Nuevo enfoque terapéutico para la prevención secundaria del riesgo cardiovascular

Actualización del documento de consenso del uso clínico de la *Polypill*: nueva dosis con 40 mg de atorvastatina

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE Cardiología
SEMI SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTERNA
semFYC Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria
SEMG Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
SEMERGEN Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria AP

Nuevo enfoque terapéutico para la prevención secundaria del riesgo cardiovascular

Actualización del documento de consenso del uso clínico de la *Polypill*: nueva dosis con 40 mg de atorvastatina

2017

ISBN: 978-84-697-8571-3
Editor: GOC Networking
Diseño y produccción: GOC Networking

1 PREÁMBULO 6

2 INTRODUCCIÓN 7

2.1 Objetivos 8

2.2 Ámbito 8

2.3 Avales científicos 8

2.4 Grupo de expertos 9

2.5 Promotor y patrocinador 10

2.6 Asesor metodológico 10

2.7 Abreviaturas 11

2.8 Definiciones 12

3 METODOLOGÍA 13

3.1 Grupos de trabajo 13

3.2 Protocolo y revisión de las preguntas clínicas y recomendaciones 14

3.3 Validación del método y revisión de las recomendaciones 15

3.4 Actualización bibliográfica 15

3.5 Redacción, adaptación y validación de las nuevas recomendaciones 15

3.6 Redacción del documento actualizado de recomendaciones 16

4 ACTUACIONES REALIZADAS SOBRE LAS RECOMENDACIONES 17

5 CONTENIDO 18

5.1 Impacto de la falta de adherencia en la salud cardiovascular 18

5.2 Adherencia terapéutica en prevención secundaria y en pacientes de alto o muy alto riesgo con enfermedad cardiovascular subclínica 19

5.3 Beneficios esperados en pacientes tributarios de la *Polypill*, en términos de eficacia, adherencia terapéutica, morbimortalidad y economía de la salud 29

5.4 Identificación de situaciones clínicas en prevención cardiovascular secundaria tributarias de la administración de la *Polypill* 32

5.5 Otras situaciones clínicas que pueden beneficiarse de la *Polypill* 36

5.6 Limitaciones y precauciones 41

5.7 Hábitos y conductas en el estilo de vida 44

6 ANEXOS 46

6.1 Anexo I: Tablas de equivalencia de IECA y potencia de las estatinas 46

6.2 Anexo II: Sistema para la clasificación de las evidencias y graduación de las recomendaciones 48

6.3 Anexo III: Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST. Guía 2017 50

7 BIBLIOGRAFÍA 51

Índice de recomendaciones y conclusiones

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

- Adherencia terapéutica
  - » **Impacto de la falta de adherencia**
  - » **Factores determinantes** de la falta de adherencia terapéutica
  - » Acciones para **medir** la adherencia terapéutica
  - » Acciones para **optimizar** la adherencia terapéutica
- Beneficios de las polypill
  - » Beneficios de las **terapias en combinación a dosis fija**
  - » Beneficios esperados de la Polypill en pacientes **no adherentes, o poco adherentes**, y en pacientes **adherentes** en prevención CV secundaria
- Perfiles de pacientes
  - » Criterios clínicos que podrían determinar la indicación preferente de la Polypill en **prevención secundaria CV**
  - » Pacientes de **alto o muy alto RCV con enfermedad CV subclínica**
  - » Pacientes con **stent**
  - » Situaciones clínicas en las que **no indicar la administración de la *Polypill***
- Manejo de la Polypill
  - » **Momento de la prescripción** de la Polypill
  - » **Paso de tratamiento** individualizado a la Polypill y viceversa
  - » Sustitución de un **ARA-II por el IECA** de la Polypill
  - » Administración de la *Polypill* en pacientes que tomen una **estatina diferente a atorvastatina**
  - » **Limitaciones y precauciones**
  - » **Administración de la Polypill (toma y olvidos)**
- **Hábitos y conductas** en el estilo de vida

1 PREÁMBULO

En 2015 se elaboró el documento de consenso del uso clínico de la *Polypill*, que fue publicado en la Revista Española de Cardiología y en Medicina Clínica [1,2]. Este documento fue el primero en establecer unas recomendaciones de uso para esta opción terapéutica. La *Polypill* fue la primera polipíldora introducida en la práctica clínica en España y desarrollada por una colaboración público-privada formada por el Centro Nacional de Investigación Cardiovascular (CNIC) y Laboratorios Ferrer. Desde entonces se han publicado nuevas evidencias del uso de la *Polypill* en la práctica clínica habitual, además de la introducción de una nueva presentación que se añade a las ya existentes y en la que se introduce la opción terapéutica de 40 mg de atorvastatina.

El pasado mes de abril de 2016, el Ministerio de Sanidad publicó en el contexto del Manual para la elaboración de Guías y Recomendaciones en el Sistema Nacional de Salud, la idoneidad de que estas sean actualizadas en periodos no superiores a dos años, con el objetivo de mantener su valor asistencial, tanto para personal clínico como para reguladores sanitarios. Esta condición de actualización permite al personal clínico una mayor homogeneidad en la toma de decisiones ajustada a las evidencias disponibles, y a los reguladores una revisión de las condiciones de financiación en coherencia con las aportaciones en innovación y optimización que supongan las nuevas opciones terapéuticas.

La introducción en la práctica clínica de la asociación fija de diferentes fármacos ha demostrado mejorar el cumplimiento terapéutico de los pacientes con un mejor control de las patologías para las que se indican y, en muchos casos, una optimización de la calidad de vida y supervivencia de los pacientes. La nueva presentación de *Polypill* que incorpora la dosis de 40 mg de atorvastatina amplía el espectro terapéutico de pacientes que pueden beneficiarse de su uso.

Este documento es, por tanto, el resultado de un destacado esfuerzo por mantener actualizado el Consenso sobre la *Polypill*. Del mismo modo que el Consenso *Polypill* publicado en 2015, esta actualización cuenta con el aval científico de la Sociedad Española de Cardiología (SEC), de Medicina Interna (SEMI), de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC), de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Laboratorios Ferrer ha financiado la logística necesaria para la elaboración de documento, pero en ningún caso ha participado en los debates ni decisiones.

Esperamos que, al igual que el documento original, esta actualización aporte la utilidad asistencial esperada por sus autores.

José Ramón González Juanatey
Servicio de Cardiología y UCC
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

2 INTRODUCCIÓN

La **enfermedad cardiovascular (ECV)** engloba las enfermedades del corazón y del sistema circulatorio, y su principal sustrato es la aterosclerosis. Es un trastorno crónico que se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de la vida, y suele estar avanzado cuando aparecen los primeros síntomas[3]. La ECV debuta a menudo con un episodio agudo de carácter grave que, en un 15-20 % de los casos, conlleva la muerte súbita del paciente[4]. El hecho de que la presentación clínica inicial (o las sucesivas) pueda ser letal o altamente discapacitante, enfatiza la necesidad de la prevención primaria y secundaria.

A pesar de que el actual escenario clínico-terapéutico en el contexto europeo está consiguiendo disminuir las tasas de mortalidad cardiovascular (CV) en las últimas décadas, esta sigue constituyendo la principal causa de muerte prematura, con 3,9 millones de muertes en Europa[5]. Así mismo, la ECV causa un elevado número de casos de discapacidad y continuará siendo la causa orgánica más importante de pérdida de productividad[3]. En España, se espera que el coste sanitario de la ECV aumente de 5,9 millones de euros en 2014 a 8,8 millones de euros en 2020, siendo atribuible a la hospitalización aproximadamente el 50 % de ese gasto sanitario[6].

La intervención preventiva sobre el estilo de vida, junto con una adecuada estrategia farmacológica, trae como consecuencia una importante reducción de la morbilidad y mortalidad CV[3]. Un ejemplo claro es el uso de estatinas, tanto en tratamientos intensivos como no intensivos, en el control de la ECV. Estos fármacos muestran una disminución del 22 % del riesgo de padecer cualquier evento CV mayor[7], recomendándose el empleo de una **estatina de elevada potencia** de uno a cuatro días después del síndrome coronario agudo (SCA)[8]. Otro ejemplo es el empleo de **terapias en combinación fija**: una reciente actualización de la revisión Cochrane que ha examinado la evidencia disponible en 13 ensayos clínicos, que incluían un total de 9.059 participantes, confirma los beneficios del uso de terapias en combinación fija en la prevención de la progresión de la ECV[9, 10].

La *Polypill* fue la primera polipíldora introducida en la práctica clínica en España. En 2015 se elaboró un documento de consenso para establecer las recomendaciones de empleo de esta opción terapéutica.

Los modelos de coste-efectividad realizados con *Polypill* reflejan un claro beneficio en la reducción de eventos CV, tanto fatales como no fatales, siendo una estrategia coste-efectiva frente al uso de los distintos principios activos por separado[11]. Sin embargo, a pesar de estos resultados positivos, la polypill se ha encontrado con algunas resistencias para vencer los hábitos de prescripción por parte de algunos profesionales clínicos.

En los últimos dos años se han publicado nuevas evidencias del uso de la *Polypill* en la práctica clínica habitual, a la vez que se ha introducido una nueva presentación que incorpora 40 mg de atorvastatina y que se añade a las ya existentes. Todo ello hace necesaria la presente actualización del documento de consenso elaborado en 2015.

El proceso metodológico realizado durante la presente actualización concluyó en julio de 2017, por lo que esta no hace referencia a la recomendación sobre la *Polypill* que aparece en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST publicada a finales de agosto de 2107[12]; sin embargo, se ha incluido la información de la mencionada guía en forma de ver anexo **(anexo 6.3)**.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

2.1 Objetivos

Actualizar el documento de consenso del uso de la *Polypill*, publicado en 2015, en el que se establecieron criterios en el manejo de la *Polypill*, sobre la base de la experiencia empírica y las evidencias disponibles en cuanto a adherencia terapéutica e impacto sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares. La actualización incluirá:

1. Valorar la vigencia de las recomendaciones del consenso de 2015.
2. Actualizar la bibliografía de las recomendaciones.
3. Elaborar nuevas recomendaciones y adaptar aquellas recomendaciones susceptibles de cambios como consecuencia de la disponibilidad de la nueva presentación con 40 mg de atorvastatina.

2.2 Ámbito

Se mantienen los ámbitos poblacionales y asistenciales considerados en el documento de 2015.

- **Poblacional**: Pacientes tributarios al uso de la *Polypill*:
  - Prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.
  - Otros pacientes de alto, o muy alto, riesgo cardiovascular tributarios de un tratamiento con antiagregantes, hipolipemiantes y antihipertensivos.
- **Asistencial**: Las recomendaciones se orientan a todos aquellos especialistas con competencia en la prescripción y el seguimiento de los pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular (cardiólogos, internistas, médicos de Atención Primaria, angiólogos y cirujanos vasculares, neurólogos y geriatras).

2.3 Avales científicos

Sociedad Española de Cardiología (SEC)

C/ Ntra. Sra. de Guadalupe, 5. 28028. Madrid
Teléf. 917 24 23 70

Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

C/ Pintor Ribera, 3. 28016 Madrid
Teléf. 91 519 70 80

Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SemFYC)

C/ Diputació, 320, Bajo. 08009 Barcelona
Teléf. 93 317 03 33

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)

Paseo Imperial, 10 - 12, 1º. 28005. Madrid
Teléf: 91 364 41 20

Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)

C/Goya n.º 25, 5.º Izq. 28001. Madrid
Telef. 91 500 21 71

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

2.4 Grupo de expertos

Coordinador

Dr. José Ramón González Juanatey
Expresidente de la SEC.

Comité Científico

Dr. Benjamín Abarca
Expresidente de la SEMG. Consejero Nacional.

Dr. José María Lobos
Coordinador del grupo de trabajo de Enfermedades Cardiovasculares de la semFYC.

