha concentrado en personas con riesgo cardiovascular elevado en prevención primaria con indicación de terapéuticas de acuerdo con las guías actuales o en prevención secundaria. La idea ha sido evaluar si la biodisponibilidad y los efectos biológicos se mantienen al combinar cuatro fármacos y, a su vez, analizar si incrementa la adherencia, particularmente en grupos económico-sociales desaventajados.

El criterio de aunar en una sola pastilla toda la medicación crónica es un aporte útil y de bajo costo y, tal cual sostiene Sanz para el proyecto del CNIC, con muchas posibilidades de mejorar la adherencia en pacientes crónicos. Pero esta línea no guarda relación conceptual con el proyecto original de tratar a toda la población sana, independientemente de sus valores de presión arterial, colesterol o riesgo cardiovascular, como intervención de salud pública. Tratar de simplificar la administración de la medicación que tiene indicación actual utilizando componentes de bajo costo parece un sueño para los médicos y los pacientes (y quizás una pesadilla para la industria farmacéutica). Si se intentara individualizarla, requeriría que los farmacéuticos preparen medicación bajo receta, actualmente una práctica casi en desuso, salvo en medicina alternativa. Es un tema para discutir, particularmente en la población hospitalaria, pero es parte de la medicina asistencial tradicional.

La ilusión de medicar con una píldora a toda la población sana se ha ido vaciando: cada uno de sus componentes ha sido cuestionado para esta población y el concepto original no se ha explorado ni se planifica hacerlo en los próximos años.

Parece más lógico trabajar en medidas a través de intervenciones educacionales como las propuestas por Geoffrey Rose (actividades físicas en las escuelas, intervención sobre la producción de alimentos, campañas antitabáquicas, etc.) e idealmente apoyar a través de un sistema de atención primaria universal la creación de un diálogo interpersonal médico-paciente-familia que facilite la adopción de las estrategias más adecuadas a las condiciones y preferencias individuales. No deja de ser otra ilusión.

Dr. Carlos D. Tajer^{MTSAC}

Director de la Revista Argentina de Cardiología

BIBLIOGRAFÍA

1. Doval HC. La epidemia de obesidad: ¿resolución individual o social? *Rev Argent Cardiol* 2006;74:341-8.
2. Rose G, Day S. The population mean predicts the number of deviant individuals. *BMJ* 1990;301:1031-4.
3. Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985;14:32-8.
4. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database of Syst Rev* 2011;1:CD001561. DOI: 10.1002/14651858.CD001561.pub3
5. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2-3.
6. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
7. Franco O, Bonneux L, de Laet L, Peeters A, Steyerberg E, Mackenbach J. The Polymeal: a more natural, safer, and probably tastier (than the Polypill) strategy to reduce cardiovascular disease by more than 75%. *BMJ* 2004;329:1447-50.
8. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al; B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration. 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.
9. Bønaa KH, Njølstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al, for the NORVIT Trial Investigators. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;354:1578-88. DOI: 10.1056/NEJMoa055227.
10. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke* 2010;41:1205-12.
11. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. 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.
12. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
13. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, et al; VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004;363:2022-31.
14. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
15. Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174-83.
16. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *Engl J Med* 2006;355:1551-62.
17. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al; ACCOMPLISH Trial Investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
18. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report. *JAMA* 2003;289:2560-72.

19. Kaplan N. The choice of thiazide diuretics: why chlorthalidone may replace hydrochlorothiazide. *Hypertension* 2009;54:951-3.
20. Messerli FH, Makani H, Benjo A, Romero J, Alviar C, Bangalore S. Antihypertensive efficacy of HCTZ as evaluated by ABPM. A meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:590-600.
21. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
22. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.
23. Neff KM, Nawarskas JJ. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone in the management of hypertension. *Cardiol Rev* 2010;18:51-6.
24. Law M, Morris K, Wald N. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665.
25. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: an European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens* 2009;27:2121-58.
26. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829-40.
27. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
28. Zanchetti A. Blood pressure targets of antihypertensive treatment: up and down the J-shaped curve. *Eur Heart J* 2010;31:2837-40.
29. Bangalore S, Messerli FH, Wun CC, Zuckerman AL, DeMicco D, Kostis JB, et al; Treating to New Targets Steering Committee and Investigators. J-curve revisited: an analysis of blood pressure and cardiovascular events in the Treating to New Targets (TNT) Trial. *Eur Heart J* 2010;31:2897-908.
30. Sleight P, Redon J, Verdecchia P, Mancia G, Gao P, Fagard R, et al; ONTARGET investigators. Prognostic value of blood pressure in patients with high vascular risk in the Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial study. *J Hypertens* 2009;27:1360-9.
31. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
32. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, et al. 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.
33. Ray KK, Sreenivasha RKS, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. A meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
34. de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010;170:1032-6.
35. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD004816.
36. Deckers JW, Blumenthal RS. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2011;342:d1048. doi: 10.1136/bmj.d1048. PubMed PMID: 21325384
37. Indian Polycap Study (TIPS), 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.
38. <http://www.georgeinstitute.org/major-collaboration-investigates-four-one-polypill>
39. Liu H, Patel A, Brown A, Eades S, Hayman N, Jan S, et al; Kanyini Vascular Collaboration, Kanyini GAP Study Team. Rationale and design of the Kanyini guidelines adherence with the polypill (Kanyini-GAP) study: a randomised controlled trial of a polypill-based strategy amongst indigenous and non indigenous people at high cardiovascular risk. *BMC Public Health* 2010;10:458.
40. Clinical Trials Research Unit, The University of Auckland (online 2008) PILL Pilot: Programme to Improve Life and Longevity [<http://www.ctr.u.auckland.ac.nz/index.php/research-programmes/cardiovascular/111>]
41. Soliman EZ, Mendis S, Dissanayake WP, Somasundaram NP, Gunaratne PS, Jayasingne IK, et al. A Polypill for primary prevention of cardiovascular disease: a feasibility study of the World Health Organization. *Trials* 2011;12:3.
42. Sanz G, Fuster V. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Cardiovascular Medicine* 2009;6:101-10.
43. Study NCT00603590 bajado de <http://clinicaltrials.gov>