Dr. José Luis Llisterri
Presidente de la SEMERGEN.

Dr. José María Mostaza
Miembro del grupo de riesgo vascular de la SEMI.

Grupo actualizador de las recomendaciones

Dr. José Juan Alemán
Miembro del Grupo de Trabajo de Enfermedades Cardiovasculares de la semFYC.

Dr. Gonzalo Barón-Esquivias
Expresidente de la Sección de Cardiología Clínica de la SEC.

Dra. Isabel Egocheaga
Responsable del Area de Cardiovascular de la SEMG.

Dr. Enrique Galve
Miembro de la Sección de Riesgo Vascular de la SEC.

Dr. Francisco Xavier Garcia-Moll
Miembro de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares, y de la Sección de Rehabilitación y Riesgo Vascular de SEC.

Dra. Rosa María Lidón
Miembro de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares de la SEC.

Dr. Jesús Millán
Miembro del Grupo de Riesgo Vascular de la SEMI.

Dr. Vicente Pallarés-Carratalá
Coordinador del Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de la SEMERGEN.

Dr. Pedro Luis Sánchez
Miembro de la SEC.

Dra. Carmen Suárez
Miembro del Grupo de Riesgo Vascular de la SEMI.

Grupo validador de las recomendaciones

Dr. Luis Álvarez
Medicina Interna

Dr. Vicente Arrate
Cardiología

Dr. Ángel Brea
Medicina Interna

Dr. Ángel Castellanos
Atención Primaria

Dra. Regina Dalmau
Cardiología

Dr. Juan Delgado
Cardiología

Dr. Luis Egido
Atención Primaria

Dr. Javier Gamarra
Atención Primaria

Dr. David García
Cardiología

Dr. Lisardo García
Atención Primaria

Dr. Diego Godoy
Medicina Interna

Dr. Carlos Lahoz
Medicina Interna

Dr. Fernando Lozano
Cardiología

Dr. Ovidio Muñiz
Medicina Interna

Dr. Juan Carlos Obaya
Atención Primaria

Dr. Vicente Palomo
Atención Primaria

Dr. Domingo Pascual
Cardiología

Dr. Xavier Pinto
Medicina Interna

Dr. Nuria Plana
Medicina Interna

Dr. Marcelo Sanmartín
Cardiología

Dr. Carlos Santos
Atención Primaria

Dr. Alessandro Sionis
Cardiología

Dra. Marta Sitges
Cardiología

Dr. Javier Sobrino
Medicina Interna

Dr. Manuel Suárez
Medicina Interna

Dr. Pedro Valdivielso
Medicina Interna

Dr. Alfonso Valle
Cardiología

Dr. Francisco Valls
Atención Primaria

2.5 Promotor y patrocinador

Ferrer Internacional Avenida Diagonal 549,
08029 Barcelona. Tel. +34 93 600 37 00.
http://www.ferrer.com

2.6 Asesor metodológico

GOC *Networking* C/ Josep Irla i Bosch 5-7, 1.ª pl.
08034 Barcelona. Tel. 93 205 27 27
http://www.gocnetworking.com

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

2.7 Abreviaturas

AAS	Ácido acetilsalicílico
A (n)	Grado de acuerdo siendo "n" el número de expertos votantes
ARA II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
AT	Asesoría técnica
C	Coordinador
CC	Comité científico
cHDL	Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
cLDL	Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad
CV	Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
ECV	Enfermedad cardiovascular
GAR	Grupo actualizador de las recomendaciones
GER	Grupo elaborador de las recomendaciones
GPC	Guía de práctica clínica
GR	Grado de recomendación
GVR	Grupo validador de las recomendaciones
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
MEMS	Medication Event Monitoring System (MEMS)/ Monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MENS)
NE	Nivel de evidencia
PA	Presión arterial
PAS	Presión arterial sistólica
RCV	Riesgo cardiovascular
SCA	Síndrome coronario agudo
SEC	Sociedad Española de Cardiología
SEMERGEN	Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria
SemFYC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
SEMG	Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

2.8 Definiciones

En el presente documento se utiliza el término:

- **polypill** (en minúscula): Para hacer referencia a las combinaciones de dosis fija testadas en diversos ensayos clínicos o comercializadas. También se las denomina en ocasiones combinaciones de dosis fija si así figuraban en los trabajos originales.
- ***Polypill*** (letra inicial mayúscula y en cursiva): Para hacer referencia a la polypill CV, marca Trinomia©[13].

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

3 METODOLOGÍA

El consenso publicado en 2015 se realizó siguiendo un enfoque metodológico RAND/UCLA, basado en la evidencia científica, el juicio colectivo y la experiencia clínica de un panel de expertos. El objetivo de este método es promover la discusión crítica de expertos. En una primera fase se lleva a cabo la revisión bibliográfica, la lectura crítica y la síntesis de la bibliografía que intenta responder a las preguntas formuladas por el Comité Científico. Dicha síntesis permite al grupo de expertos elaborar de forma individual una propuesta de recomendaciones, que son compartidas, posteriormente, con todo el grupo. Con ello se identifican los niveles de acuerdo y discrepancia, discutiéndose estos últimos en una sesión presencial, estructurada y participativa. En esta reunión se definen las recomendaciones finales.

Los procesos de actualización de las Guías de Práctica Clínica (GPC) garantizan su vigencia y por tanto su utilidad para la mejor toma de decisiones de la comunidad médica y asistencial y en beneficio del paciente.

La actualización del documento que nos ocupa se llevó a cabo a partir de "La actualización del Manual Metodológico para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud"[14], emitido en 2016 por el Ministerio de Sanidad y publicado por Guíasalud, el cual establece las bases que deben guiar la metodología de la actualización de las recomendaciones. La actualización de las GPC es un proceso iterativo y flexible con una metodología rigurosa y transparente que, por un lado, incorpora nueva información relevante, mediante la revisión de la nueva literatura científica que pueda aportar cambios significativos en las preguntas clínicas o en los factores que influyen sobre la formulación de las recomendaciones; por otro, mejora la calidad de las GPC, mediante la introducción de mejoras metodológicas o la corrección de errores.

3.1 Grupos de trabajo

Los principios que dan valor a los procesos de consenso se sustentan en dos pilares principales: la calidad metodológica del proceso y el reconocimiento de la comunidad científica de los expertos que elaboran las recomendaciones. Siguiendo los consejos de las referencias metodológicas citadas, se mantuvo la misma composición de la coordinación (C), el comité científico (CC) y el grupo elaborador de las recomendaciones (GER), llamado aquí grupo actualizador de las recomendaciones (GAR). Se introdujo una fase de validación con la inclusión de nuevos expertos que constituyeron el grupo validador de las recomendaciones (GVR).

- **Coordinador:** Dr. José Ramón González Juanatey

  Rol: Supervisar y liderar el proceso de consenso y su difusión.

- **Comité científico:**
  - Dr. Benjamín Abarca (SEMG)
  - Dr. José Ramón González-Juanatey (SEC)
  - Dr. José María Lobos (semFYC)
  - Dr. José Luis Llisterri (SEMERGEN)
  - Dr. José María Mostaza (SEMI)

Rol: Grupo de expertos encargado de asesorar y validar la metodología propuesta, determinar la vigencia o requerimientos de actualización de las recomendaciones y proponer los argumentarios para elaborar nuevas recomendaciones.

- **Grupo actualizador de las recomendaciones** (GAR), se han incluido los miembros del GER (**Ver grupo actualizador de recomendaciones**):

  Rol: Grupo de expertos encargado de validar el proceso PICO (formulación de preguntas clínicas teniendo en cuenta el tipo de Paciente, Intervención, Comparación y Resultados (Outcomes))[14] para las nuevas recomendaciones, revisar las matrices de búsqueda, priorizar los artículos a incluir en la lectura crítica y valorar la síntesis de la literatura. Posteriormente, proponer los enunciados de las recomendaciones a modificar y de las nuevas recomendaciones. Por último, revisar e incluir las referencias relevantes aunque no motiven la modificación de la recomendación. Así mismo, actualizar la bibliografía con la nueva evidencia existente.

- **Grupo validador de las recomendaciones** (GVR) (**Ver grupo validador de recomendaciones**):

  Rol: Grupo de expertos cuya función radica en la valoración de las recomendaciones del documento mediante su participación en una ronda tipo DELPHI vía Internet.

- **Asesoría técnica** (AT):
  - Coordinar los procesos metodológicos
  - Apoyar las tareas de los distintos grupos de trabajo
  - Ejecutar los procesos de la revisión bibliográfica (PICO, matrices, ejecución de búsqueda, lectura crítica y síntesis guiada)
  - Coordinación de los procesos
  - Redacción de los documentos intermedios
  - Ejecución de la ronda tipo DELPHI.
  - Coordinación de los procesos de validación

3.2 Protocolo y revisión de las preguntas clínicas y recomendaciones

AT procedió a elaborar un protocolo sobre la metodología de la actualización que incluyó una primera propuesta de las preguntas clínicas y recomendaciones susceptibles de ser modificadas, así como una aproximación a la bibliografía correspondiente, para facilitar la revisión de los expertos del CC.

3.3 Validación del método y revisión de las recomendaciones

Se realizó mediante teleconferencia del CC, en la que se aprobó el título del proyecto y los objetivos, se validó la metodología y se revisó y se discutió en primera instancia sobre las recomendaciones susceptibles de cambio de estatus y sobre posibles nuevas recomendaciones.

Se identificaron las recomendaciones como:

- **Nuevas:** Se identifican nuevas evidencias o situaciones que pueden suponer nuevas recomendaciones. Para ello se elaboraron nuevas preguntas clínicas.
- **Vigentes:** Incluye recomendaciones que siguen siendo vigentes, ya que no es esperable a corto plazo la publicación de nueva evidencia que las pueda modificar.
- **Revisadas:** Es esperable, se sospecha o se identifica la publicación de nueva evidencia que puede modificar las recomendaciones incluidas.
- **Retiradas:** Recomendaciones que han dejado de ser clínicamente relevantes o aplicables a la práctica clínica actual.

3.4 Actualización bibliográfica

AT realizó una búsqueda sistemática no exhaustiva a partir de la matriz del anterior consenso y con fecha inicial correspondiente al día de ejecución de la matriz del consenso de 2015. Posteriormente, llevó a cabo una síntesis bibliográfica en plantillas específicas de elaboración de recomendaciones para facilitar la lectura y revisión por parte de los miembros del GAR.

3.5 Redacción, adaptación y validación de las nuevas recomendaciones

El GAR seleccionó la nueva evidencia que permitía adaptar las recomendaciones previamente realizadas, o bien formular recomendaciones nuevas para las nuevas preguntas. En caso de no existir evidencia para éstas últimas, se redactaron recomendaciones basadas en la opinión de expertos. Así mismo, incluyó nuevas referencias relevantes, aunque no motivaran ninguna modificación de las recomendaciones.

Para todas las recomendaciones se solicitó una breve introducción y argumentación, así como la graduación de las mismas según su nivel de evidencia. Para realizar esta graduación se usó el sistema SIGN modificado, que se caracteriza por permitir clasificar la calidad de la evidencia científica y graduar la fuerza de las recomendaciones con sencillez y transparencia. Se basa en utilizar el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CMBE) para las preguntas sobre diagnóstico, y el SIGN para el resto de preguntas (tratamiento, pronóstico, etc.)

Para la validación, se elaboró un cuestionario tipo DELPHI con un contexto argumentario y una primera propuesta de enunciado tanto de las nuevas recomendaciones como de las recomendaciones que sufrieron

un cambio de "estatus". El cuestionario se elaboró con una escala de valoración con respuesta cerrada (tipo: estoy de acuerdo/no estoy de acuerdo; o muestre su grado de acuerdo del 0 al 4), más un pequeño espacio para realizar comentarios. El proceso de validación incluyó:

- Una ronda de votación, donde el GVR valoró de forma individualizada la información remitida, expresando su grado de acuerdo o desacuerdo.
- Tras la recepción de los juicios individuales de los miembros del GVR se procedió a agregar los resultados y a calcular los porcentajes de acuerdo.
- Se aceptaron las recomendaciones y conclusiones en las que el porcentaje de acuerdo fue igual o mayor al acordado en el protocolo de trabajo.
- No hubo recomendaciones ni conclusiones en las que el porcentaje de acuerdo fuera menor al establecido en el protocolo de trabajo, por lo que no fue necesaria una sesión participativa con el GAR y el CC, para su discusión.

A efectos de interpretación de los resultados, las respuestas a cada cuestión se agruparon del modo siguiente:

- **Recomendación aceptada por unanimidad:** Cuando todo el panel de expertos estuvo de acuerdo al 100 %.
- **Recomendación aceptada por consenso:** Cuando al menos el 80 % del panel de expertos estuvo de acuerdo, sin alcanzar la unanimidad.
- **Recomendación en discrepancia o disenso:** Cuando solamente entre el 66 % y el 79 % estuvo de acuerdo con la recomendación.
- **Recomendación rechazada:** Cuando menos del 66 % del panel de expertos estuvo de acuerdo con la recomendación.

El cuestionario fue validado por 28 expertos: de los cuales diez eran cardiólogos, diez eran internistas y ocho médicos de atención primaria. Todos los médicos de atención primaria pertenecían al grupo de cardiovascular de su sociedad. El 96 % de los expertos tenían más de 10 años de experiencia en el tratamiento de la patología CV. El 96 % de los encuestados indicó que en su centro se atendían 10 o más pacientes al día con ECV, y un 86 % visitaba 20 o más pacientes con ECV semanalmente. Un 93 % de los encuestados trabajaba en centros de carácter público.

3.6 Redacción del documento actualizado de recomendaciones

AT, junto al GAR, procedió a elaborar el documento final de recomendaciones. Se aprovechó la elaboración de esta actualización para realizar algunos ajustes, con el fin de mejorar la estructura y el redactado de párrafos ya presentes en el documento de 2015. Los comentarios realizados por parte de miembros del GVR durante la ronda DELPHI se recogieron en la misma tabla de recomendaciones.

4 ACTUACIONES REALIZADAS SOBRE LAS RECOMENDACIONES

En esta actualización del anterior consenso se han llevado a cabo las siguientes actuaciones sobre las recomendaciones, de acuerdo con lo descrito en el **apartado 3.3**, a partir de la nueva evidencia aportada y el criterio de los expertos:

Tabla 1. Actuaciones realizadas sobre las recomendaciones

ACTUACIÓN	Número total	Número de recomendación
RECOMENDACIONES VALORADAS COMO VIGENTES	32	**1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 25, 26, 29, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38**
RECOMENDACIONES ACTUALIZADAS	5	**21, 22, 27, 30, 31**
RECOMENDACIONES NUEVAS	1	**28**
RECOMENDACIONES ELIMINADAS	0	

5 CONTENIDO

5.1 Impacto de la falta de adherencia en la salud cardiovascular

Pregunta 1

¿Qué consecuencias comporta para los pacientes, los profesionales sanitarios y el sistema sanitario la falta de adherencia terapéutica en la prevención cardiovascular?

El carácter poco sintomático y crónico de la ECV, el copago de medicamentos, los esquemas terapéuticos complejos o no acordes con las actuales GPC y la ausencia de programas educativos dirigidos a profesionales y a pacientes[15] explicarían, entre otras causas, la falta de adherencia al tratamiento y el impacto de la ECV como principal causa de morbimortalidad mundial.

Consecuencias de la falta de adherencia terapéutica para el paciente:

Existen múltiples estudios que demuestran que los pacientes no adherentes al tratamiento tienen una mayor morbimortalidad CV, tanto en prevención CV primaria como secundaria[16-18], así como una mayor tasa de ingresos y reingresos hospitalarios[18, 19]. **El aumento de la tasa de eventos CV mayores[16-18], que se estima que solo en la Unión Europea provocan 194.500 muertes anuales[20], el aumento en la carga asistencial y el incremento de los costes sanitarios[21] son las principales consecuencias de esta falta de adherencia terapéutica** (**NE: 2+**)

A estas evidencias se añade el impacto sobre la calidad de vida en estos pacientes, tanto en régimen de prevención CV primaria como secundaria[16-19, 22-24].

Por otro lado, el RCV lleva consigo factores de riesgo, condiciones clínicas asociadas o comorbilidades[19, 25], como pueden ser la hipertensión (HTA), la dislipemia o la diabetes mellitus (DM). Así, la no adherencia al tratamiento para una de estas condiciones puede conllevar la no adherencia terapéutica de otras relacionadas. Existen evidencias que indican que los pacientes no adherentes al tratamiento acuden menos a la consulta médica[25, 26], lo que implicaría la pérdida de posibilidades de realizar un diagnóstico precoz (y oportunista) de otras enfermedades.

Consecuencias de la falta de adherencia terapéutica para el profesional y el sistema sanitario:

La frecuencia de las visitas médicas programadas está proporcionalmente relacionada con la adherencia terapéutica[25]. La falta de confianza del paciente a la hora de iniciar un nuevo tratamiento puede derivar en la reducción de estas visitas programadas[15, 27-29], y además los pacientes no adherentes al tratamiento, por falta de confianza/comunicación con su médico, no suelen acudir o acuden menos a las visitas que aquellos que sí que son adherentes[26]. La consecuencia de esta situación es el aumento de las probabilidades de eventos CV mayores y, por tanto, un mayor uso de recursos de carácter urgente y costes asistenciales hospitalarios[30] (**NE: 1++**). También se produce un aumento del gasto farmacéutico[6, 15, 19, 28, 29, 31]. Por tanto, la falta de adherencia al tratamiento

farmacológico es una causa importante de la ineficiencia del Sistema Sanitario[6, 15] debido al aumento de los costes directos (costes de ingresos, visitas a urgencias, atención hospitalaria ambulatoria, etc.) y al aumento de los costes indirectos (mortalidad y morbilidad prematura).

Aunque cada vez disponemos más estudios que evalúan el coste-efectividad, no solo del tratamiento sino de las intervenciones farmacológicas, lo que se ha denominado como "dimensión del efecto del tratamiento," los estudios disponibles no reflejan realmente la magnitud del problema porque valoran el coste-efectividad de un determinado tratamiento, sin tener en cuenta el cumplimiento, o por qué fallan en investigar la dimensión del efecto, particularmente por el desconocimiento entre cumplimiento y efectividad del tratamiento[11, 18, 32]. En suma, **la adherencia terapéutica es un factor clave para asegurar la sostenibilidad del sistema sanitario, ya que la no adherencia se vincula a peores resultados de salud y mayores costes sobre el sistema de salud**[6, 15, 19] (**NE: 2++**).

5.2 Adherencia terapéutica en prevención secundaria y en pacientes de alto o muy alto riesgo con enfermedad cardiovascular subclínica

Pregunta 2

En relación a la adherencia terapéutica en prevención secundaria y en pacientes de alto o muy alto RCV con ECV subclínica, ¿qué factores determinan la falta de adherencia?

A pesar de todas las mejoras tanto a nivel terapéutico como en los resultados de la ECV, la falta de adherencia a la medicación indicada en las enfermedades crónicas sigue constituyendo una importante barrera en la prevención secundaria de la ECV[33]. **La falta de tiempo y recursos dedicados a la educación sanitaria del paciente, la dificultad de acceso a programas de rehabilitación cardiaca, la persistencia en la concienciación del médico y la falta de aceptación de la enfermedad por parte del paciente** son los factores que determinan la falta de adherencia en prevención secundaria y en pacientes de alto o muy alto riesgo con enfermedad CV subclínica (**ver Tabla 2**).

Tabla 2. Factores relacionados con la falta de adherencia terapéutica

Ref.	Factores relacionados con la falta de adherencia terapéutica	NE
32, 34	No se puede recomendar ninguna intervención específica para todos los pacientes. Se deben analizar las causas que provocan la falta de adherencia en cada caso, lo que permitirá seleccionar las estrategias apropiadas para cada paciente.	1+
18, 35	Los tratamientos crónicos de enfermedades o factores de riesgo asintomáticos/poco sintomáticos, como la ECV establecida.	1-
15, 36, 37	La falta de comunicación médico-enfermo, la falta de comprensión de las preocupaciones del paciente en relación con el tratamiento farmacológico (efectos adversos).	2++
17, 34, 38	El copago y la medicación de alto coste.	2+
39-43	Países con ingresos bajos-medios. De acuerdo con los resultados del estudio PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological study), la adherencia al tratamiento médico está relacionada directamente con la renta de los países, siendo particularmente baja en los países en desarrollo y en áreas rurales.	2+
44	Menor frecuentación o menor especialización del centro médico. Los pacientes con escasas visitas al médico o que son atendidos en centros menos especializados son menos adherentes o están infratratados.	2+

NE: nivel de evidencia

La adherencia al tratamiento guarda una correlación más estrecha con el tipo de enfermedad o de régimen terapéutico que con las características demográficas del paciente (edad, sexo, educación y nivel de ingresos)[36]. Y, a pesar de que no podamos determinar un "perfil" concreto de paciente no adherente, sí que podemos hablar de circunstancias predictoras de la adherencia terapéutica (**ver Tabla 3**):

- El estudio FOCUS[32] concluye que la baja adherencia a un tratamiento farmacológico complejo de los pacientes que han sufrido un IAM está asociada a una edad joven y a la depresión. (**NE: 1++**)
- Diferentes estudios[33, 35, 44, 45] han demostrado una menor adherencia en prevención secundaria en: ancianos, pacientes desempleados, con mayor comorbilidad, con múltiple medicación, con enfermedad multivascular, sin tratamiento intervencionista, etc. (**NE: 2-**)
- En prevención secundaria[33, 35, 44], los pacientes que han sufrido un SCA o un intervencionismo son más adherentes que aquellos que han sufrido un ictus, probablemente por el deterioro cognitivo/físico asociado a este último. Además, algunos autores sugieren que la no adherencia a la medicación de los pacientes con estrés postraumático consecuencia de accidentes cerebrovasculares puede ser debida a la preocupación o el miedo hacia los fármacos[46]. (**NE: 2-**)

Tabla 3. Predictores de adherencia y no adherencia destacados[35, 39, 44] (NE:2+)

Predictores de no adherencia	Ancianos y jóvenes, comorbilidad, polimedicación, desempleo o recursos económicos bajos, ámbito rural, antecedentes de ictus y atención sanitaria realizada en centros menos especializados.
Predictores de adherencia	Haber sufrido un SCA o revascularización, haber sido visitado por un especialista o acumular muchas visitas con prescripción, escasa comorbilidad.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Tabla 4. Recomendaciones sobre factores determinantes de la falta de adherencia terapéutica

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
1	No existe "un paciente con personalidad no adherente al tratamiento", aunque sí predictores de no adherencia, por lo que hay que perseguir la adherencia en todos los pacientes.	100% (13)	2++/B	Vigente
	Ref. fuente Basada en[15, 47]			

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

Pregunta 3

¿Qué acciones pueden realizarse para medir la adherencia terapéutica en estas situaciones?

La adherencia terapéutica surge como un objetivo esencial de los sistemas de salud, ya que provoca efectos beneficiosos sobre la incidencia de acontecimientos clínicos, la calidad de vida de los pacientes y los costes sanitarios[16, 48]. Para un eficaz abordaje de la adherencia terapéutica, resulta esencial disponer de métodos fiables para su medición y evaluación, que permitan aplicar las acciones preventivas y/o correctivas necesarias.

Se ha descrito una gran diversidad de estrategias para evaluar la adherencia terapéutica de los pacientes con patologías crónicas, aunque su medición específica presenta numerosas dificultades[36]. La mayoría de los estudios realizados para evaluar las estrategias dirigidas a mejorar las medidas de adhesión sobreestiman el grado de adherencia[49, 50]. Se han descrito y aplicado métodos directos e indirectos. Los primeros son poco aplicables a la práctica clínica habitual y los segundos son más sencillos y aplicables, pero se ven limitados al presentar una baja sensibilidad y una moderada especificidad.

Métodos directos:

Los métodos directos para la evaluación de la adherencia terapéutica farmacológica (tales como la determinación de los niveles del fármaco en sangre o en orina, la observación directa de la ingesta, etc.) resultan costosos, complejos y poco aplicables a la práctica clínica habitual, por lo que su utilización queda prácticamente relegada al ámbito de la investigación[51, 52]. (**NE: 4**)

Métodos indirectos:

Dentro de los métodos indirectos, el más sencillo es el método basado en la **opinión del profesional**, pero como única herramienta para evaluar la adherencia se ha demostrado que no ofrece suficiente validez, ya no solo por la subjetividad que conlleva sino fundamentalmente por las deficiencias en la comunicación médico-paciente. El 74 % de los médicos cree que sus pacientes están tomando la medicación prescrita y el 83 % de los pacientes no informan a su médico sobre su adherencia al tratamiento. Por lo tanto, hay una escasa concordancia entre la percepción que tienen los médicos sobre la calidad de la comunicación que mantienen con sus pacientes y la información real que el paciente transmite a su médico[53, 54]. (**NE: 2+**)

El método indirecto basado en el **recuento de comprimidos** consiste en comparar en una cita programada el número de comprimidos que quedan en el envase teniendo en cuenta los prescritos y el tiempo transcurrido entre la prescripción y el recuento, y así obtener el porcentaje de cumplimiento, teniendo en cuenta que existe una buena adherencia cuando los valores se encuentran entre el 80 y 110 % (considerándose en estos casos incumplidores a quienes toman dosis por debajo del valor inferior e hipercumplidores a quienes toman por encima del valor superior del intervalo)[51, 55]. Para algunos autores es considerado como un método de referencia[56]. Se puede utilizar para confirmar la sospecha de incumplimiento, pero presenta la limitación de que el paciente, al sentirse observado, mejora su adherencia. Actualmente existen dispositivos específicos para el recuento de los comprimidos (monitores electrónicos de control de la medicación o MEMS), que son envases que registran cada apertura y posteriormente son analizados informáticamente. (**NE: 2+**)

Otro método indirecto que ha sido ampliamente recomendado es la **entrevista clínica personalizada**. Los métodos basados en la entrevista clínica utilizan habitualmente la técnica del test autocuestionario. Entre ellos, los más utilizados son el test de Haynes y Sackett[57], el test de Moriski-Green-Levine[58] y el test de Prochasca-Diclemente[59]. Si bien se han desarrollado otros cuestionarios a nivel nacional (tales como los de Herrera Carranza[60] y de Batalla[61]), diferentes estudios de validación de los métodos realizados en nuestro país para la evaluación de la adherencia mediante entrevista clínica concluyen que estos métodos son de poca utilidad, al mostrar escasa concordancia con el método de recuento de comprimidos. Constituyen un método muy fiable si el paciente se declara como no cumplidor, y resultan entonces muy útiles para indagar sobre las razones de la no adherencia[62]. Estos resultados son consistentes con otros estudios de ámbito internacional[49, 50]. (**NE: 2+**)

En los últimos años se ha implantado en la práctica totalidad de nuestro país la **historia clínica electrónica**, y tras ello la **receta electrónica**, cuyo procedimiento permite acceder a los envases que los pacientes retiran de las oficinas de farmacia. Emerge así un método de fácil aplicabilidad en la práctica clínica. Los métodos electrónicos basados en la historia clínica para la compilación de dosificación de los fármacos prescritos son considerados actualmente como un método válido para la cuantificación de la adherencia. Permiten explorar la dosificación desde el inicio de la prescripción y confirmar la persistencia en la adherencia a lo largo del tiempo, así como detectar la adherencia inadecuada como consecuencia de abandonos intermitentes en la dosificación y que usualmente eran subestimados por otros métodos, si bien estos incumplimientos pueden ser clínicamente reconocidos ante fallos intermitentes de la eficacia del tratamiento[63]. (**NE: 4**)

Otro método indirecto para evaluar la adherencia, que se ha utilizado frecuentemente en la práctica clínica pero que dispone de menos estudios comparativos, es **valorar el efecto terapéutico de los fármacos** prescritos (e incluso de los efectos secundarios conocidos y esperados), tales como las modificaciones en la frecuencia cardiaca, tensión arterial, glucemia, peso corporal, etc., así como la asistencia a las consultas de control programadas. (**NE: 4**)

Hasta aquí se han descrito los métodos más habitualmente utilizados en la práctica clínica para la valoración de la adherencia terapéutica, y ninguno de ellos se considera ideal, pues todos presentan ventajas e inconvenientes. La combinación de diferentes métodos puede aumentar significativamente la validez de los resultados[63, 64]. (**NE: 4**)

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Tabla 5. Recomendaciones sobre acciones para medir la adherencia terapéutica

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
2	Los métodos directos de medición de la adherencia no son de elección en la práctica clínica habitual[i]. *Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos*	87 % (15)	✓	Vigente
3	Los métodos indirectos son los métodos más aplicables en la práctica clínica habitual, teniendo presente que sobreestiman la adherencia. *Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos*	100 % (15)	✓	Vigente
4	La opinión o percepción del profesional sanitario no tiene suficiente validez como método de medición de la adherencia[ii]. *Ref. fuente Basada en [53, 54]*	80 % (15)	2+/D	Vigente
5	Los métodos de medición basados en la entrevista clínica son los más útiles en la práctica habitual, aunque ofrecen la limitación de una escasa concordancia con otros métodos más válidos (como el recuento de comprimidos). *Ref. fuente Basada en [49, 50, 56-59, 62]*	87 % (15)	1+/A	Vigente
6	El control de las recetas dispensadas en farmacia, a través de los módulos de receta electrónica de la historia clínica, aporta una validez aceptable y aplicabilidad clínica. *Ref. fuente Basada en [63]*	100 % (15)	4/D	Vigente
7	Utilizar más de un método de evaluación de la adherencia terapéutica aporta mayor fiabilidad a costa de incrementar el tiempo de dedicación al paciente. *Ref. fuente Basada en [63, 64]*	100 % (15)	4/D	Vigente
8	La medición de la adherencia farmacológica se iniciará mediante el método de la entrevista clínica personalizada, utilizando alguno de los tests de autocuestionario. En el supuesto de que el paciente refiera ser cumplidor pero aún se sospeche el incumplimiento, se aplicará el método de recuento de comprimidos. En caso de necesitar explorar el patrón de incumplimiento se utilizará el recuento mediante dispositivos MEMS. *Ref. fuente Basada en [49, 50, 56, 62]*	100 % (15)	1+/B	Vigente
9	Ante un fracaso terapéutico se tiene que sospechar de una mala adherencia terapéutica[iii]. *Ref. fuente Basada en [63]*	87 % (15)	4/D	Vigente

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

Pregunta 4

¿Qué acciones pueden realizarse para optimizar la adherencia terapéutica en estas situaciones?

Teniendo presente el efecto positivo de la adhesión al placebo, demostrado incluso en variables clínicas[65], la adherencia del paciente constituye algo más que la simple ingesta de un fármaco. Por ello, las estrategias de intervención orientadas a mejorarla han de contemplar aspectos independientes de los propios fármacos implicados. La mejora y persistencia de la adherencia a los fármacos CV es un proceso dinámico que está influenciado por muchos factores, y uno de ellos es que sistemáticamente se requiere de múltiples intervenciones de refuerzo a lo largo del tiempo[63].

[i] Algunos expertos opinaron que en determinados casos los métodos directos sí pueden ser útiles y aportar información relevante.
[ii] En opinión de algunos expertos, a pesar de no tener validez como medida (graduación de la adherencia), la percepción del profesional sanitario en algunos casos podría ser una buena aproximación.
[iii] Algunos expertos matizaron que la sospecha debe verificarse para descartar que sea una mala evolución de la enfermedad o mala selección del tratamiento.

El impacto de la falta de adherencia a los fármacos prescritos para la prevención CV secundaria ha llevado a la realización de múltiples estudios que evalúan las estrategias para mejorar la adherencia. Estos incluyen fundamentalmente intervenciones conductuales, información a los pacientes, uso de combinaciones de dosis fijas para reducir el número de comprimidos diarios requeridos y estrategias combinadas. Algunas de estas estrategias de intervención han demostrado eficacia para mejorar la adherencia y/o persistencia en el área de las ECV. Puesto que existe evidencia de que la adherencia farmacológica disminuye significativamente durante los seis primeros meses después de la prescripción[15, 66], estos meses constituyen un período crítico y decisivo para actuar sobre el problema.

Algunas de las intervenciones más comunes en la práctica clínica habitual son:

- **Intervenciones informativas/educativas:** La trasmisión de información tiene un papel sobre la adherencia a través del proceso de aprendizaje dirigido a que el individuo adopte voluntariamente la conducta más beneficiosa, ofreciéndole los medios adecuados.
- **Intervenciones de apoyo familiar/social:** Las personas que viven solas presentan menores tasas de adherencia, mientras que las personas que cuentan con apoyo familiar tienen una mayor tasa de adherencia. Las intervenciones incluidas en este grupo tienen como objetivo la mejora de la adherencia a través de la implicación de la familia o el entorno social.
- **Intervenciones con dinámica de grupos:** Las técnicas grupales suponen una estrategia para alcanzar objetivos de motivación y seguimiento de las recomendaciones. Las intervenciones incluidas en este grupo buscarían la mejora de la adherencia a través de un aumento de los conocimientos y de la confianza del paciente.
- **Intervenciones de refuerzo conductual:** Las intervenciones que van encaminadas a mejorar la capacidad del paciente en el manejo de su proceso a través de técnicas de responsabilización, autocontrol y refuerzo conductual pueden conducir a la mejora de la adherencia terapéutica.
- **Simplificación del tratamiento:** Se prevé que toda estrategia encaminada a simplificar el tratamiento, como por ejemplo el empleo de combinaciones a dosis fijas de tipo polypill, ha de tener como resultado la mejora de la adherencia terapéutica.
- **Combinación de intervenciones:** La no adherencia es un proceso complejo de origen multifactorial que exige la combinación de varias estrategias para obtener mejores resultados.

A este respecto, la última actualización de la guía europea para la prevención CV (2016) ofrece una serie de recomendaciones con el objetivo de mejorar la adherencia de los pacientes[67]:

1. Se recomienda simplificar el régimen de tratamiento lo máximo posible, con un seguimiento estrecho de la adherencia del paciente. En caso de no adherencia, se recomienda realizar sesiones multidisciplinares y se dan recomendaciones sobre los hábitos de vida.

2. Se recomienda que los profesionales realicen evaluaciones periódicas de la adherencia, e identifiquen las posibles causas de la no adherencia para plantear futuras recomendaciones.

3. Se puede considerar el uso de la polipíldora y la terapia combinada para aumentar la adherencia al tratamiento farmacológico.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Por otra parte, la última versión de la guía europea para el manejo de las dislipemias (2016) ofrece los siguientes consejos para el aumento de la adherencia **en pacientes polimedicados**[8]:

1. Acordar el tratamiento terapéutico con el paciente en lugar de imponerlo, e individualizarlo según su estilo de vida y necesidades.
2. Añadir instrucciones escritas a las instrucciones verbales.
3. Simplificar el régimen terapéutico de dosis y considerar una combinación fija de fármacos si está disponible.
4. Realizar una revisión regular de medicamentos para minimizar la polifarmacia (o pedir el apoyo del farmacéutico).
5. Fomentar el autoseguimiento y el uso de las nuevas tecnologías como recordatorios.
6. Ofrecer información de los efectos adversos comunes y discutir las estrategias de manejo.
7. Incluir a la pareja, a otros miembros de la familia o al cuidador en el tratamiento del paciente.

A estas estrategias se han ido añadiendo otras orientadas también a lograr la persistencia en la adherencia al tratamiento: enviar por correo programas de vídeo o boletines que proporcionan información, programas multimedia educativos, revisión de los medicamentos con el paciente, seguimiento con contactos por teléfono o videoteléfono, "pastillero con alarma" que avisa del momento de la toma de la medicación[iv], etc. En general, las intervenciones complejas han aportado mejoras modestas y las intervenciones simples han mostrado poco o ningún efecto. Y todas ellas han mostrado un patrón de pérdida de eficacia con el transcurso del tiempo, lo que exige estrategias de refuerzo[63, 68]. Numerosas intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas CV han mostrado ser eficaces, tales como la **reducción del copago, recordatorios automáticos, farmacias con pedidos por correo, asesoramiento de un profesional de la salud y terapia en combinación de dosis fija**[17]. (**NE: 1+**)

Una revisión del año 2012 identificó 36 estudios de intervenciones para mejorar la adherencia a fármacos CV en pacientes con HTA, dislipemia, insuficiencia cardiaca congestiva o enfermedad coronaria en el entorno de la comunidad. Estos estudios estaban basados en proporcionar información-educación (siete estudios); en programas de comportamiento (15 estudios); en intervención social (un estudio) y en intervenciones combinadas (13 estudios). De ellos, 17 mostraron una mejora significativa en la adherencia y/o persistencia: (uno de información-educación, diez de comportamiento y seis de estrategias combinadas). Las **intervenciones conductuales** han demostrado ser las de mayor eficacia (en comparación con otros tipos de intervenciones), mientras que la adición de estrategias de información no ha dado lugar a nuevas mejoras en la adherencia[69]. (**NE: 1+**)

En el año 2014 se realizó una actualización de una revisión sistemática Cochrane evaluando las intervenciones para mejorar la adherencia. Se analizaron 182 ensayos clínicos aleatorios (17 mostraban un bajo riesgo de sesgo, 11 de los cuales eran nuevos ensayos clínicos en dicha actualización). De estos 17 solo cinco mejoraron la adherencia y un resultado clínico[70] (**NE: 1+**). La mayoría de las intervenciones para mejorar la adherencia fueron complejas, en las se interactuaba de manera frecuente con el paciente. Se concluye que existe poco cuerpo de evidencia para determinar que las intervenciones más novedosas ayuden a mejorar la adherencia [70]. (**NE: 1+**)

[iv] Premio IDEA. SEH.LELHA 2015

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Una nueva estrategia para mejorar la adherencia a los medicamentos y los resultados de salud es el **uso de los servicios de gestión** (electrónicos o no) de planes terapéuticos de medicamentos por los farmacéuticos u otros proveedores auxiliares de atención sanitaria. Diversos estudios han señalado mejoras significativas en la adherencia a fármacos CV. Sin embargo, las intervenciones en el manejo de la terapia exigen un planteamiento complejo que implica un enfoque centrado en el paciente, intervenciones de refuerzo y participación multidisciplinar[68, 71, 72]. (**NE: 1+**)

Las intervenciones más actuales y que con mayor frecuencia se utilizan en la práctica clínica habitual para mejorar la adherencia del paciente se centran principalmente en la corrección de la cantidad de comprimidos diarios[65, 73]. La **simplificación del régimen posológico** es quizás la intervención con mayores evidencias de eficacia. Son múltiples las evidencias que establecen la relación directa entre la complejidad del tratamiento prescrito en términos de dosificación, vía de administración, número de fármacos, etc. y la adherencia. Una revisión sistemática de 20 ensayos clínicos aleatorizados concluye que reducir la frecuencia de dosificación en pacientes con enfermedades crónicas mejora la adherencia terapéutica. Todos los estudios informaron de altas tasas de adherencia en pacientes que utilizan medicamentos dosificados con menos frecuencia, y estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el 75 % (15 de 20) de los estudios[74]. (**NE: 1+**)

En este contexto de simplificación de los regímenes terapéuticos, tal y como veremos en el apartado siguiente, las **terapias en combinación fija** constituyen una estrategia complementaria para mejorar la adherencia al tratamiento en muchos tipos de enfermedades. Además, reducen los costes de producción y distribución y hacen más asequible el tratamiento[15]. Por otra parte, los pacientes incluidos en estudios con intervención de una terapia en combinación fija muestran una percepción favorable hacia esta[75]. (**NE: 2+**) Por tanto, puede afirmarse que la simplificación del tratamiento es una estrategia eficaz, ya que la mayoría de los estudios realizados encuentran mejoras significativas en la tasa de adherencia y en el control del proceso, en el grupo de pacientes donde se realizó la intervención de simplificar/facilitar la pauta terapéutica para la prevención CV[76]. (**NE: 1+**)

Tabla 6. Recomendaciones sobre acciones para optimizar la adherencia terapéutica

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
10	No se puede recomendar ninguna intervención específica para todos los pacientes. Se deben analizar las causas que provocan la falta de adherencia en cada caso, lo que permitirá seleccionar las estrategias apropiadas para cada paciente. *Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos*	86 % (14)	✓	Vigente
11	Con la evidencia actualmente disponible no se puede afirmar que una intervención específica para mejorar la adherencia sea mejor que otra. La combinación de intervenciones parece la mejor estrategia. *Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos*	100 % (14)	✓	Vigente
12	Se debe obtener una buena relación profesional[v]-paciente y establecer una comunicación efectiva, ya que son elementos claves para facilitar la comprensión por parte del paciente de su enfermedad y tratamiento. *Ref. fuente Basada en [15]*	100 % (14)	2++/B	Vigente

[v] Incluye a médicos, personal de enfermería y farmacéuticos comunitarios.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Tabla 6 (continuación). Recomendaciones sobre acciones para optimizar la adherencia terapéutica

13	Se debe consensuar el plan terapéutico con el paciente para facilitar su implicación e involucrarle en su seguimiento y monitorización. Hay que fomentar la autorresponsabilidad e implicar en lo posible a los familiares. *Ref. fuente Basada en* [69,77]	100 % (14)	1+/B	**Vigente**
14	La simplificación del régimen terapéutico ha de estar presente en toda estrategia de mejora de adherencia terapéutica, reduciendo el número de dosis diarias y utilizando la combinación de fármacos a dosis fija[vi]. *Ref. fuente Basada en* [78-84]	100 % (14)	1+/A[vii]	**Vigente**
15	La adherencia terapéutica se tiene que evaluar periódicamente de forma no culpabilizadora. *Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos*	100 % (14)	✓	**Vigente**
16	Toda intervención farmacológica ha de contemplar estrategias de refuerzo de la adherencia en el transcurso del tiempo. *Ref. fuente Basada en* [63,68]	100 % (14)	4/D	**Vigente**
17	Deberían desarrollarse fármacos eficaces y asequibles económicamente que garanticen la adherencia al régimen terapéutico en la prevención CV secundaria. *Ref. fuente Basada en* [39]	93 % (15)	2+/C	**Vigente**
18	Sería conveniente realizar recomendaciones específicas especialmente dirigidas a poblaciones menos adherentes como: ancianos, pacientes con enfermedad multivascular, con enfermedad cerebrovascular, con mayores comorbilidades, etc. *Ref. fuente Basada en* [44]	93 % (15)	2+/C	**Vigente**

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

Pregunta 5

En estas situaciones, ¿mejoraría la adherencia terapéutica el uso de una combinación a dosis fija de fármacos en un solo comprimido / cápsula en aquellos pacientes que estuvieran siendo tratados con los componentes por separado?

Diversos estudios han puesto de manifiesto que no todos los pacientes reciben los fármacos adecuados para la prevención secundaria CV, y además, tal y como se ha comentado anteriormente, un mayor número de tomas y de comprimidos diarios se asocia a un menor cumplimiento terapéutico. El efecto de las combinaciones de fármacos a dosis fijas en un solo comprimido sobre la mejora en la adherencia terapéutica ha sido estudiado en diferentes contextos. En la **Tabla 7** se recoge un resumen de los principales estudios:

[vi] Un experto quiso matizar que esta simplificación no consiste únicamente en reducir el número de dosis e introducir combinaciones fijas, sino que también es importante reducir los fármacos innecesarios.

[vii] Grado de recomendación asignado según la evidencia extraída de las referencias indicadas como referencia fuente, comentadas en este y el siguiente apartado.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Tabla 7. Resultados de la adherencia terapéutica en terapias combinadas a dosis fijas

Ref.	Diseño del estudio	Resultados / Conclusiones	NE
85	• Metaanálisis de 68 estudios, cuatro de pacientes con HTA. • Comparación de la terapia en combinación fija frente a la pauta farmacológica convencional.	• Las terapias en combinación fija **disminuyeron el 26 % el riesgo de incumplimiento** en comparación con la pauta convencional ([RR combinado] 0,74; intervalo de confianza [IC] 95 %: 0,69 - 0,80, p < 0,0001). • Las terapias en combinación fija para la HTA **disminuyeron el riesgo de incumplimiento de la medicación en un 24 %** en comparación con la pauta convencional ([RR combinado] 0,76; IC del 95%, 0,71-0,81; p < 0,0001).	1+
78	• Ensayo clínico aleatorizado UMPIRE. • 1.002 pacientes de alto riesgo de ECV. • Comparación de la terapia en combinación fija: AAS, simvastatina, lisinopril y un fármaco para la HTA (atenolol o hidroclorotiazida) vs. la atención clínica habitual.	• En los pacientes con terapia en combinación fija, la adherencia mejoró con respecto a la atención clínica habitual (**86 % vs. 65 %**; [RR] de ser adherente, 1,33 ; IC del 95 % , 1,26-1,41 ; p < 0,001) • En el subgrupo de pacientes con menor adhesión al inicio del estudio, (n=727), la adherencia al final del estudio fue del **77 % frente a 23 %** ([RR], 3,35; IC del 95 %, 2,74-4,09; p < 0,001 para la interacción).	1+
32	• Ensayo clínico FOCUS con 695 pacientes aleatorizados. • Comparación de una terapia en combinación fija (AAS, simvastatina y ramipril) en comparación con los tres fármacos administrados por separado. • Adherencia al tratamiento medido con Morisky Green y recuento de comprimidos a los nueve meses de seguimiento.	• Los pacientes con tratamiento en combinación fija mostraron una mejor adherencia en comparación con el grupo que recibió los medicamentos por separado: **50,8 % de pacientes adherentes frente a 41 %** (p = 0,019; por intención de tratar población), y 65,7 % frente a 55,7 % (p = 0,012; por población protocolo) cuando se utiliza el criterio principal de valoración (atendiendo la visita final con Morisky Green = 20 y recuento de comprimidos alto (80 % - 110%). La adherencia también fue mayor en este grupo cuando se midió solo por Morisky Green (68 % vs. 59 % de pacientes adherentes, p = 0,049).	1++
86	• Ensayo clínico aleatorizado IMPACT. • 513 pacientes con alto riesgo de ECV. • Comparación de terapia en combinación fija (AAS, simvastatina, lisinopril y atenolol o hidroclorotiazida) con pauta farmacológica convencional. • Adherencia a los 12 meses.	• La adhesión a los cuatro fármacos recomendados fue mayor entre la combinación de dosis fija que en los pacientes con pauta farmacológica convencional (**81 % vs. 46 %**; riesgo relativo, 1,75; intervalo de confianza 95 %, 1,52 a 2,03; p < 0,001).	1++
87	• Metaanálisis de tres estudios: UMPIRE, Kanyini-GAP e IMPACT • 3140 pacientes aleatorizados. • Comparación de la terapia en combinación fija: AAS, simvastatina, lisinopril y un fármaco para la HTA (atenolol o hidroclorotiazida) vs. el tratamiento actual. Adherencia a los 15 meses.	• A los 12 meses de seguimiento, **el 80 % de los participantes en el brazo de polypill eran adherentes al tratamiento, frente a 50 % en los sujetos asignados a tratamiento habitual** (RR 1,58; CI 95 %: 1,32 a 1,90; p< 0,0001).	1+

Tal como refieren los resultados de diversos estudios expuestos en la tabla anterior, está demostrado que las terapias combinadas fijas mejoran la adherencia terapéutica con respecto a las terapias libres. La simplificación en la administración y la disminución del número de fármacos contribuyen a la adherencia terapéutica, como se demuestra en dos metaanálisis realizados por Coleman CI y colaboradores[88-90]. Además, el valor potencial de aplicar el concepto de la terapia en combinación fija en prevención CV secundaria ha sido reconocido por diferentes paneles de expertos (Organización Mundial de la Salud [91] y Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group[92]). En suma:

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

- **El empleo de la terapia en combinación fija simplifica el inicio y el mantenimiento del tratamiento en los pacientes en prevención secundaria y con alto RCV.**
- **La sustitución de los fármacos indicados para prevención CV secundaria o primaria en pacientes de alto RCV por una combinación en una única toma diaria mejora la adherencia terapéutica, la disponibilidad y la eficiencia del tratamiento preventivo.**

Tabla 8. Recomendaciones sobre el uso de terapias en combinación a dosis fija

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
19	Una combinación a dosis fija que contenga los principios activos que han demostrado sus beneficios en prevención CV puede mejorar la prevención mediante el incremento de la adherencia al tratamiento de los pacientes. *Ref. fuente Basada en* [32, 78, 85, 86, 88-90]	100 % (15)	4/D	Vigente
20	Las terapias en combinación fija mejoran la adherencia terapéutica fundamentalmente en prevención CV secundaria, y especialmente en pacientes tales como: jóvenes, ancianos, pacientes con depresión, pacientes con pocos recursos económicos, que viven en ambiente urbano o que han sufrido ictus. *Ref. fuente Basada en* [15, 32]	100 % (13)	1++/A	Vigente

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

5.3 Beneficios esperados en pacientes tributarios de la Polypill, en términos de eficacia, adherencia terapéutica, morbimortalidad y economía de la salud

Pregunta 6

¿Qué beneficios se esperan de la Polypill en los pacientes no adherentes, o poco adherentes, en prevención cardiovascular secundaria?

La reducción de episodios CV con AAS, ramipril y estatinas se ha demostrado en la literatura médica y, además, se sabe que la relevancia pronóstica de los tres fármacos juntos es superior a la de cada uno de ellos por separado[93]. Sin embargo el impacto de reunir las tres medicaciones en una sola cápsula se ha estudiado relativamente poco, aunque tal y como hemos visto anteriormente, la reducción del número de medicamentos puede incrementar el cumplimiento terapéutico, lo que llevaría a mejorar el pronóstico de pacientes poco cumplidores.

Se han realizado algunos estudios en prevención CV primaria y secundaria en cuanto a la utilidad de terapias en combinación fija. Algunos de estos estudios son limitados en cuanto a la muestra estudiada, y otros todavía están en fase de recogida de datos y seguimiento, por lo que los resultados de los mismos son también limitados[9]:

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Tabla 9. Estudios realizados con polypills (adaptado de Huffman et al. 2017[9])

Estudio	N.º de participantes	Contenido de la polypill	Población	Comparador	Seguimiento
CRUCIAL[94] (2011)	1461	Amlodipina 5–10 mg, atorvastatina 10 mg	Prevención 1.ª y 2.ª	Tratamiento habitual	12 meses
UMPIRE[78] (2013)	2004	Aspirina 75 mg, atenolol 50 mg, lisinopril 10 mg, simvastatina 40 mg; o aspirina 75 mg, hidroclorotiazida 12·5 mg, lisinopril 10 mg, simvastatina 40 mg	Prevención 1.ª y 2.ª	Tratamiento habitual	15 meses
IMPACT[89] (2014)	513	Aspirina 75 mg, atenolol 50 mg, lisinopril 10 mg, simvastatina 40 mg; o aspirina 75 mg, hidroclorotiazida 12·5 mg, lisinopril 10 mg, simvastatina 40 mg	Prevención 1.ª y 2.ª	Tratamiento habitual	23 meses
Kanyini GAP[95] (2014)	623	Aspirina 75 mg, atenolol 50 mg, lisinopril 10 mg, simvastatina 40 mg; o aspirina 75 mg, hidroclorotiazida 12·5 mg, lisinopril 10 mg, simvastatina 40 mg	Prevención 1.ª y 2.ª	Tratamiento habitual	19 meses
FOCUS[32] (2014)	695	Aspirina 100 mg, ramipril 2·5 mg, 5 mg, o 10 mg, simvastatina 40 mg	Prevención 2.ª	Componentes por separado	9 meses
CUSP[96] (2009)	130	Amlodipina 5 mg, atorvastatina 20 mg	Prevención 1.ª	Placebo	2 meses
Malekzadeh[97] (2010)	475	Aspirina 81 mg, atorvastatina 20 mg, enalapril 2·5 mg, hidroclorotiazida 12·5 mg	Prevención 1.ª	Placebo	12 meses
OLSTA[98] (2016)	181	Olmesartan 40 mg, rosuvastatina 20 mg	Prevención 1.ª	Componentes por separado o placebo	2 meses
PILL[99] (2011)	378	Aspirina 75 mg, hidroclorotiazida 12·5 mg, lisinopril 10 mg, simvastatina 20 mg	Prevención 1.ª	Placebo	3 meses
Soliman[100] (2011)	216	Aspirina 75 mg, hidroclorotiazida 12·5 mg, lisinopril 10 mg, simvastatina 20 mg	Prevención 1.ª	Tratamiento habitual	3 meses
TIPS[81] (2009)	2053	Aspirina 100 mg, atenolol 50 mg, hidroclorotiazida 12·5 mg, ramipril 5 mg, simvastatina 20 mg	Prevención 1.ª	Varias combinaciones de los componentes	3 meses
TOGETHER[101] (2010)	244	Amlodipina 5–10 mg, atorvastatina 10 mg	Prevención 1.ª	Placebo	2 meses
Wald[102] (2012)	86	Amlodipina 2·5 mg, hidroclorotiazida 12·5 mg, losartan 25 mg, simvastatina 40 mg	≥50 años sin aterosclerosis	Placebo	3 meses

Algunas investigaciones realizadas con terapias en combinación fija han mostrado mejoras en la presión arterial sistólica (PAS), en el número de eventos vasculares e incluso en la mortalidad total en los individuos que recibían estas terapias[79-82] (**NE: 1++**). En el estudio UMPIRE se observaron **mejoras pequeñas pero estadísticamente significativas en la PAS y c-LDL** en los pacientes con la combinación a dosis fija respecto al tratamiento habitual[78]. Se calcula que, solo en Estados Unidos, el uso de una terapia en combinación fija con los compuestos activos de probada eficacia que se suele utilizar en formulaciones individuales puede prevenir 3,2 millones de episodios CV y 1,7 millones de accidentes cerebrovasculares[103]. No obstante, estos efectos en la reducción de eventos CV han sido recientemente cuestionados en una revisión sistemática Cochrane que agrupó estudios de prevención CV primaria y secundaria. En esta revisión **no se demostró el beneficio** de las terapias en combinación fija para la prevención de **eventos CV**, aunque, a su vez, se observó una gran heterogeneidad en los resultados, no explicables por el hecho de mezclar estudios de prevención CV

primaria y secundaria. En este mismo estudio, las **reducciones en la presión arterial (PA) y los parámetros lipídicos resultaron superiores** en el grupo de las terapias en combinación fija, aunque, una vez más, existió una gran heterogeneidad en los resultados[10] (**NE: 1++**).

Recientemente se ha publicado una **modelización sobre coste-efectividad en España en la que se demuestra que la *Polypill* es una estrategia coste-efectiva. En este estudio, la *Polypill* mostró una reducción de los eventos CV, evitándose 46 eventos no fatales y 12 fatales en 10 años por cada 1.000 pacientes tratados[104]. Anteriormente se había demostrado la efectividad de la *Polypill*** en el Reino Unido, basándose en el hecho de que por cada incremento de adherencia del 10 % disminuyen los episodios CV un 6,7 %, y suponiendo que la *Polypill* incrementa la adherencia un 20 % respecto a sus componentes por separado. El estudio concluyó que la ***Polypill* es eficaz con respecto al coste** comparada con la monoterapia múltiple en un 81,5 % de las diferentes modelizaciones si se utiliza el umbral de 20.000 £ por QALY ganado[105].

La *Polypill*, que contiene fármacos de probada eficacia pronóstica, puede mejorar la adherencia constituyendo una estrategia de prevención CV interesante en países de nivel económico bajo y medio. Además, se ha desarrollado en un marco conceptual muy determinado para mejorar la adherencia, la accesibilidad, la efectividad y, por tanto, el coste-efectividad, y se ha probado en estudios preclínicos y clínicos[32].

En resumen, **la simplificación del régimen terapéutico se acompaña de mejores resultados en cuanto a la adherencia terapéutica y al mejor grado de control de factores de RCV, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria[30](NE: 1+). Sin embargo, no se han encontrado diferencias en eventos clínicos, probablemente debido a que no fue el objetivo de los estudios, al limitado tamaño de muestra de dichos estudios y al bajo número de eventos de los mismos[30](NE: 1++). Por otro lado, la *Polypill* en concreto se ha mostrado como una estrategia coste-efectiva para el SNS para abordar la prevención secundaria CV.**

Pregunta 7

¿Qué beneficios se esperan de la *Polypill* en los pacientes adherentes en prevención cardiovascular secundaria?

Las GPC realizan recomendaciones higiénico-dietéticas y suelen incluir un apartado en el que se recomienda la necesidad de que el paciente conozca y entienda su tratamiento. La reciente actualización de la guía europea (2016) para la prevención CV recomienda tener en cuenta el uso de la polypill para incrementar la adherencia al tratamiento. Así mismo, la guía europea señala que puede mejorar el control de los factores de RCV ya que, tal y como hemos visto anteriormente, se conocen algunos de los efectos sobre marcadores subrogados (niveles de PA, niveles de c-LDL) para las terapias en combinación fija[67]. Los grandes estudios en marcha aportarán información pronóstica sobre los beneficios de la polypill en desenlaces graves de prevención en comparación con el tratamiento habitual que podrían variar las recomendaciones establecidas por otras guías en este sentido.

De la misma forma que, en el caso de los pacientes no adherentes o poco adherentes, **la ventaja que se puede esperar de una terapia en combinación fija es la simplificación del régimen terapéutico, sobre todo en pacientes polimedicados y con dificultades de comprensión. Específicamente, en el grupo de pacientes con buena adherencia terapéutica, la terapia en combinación fija simplifica el tratamiento y puede favorecer su adherencia a largo plazo.**

5.4 Identificación de situaciones clínicas en prevención cardiovascular secundaria tributarias de la administración de la Polypill

Pregunta 8

¿Qué criterios clínicos podrían determinar la indicación preferente de la *Polypill* en prevención cardiovascular secundaria?

La *Polypill* permite la administración de una terapia mínima probada para la prevención CV secundaria y, por ello, puede ser muy útil en determinados contextos para favorecer la adherencia terapéutica, tal y como hemos visto anteriormente.

Considerando que en las siguientes situaciones podría estar indicado el tratamiento con los tres fármacos que conforman la *Polypill* (AAS, atorvastatina y ramipril):

- Pacientes con evento coronario: agudos, crónicos, revascularizados o no.
- Pacientes con evento cerebrovascular isquémico.
- Pacientes con enfermedad arterial periférica sintomática.

El panel de expertos considera que los criterios clínicos que podrían determinar la indicación preferente de la *Polypill* son:

- **Pacientes con antecedentes de no adherencia o que presenten alguno de los factores predictores de no adherencia farmacológica.**
- **Pacientes que estén controlados con los fármacos individuales.**
- **Pacientes que no estén bien controlados con dosis equipotentes y con problemas de adherencia.**
- **Pacientes con pluripatología y polimedicados.**

Cabe señalar que la reciente disponibilidad de la presentación de la *Polypill* con 40 mg de atorvastatina permite un ajuste de dosis individualizado a un mayor número de pacientes con respecto a la primera presentación.

Pregunta 9

¿El momento de la prescripción podría condicionar la priorización de la *Polypill*?

A pesar de que no existen estudios que hayan abordado el momento óptimo para iniciar el tratamiento con la *Polypill*, los expertos coinciden en que la disponibilidad de la *Polypill* a dosis alta de estatina (atorvastatina 40 mg) permite el inicio del tratamiento, con esta terapia en combinación a dosis fija, durante el ingreso hospitalario por un evento CV o al alta. En este sentido, la guía europea para el manejo de las dislipemias (2016)[8] recomienda iniciar las dosis altas de estatinas dentro de los primeros cuatro días desde la hospitalización por SCA.

Así mismo, los expertos opinan que existen unos momentos clave durante el seguimiento del paciente tras el evento agudo en los que se debe valorar esta terapia en combinación, como puede ser la baja adherencia al tratamiento, la polimedicación o la solicitud de simplificación del tratamiento.

Tabla 10. Recomendaciones sobre el momento de la prescripción de la Polypill

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
21	La disponibilidad de una formulación de la *Polypill* con una dosis alta de estatina, recomendada generalmente tras un evento agudo (atorvastatina 40 mg), permite valorar el inicio del tratamiento con la *Polypill* durante el ingreso por un evento CV agudo o al alta. *Ref. fuente Basada en* [8]	89 % (28)	✓	Revisada
22	Un momento clave para valorar la prescripción de la *Polypill* es cuando se detecte una baja adherencia al tratamiento por cualquier razón, durante el seguimiento de un paciente tras un evento CV agudo. *Ref. fuente Basada en opinión del panel de expertos*	100 % (28)	✓	Revisada
23	Otro momento para valorar la prescripción de la *Polypill* es cuando el paciente esté polimedicado o reivindique una reducción/simplificación de sus múltiples tratamientos, independientemente de que sea o no un paciente adherente. *Ref. fuente Basada en opinión del panel de expertos*	100 % (15)	✓	Vigente

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

Pregunta 10

Ante un paciente en prevención cardiovascular secundaria, ¿en qué circunstancias debe modificarse el tratamiento individual que reciba (uno, dos o tres medicamentos por separado) por la *Polypill* como alternativa terapéutica?; y al revés, ¿en qué circunstancias consideraría adecuado realizar un cambio de la *Polypill* a un tratamiento individualizado?

Los objetivos terapéuticos para la prevención CV secundaria de pacientes con enfermedad coronaria conocida están perfectamente definidos en las GPC de todas las sociedades científicas. Estos objetivos terapéuticos engloban hábitos saludables de vida tanto de ejercicio físico como de hábitos alimentarios, así como el control de los factores de RCV con valores de PA < 140/90 mmHg, colesterol total < 190 mg/dl (5 mmol/L) y c-LDL <70 mg/dl (1,8 mmol/L). Es importante resaltar que estos objetivos terapéuticos deben mantenerse a lo largo de toda la vida del paciente[8, 67, 106, 107].

Tal como ya se ha comentado anteriormente, la utilización de una terapia en combinación fija en sustitución de los diferentes fármacos por separado mejora la adherencia terapéutica del paciente y podría servir como estrategia para mejorar el control de los factores de RCV y, por consiguiente, disminuir los eventos vasculares[83, 84].

Ante estas circunstancias, y en el caso concreto de la *Polypill*, los condicionantes principales que determinan el paso de un tratamiento individualizado a esta son principalmente el carácter incumplidor del sujeto, la dificultad de acceso a los tratamientos, la polimedicación o las ventajas económicas que pudiese suponer. En todos los casos se debe asegurar (en lo posible) que se alcanza la respuesta terapéutica en cuanto a niveles adecuados de c-LDL y de PA con la *Polypill*; y, en caso contrario, valorar la posibilidad de añadir por separado la dosis extra necesaria o volver al tratamiento individualizado previa verificación de que el problema de no alcanzar los objetivos no se deba al incumplimiento del tratamiento con la *Polypill*, puesto que se podría agravar al aumentar el número de medicamentos. En este sentido, la posibilidad de disponer de diferentes dosis de ramipril y, más recientemente, de atorvastatina, puede facilitar el correcto control individualizado de los factores de RCV y la obtención de los objetivos terapéuticos, en un mayor número de pacientes.

Tabla 11. Recomendaciones sobre el paso del tratamiento individualizado a la Polypill y viceversa

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
24	Ante un paciente en prevención secundaria CV, se puede cambiar el tratamiento individual que reciba (uno, dos o tres medicamentos por separado) por la *Polypill* como alternativa terapéutica: a) Cuando se detecte una baja adherencia terapéutica o dificultad de acceso a los fármacos por cualquier circunstancia. b) Cuando se desee reducir la polimedicación, especialmente cuando exista la reivindicación expresa del paciente en este sentido, y particularmente en el paciente adherente. *Ref. fuente Basada en opinión del panel de expertos*	100 % (13)	✓	Vigente
25	En un paciente tratado con la *Polypill*, se debería cambiar a un tratamiento por separado e individualizado: a) Cuando no se alcancen los objetivos terapéuticos de las guías, habiendo descartado que sea consecuencia de un incumplimiento terapéutico. Aunque podría considerarse la posibilidad de añadir por separado la dosis extra necesaria de otros fármacos para conseguir los objetivos. b) Por intolerancia a alguno de los componentes de la *Polypill*. c) Por aparición de alguna contraindicación con alguno de los componentes de la *Polypill*. *Ref. fuente Basada en opinión del panel de expertos*	100 % (15)	✓	Vigente

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

Pregunta 11

Ante un paciente en prevención cardiovascular secundaria, ¿en qué situaciones clínicas no indicaría la administración de la *Polypill*?

A pesar de que podemos establecer que la *Polypill* ofrece una terapia mínima probada y mayor adherencia terapéutica, existen dos escenarios en los cuales no estaría indicada su administración:

- **Objetivos terapéuticos.** De los tres componentes que forman la *Polypill*, uno se ofrece en dosis fija: el AAS. La dosis de AAS es la estándar y aceptada por las diferentes sociedades científicas y, por tanto, no genera ningún problema. La atorvastatina se ofrece en dosis de 20 y, recientemente, 40 mg, lo que permite un ajuste de dosis en función de las necesidades a un mayor número de pacientes con respecto a la primera presentación, pero en hipercolesterolemias de difícil control pueden ser necesarias dosis más altas de estatinas. El ramipril se ofrece en tres dosis diferentes (2,5, 5 y 10 mg), pero puede no tener la potencia necesaria para alcanzar los objetivos terapéuticos en pacientes con HTA de difícil control.
- **Efectos adversos y contraindicaciones.** Los tres fármacos que constituyen la *Polypill*, AAS 100 mg, atorvastatina 20 y 40 mg y ramipril 2,5, 5 y 10 mg, tienen unos efectos secundarios y unas contraindicaciones específicas. Si bien los efectos adversos de cada uno de los componentes se manifiestan clínicamente de forma diferente y podrían identificarse con relativa facilidad, el primer problema que se planteará es establecer la relación entre el efecto adverso y el componente causal. En segundo lugar, la presencia de un efecto adverso a uno de los componentes obligará a la retirada de la *Polypill*, con el riesgo de desprotección del paciente si no se reintroducen de forma inmediata los otros componentes que el paciente tolera y se sustituye el que causa el efecto indeseable por otro fármaco.

Tabla 12. Recomendaciones sobre situaciones clínicas en las que no indicar la administración de la Polypill

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
26	La administración de la *Polypill* en pacientes en prevención CV secundaria no estaría indicada: • Cuando el tratamiento con la *Polypill* no consiga los objetivos terapéuticos indicados por las guías de práctica clínica o al menos una aproximación aceptable a dichos objetivos. • En aquellos pacientes que presenten efectos secundarios adversos a uno de los tres componentes de la *Polypill*. *Ref. fuente Basada en opinión del panel de expertos*	83 % (12)	✓	Vigente

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

5.5 Otras situaciones clínicas que pueden beneficiarse de la *Polypill*

Pregunta 12

¿Qué tipología de pacientes de alto o muy alto riesgo con o sin enfermedad cardiovascular subclínica podrían beneficiarse de los tres componentes de la *Polypill* [viii]?

La prevención CV primaria tiene como objetivo prevenir eventos CV en pacientes sin clínica de ECV. En pacientes con un elevado RCV, las GPC recomiendan el empleo de estatinas y de fármacos antihipertensivos para reducir este RCV y los accidentes vasculares[108-110]. En el caso del AAS, indicado para la prevención secundaria de las ECV y tercer componente de la *Polypill*, la controversia sobre su beneficio en prevención CV primaria es mayor debido a la falta de evidencias. A pesar de ello, algunas publicaciones mencionan que, en los pacientes con alto RCV, se podría alcanzar un beneficio clínico cuando el riesgo absoluto se reduce por encima del riesgo de sangrado[111].

Existen diversas evidencias que demuestran la eficacia de cada uno de los componentes de la Polypill para reducir el riesgo de complicaciones CV en pacientes de alto o muy alto RCV en prevención primaria:

- **Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en prevención primaria**. Diferentes ensayos clínicos han demostrado la eficacia del bloqueo del SRAA para reducir la presión arterial y la tasa de complicaciones CV en pacientes hipertensos[112]. Estos datos han llevado a recomendar la utilización de IECA o ARA-II en diversas situaciones clínicas recogidas en numerosas GPC[107, 113]. La eficacia del bloqueo del SRAA para reducir la tasa de complicaciones CV, y en concreto del ramipril, ha sido también demostrada en pacientes diabéticos mayores de 55 años, y con al menos un factor de RCV adicional (hipercolesterolemia, HTA, c-HDL bajo, tabaquismo o microalbuminuria)[114]. El bloqueo del SRAA reduce la progresión del daño renal en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica y microalbuminuria[115], y en pacientes diabéticos o no diabéticos con enfermedad renal crónica y albuminuria[116]. Por último, el bloqueo del SRAA también se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca clínica o disfunción de ventrículo izquierdo[112].
- **Estatinas en prevención primaria**. La utilidad de las estatinas en prevención primaria está perfectamente documentada. Las guías de las Sociedades Europeas de Arteriosclerosis y Cardiología[8] recomiendan dicho tratamiento en función de las cifras de c-LDL y del riesgo futuro de complicaciones CV. Todos los pacientes de muy alto riesgo son candidatos al tratamiento con estatinas con el objetivo de reducir su c-LDL a <70 mg/dL.
- **AAS en prevención primaria**. Diversos ensayos clínicos han demostrado que el tratamiento con AAS reduce la tasa de IAM y de ictus en sujetos en prevención primaria[117, 118]. Sin embargo, otros han dado resultados negativos[119, 120], por lo que existe una amplia controversia en la literatura sobre su riesgo-beneficio. A pesar de dichas controversias, actualmente el tratamiento con AAS está recomendado por diversas sociedades científicas, tanto en pacientes con DM[121] como en pacientes hipertensos con filtrado glomerular reducido o con alto RCV[107] o en pacientes de alto RCV[122, 123].

[viii] La pregunta 12 es una consolidación de las preguntas 12 y 13 del documento de 2015.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

La eficacia de la *Polypill* para el control global de los factores de riesgo ha sido demostrada en varios estudios en prevención primaria recientemente revisados[28].

De acuerdo con todo ello, el tratamiento con la ***Polypill*** estaría indicado **en pacientes en prevención primaria, con un RCV elevado o muy elevado** (determinado mediante tablas de riesgo, el hecho de ser diabético o la presencia de enfermedad vascular subclínica: placas de ateroma en carótida, grosor íntima-media aumentado, índice tobillo-brazo bajo o insuficiencia renal crónica) y bajo riesgo de sangrado en las siguientes circunstancias:

- **En pacientes diabéticos mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo asociado**, dentro de los que se incluyen tabaquismo, HTA, hipercolesterolemia, c-HDL bajo o microalbuminuria. Los datos se basan en el estudio HOPE4, donde hubo beneficio de los pacientes diabéticos en prevención primaria tratados con ramipril, y en las recomendaciones de las guías sobre el manejo de los pacientes con DM[121].
- **En pacientes diabéticos mayores de 50 años con enfermedad renal crónica y microalbuminuria o macroalbuminuria**. Los datos se basan en diferentes estudios que demuestran la protección renal del bloqueo del SRAA en pacientes diabéticos en prevención primaria[115, 121] y en las recomendaciones de las guías sobre el manejo de los pacientes con DM[121].
- **En pacientes hipertensos de alto RCV**, donde la recomendación de estatinas y ramipril es obvia y donde la utilidad del AAS se fundamenta en el RCV elevado y en el estudio HOT[124], de acuerdo con las recomendaciones de las guías europeas de HTA[107].
- **En pacientes de alto RCV con disfunción ventricular clínica o subclínica,** donde el ramipril estaría indicado por la patología cardiaca[112] y la estatina y AAS por el alto RCV. La indicación de estatinas y AAS sería para reducir la tasa de complicaciones CV, no para mejorar el pronóstico de la insuficiencia cardiaca.

Tabla 13. Recomendaciones sobre los beneficios de la Polypill en pacientes de alto o muy alto RCV con enfermedad cardiovascular subclínica

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
27	Existen suficientes evidencias para considerar la utilización de la *Polypill* en los siguientes subgrupos de pacientes por presentar enfermedad CV subclínica, siempre que no presenten un alto riesgo de sangrado [ix]: 1. En pacientes diabéticos mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo asociado. 2. En pacientes diabéticos mayores de 50 años con enfermedad renal crónica y microalbuminuria o macroalbuminuria. 3. En pacientes hipertensos de alto RCV. 4. En pacientes de alto RCV con disfunción ventricular clínica o subclínica. *Ref. fuente Basada en opinión del panel de expertos*	82 % (28)	✓	Revisada

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

[ix] Algunos miembros del panel de expertos quisieron mencionar que deben tenerse en consideración las indicaciones, así como las dosis de cada uno de los componentes de la *Polypill.*

Pregunta 13

¿Cuál sería la recomendación de uso de la *Polypill* en pacientes con stent?

La implantación de un stent coronario comporta una situación particular, pero actualmente muy frecuente, en la evolución de la enfermedad coronaria. Dos cuestiones deben ser tomadas en consideración. Por un lado, el escenario clínico en el cual se ha implantado el stent y por otro, cuales son las características anatómicas de la lesión o lesiones tratadas, así como las características del stent o stents implantados.

Si nos referimos al escenario clínico definiremos dos situaciones clínicas bien diferenciadas:

a. Pacientes a los que se les ha implantado el stent en el curso de un SCA.
b. Pacientes en los que se ha implantado en situación clínica de cardiopatía isquémica estable.

En ambos escenarios la prevención secundaria es primordial[125]. Ahora bien, no debemos olvidar, como ya se ha destacado en apartados anteriores, que los pacientes que han sufrido un SCA presentan durante el primer año una mayor incidencia de eventos isquémicos que comporta un importante incremento de la morbimortalidad[126]. Alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos por la Sociedades Científicas para el control de los factores de RCV es, si cabe, más necesario en este grupo de pacientes. Como ya se ha indicado en apartados previos, la *Polypill*, al reducir el número de comprimidos, favorece el cumplimiento terapéutico.

En relación con la anatomía coronaria y el stents o stents implantados se deberá considerar tanto el diámetro de los vasos, el tipo de lesión ateroesclerótica (focal o difusa), la longitud y el lugar de la lesión (proximal, media o distal, en una bifurcación) como el tipo de stent implantado.

Al escenario clínico, la anatomía coronaria y el tipo de stent se deben añadir las características del paciente (edad, factores de riesgo, número de vasos, función ventricular, etc.) que van a influir en la potencial restenosis del stent[127].

La restenosis del stent es un fenómeno progresivo, complejo y todavía no bien conocido. El efecto traumático inducido en la implantación del stent comporta una serie de cambios en el endotelio y la pared del vaso que en su interacción con la sangre circulante van a favorecer el proceso inflamatorio y una aceleración del proceso de ateroesclerosis que actualmente se conoce como neoateroesclerosis[128]. La complicación de esta placa neoateroesclerótica es conocida como neoaterotrombosis.

No disponemos en la actualidad de evidencias científicas directas sobre la utilización de la *Polypill* en este contexto específico, pero es coherente con los mecanismos fisiopatológicos del proceso que el control estricto de los factores de riesgo coronario va a colaborar a disminuir este proceso inflamatorio y la progresión de la neoateroesclerosis.

Por todo ello, en la medida que la *Polypill* actúe sobre el control de los factores de RCV de forma similar a la administración de sus tres componentes por separado, sería aconsejable su utilización porque es sabido que la reducción del número de comprimidos favorece el cumplimiento terapéutico[1, 32, 129]; cumplimiento terapéutico que resulta de especial trascendencia en tratamientos que deben mantenerse durante muy largo plazo[85].

Por otro lado, en los pacientes que precisen doble antiagregación, la *Polypill* aportaría el primer antiagregante (la aspirina), permitiendo variarse, según las necesidades individuales, la duración y el tipo del segundo antigregante, que se daría aparte.

Tabla 14. Recomendaciones sobre el uso de la Polypill en pacientes con stent

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
28	Se podría utilizar la *Polypill* en pacientes en los que se haya implantado un stent coronario.	100 % (28)	✓	Nueva
	Ref. fuente Basada en opinión del panel de expertos			

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

Pregunta 14

¿Puede sustituirse el ARA-II de un paciente por el IECA de la *Polypill*?

Existen diferentes grupos farmacológicos capaces de bloquear el SRAA, siendo los IECA y los ARA-II los principales. Como ya se ha comentado anteriormente, tanto los IECA como los ARA-II han demostrado capacidad de aportar protección orgánica, tanto a nivel vascular como cardiaco y renal, además de reducir la PA[130-132]. (**NE: 4**)

Aunque su mecanismo de acción es diferente, su eficacia y seguridad son similares desde el punto de vista CV. Estos dos grupos farmacológicos se diferencian fundamentalmente por la mejor tolerabilidad de los ARA-II, condicionada principalmente por la menor incidencia de tos, efecto secundario que aparece en menos del 10 % de los tratados con IECA y que está relacionado con su efecto sobre las bradiquininas.

El efecto de los ARA-II sobre el riesgo de sufrir un IAM ha sido analizado en un metaanálisis de 20 ensayos clínicos que incluyeron a un total de 109.000 pacientes y en el que se demuestra la misma capacidad que los IECA para reducir el riesgo de IAM (OR 1,008, IC 95 % 0,926–1,099)[133] (**NE: 1++**). Comparaciones directas como la realizada en el ensayo ONTARGET[134] en pacientes de alto RCV no encuentran diferencias entre IECA y ARA-II en cuanto a su efecto protector sobre la morbimortalidad CV. En este estudio, el telmisartán y el ramipril fueron equivalentes en su efecto protector sobre los eventos CV (**NE: 1+**). Sobre esa base, las guías europeas de hipertensión concluyeron ya en 2007 que ambos grupos farmacológicos eran intercambiables desde el punto de vista de la protección CV[131] (**NE: 4**).

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

En resumen, existen suficientes evidencias basadas en ensayos clínicos que muestran que no existen diferencias en la protección orgánica aportada por los IECA y los ARA-II; se diferencian fundamentalmente en la mayor incidencia de tos con los IECA. Para ello, se aporta una tabla de conversión de IECA-ARA II (**ver Anexo 6.1,Tabla 20**).

Tabla 15. Recomendaciones sobre la sustitución de un ARA-II por el IECA de la Polypill

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
29	Puede sustituirse el ARA-II por un IECA, salvo en aquellos casos en los que previamente el paciente haya presentado con un IECA algún efecto secundario, como tos o edema angioneurótico. *Ref. fuente Basada en* [130-134]	93 % (15)	1++/A	Vigente

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

Pregunta 15

¿Puede administrarse la *Polypill* en pacientes que tomen una estatina diferente a la atorvastatina, aduciendo "efecto de clase"?

La estatinas, así como los IECA y el AAS, son útiles en la prevención secundaria de la ECV y en el control de las cifras de PA; están, además, recomendadas por las GPC[108, 135] (**NE: 1++**). Concretamente, la **atorvastatina** a dosis de **20 mg**, con una potencia hipocolesterolemiante de un 41-43 % y la **dosis de 40 mg** que presenta una potencia de un 47-50 % [136-138] de reducción de c-LDL en pacientes sin tratamiento previo, es la estatina más empleada, con un correcto balance entre la eficacia y los efectos adversos[139] (**NE: 1++**). Los tratamientos con estatinas en situaciones de alto RCV (prevención CV secundaria, DM con otros factores de riesgo o lesión de órganos diana, prevención CV primaria con alto riesgo, insuficiencia renal al menos moderada) siempre requieren estatinas potentes a altas dosis para intentar alcanzar el objetivo de c-LDL o al menos una reducción del 50 %[108, 140](**NE: 4**).

A continuación se muestran las dosis equivalentes de diferentes estatinas para la reducción del 41 % de c-LDL, como es el caso de la atorvastatina 20 mg y de la reducción de un 47 % de c-LDL para 40 mg de atorvastatina[137].

Tabla 16. Dosis equivalentes de estatinas[137]

	Atorvastatina 20 mg	Atorvastatina 40 mg
Lovastatina	80 mg	NE
Pitavastatina	4 mg	NE
Pravastatina	80 mg	NE
Rosuvastatina	5 mg	10 mg
Simvastatina	40 mg	80 mg

NE: No existe equivalencia

Nota: No hay unanimidad, en la literatura científica, en cuanto a la potencia hipolipemiante de cada dosis de estatina[138] (**Ver Anexo 6.1, Potencia hipolipemiante de las distintas estatinas**).

En pacientes en prevención CV secundaria, la reducción de la dosis de estatina puede llegar a realizarse hasta en un 42 % de los pacientes, generalmente por la presencia de efectos adversos o por motivos de seguridad. Estas reducciones de dosis de estatina suponen una reducción de la intensidad hipocolesterolemiante, y se pueden acompañar de un incremento del RCV[141, 142] (**NE: 2+**).

Tabla 17. Recomendaciones sobre la administración de la Polypill en pacientes que tomen una estatina diferente a la atorvastatina

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
30	En pacientes que toman estatinas distintas de la atorvastatina, se podrían sustituir por la *Polypill*, siempre y cuando se mantenga la potencia reductora de c-LDL en términos equiparables (intensidad hipocolesterolemiante moderada para 20 mg de atorvastatina y alta para 40 mg). *Ref. fuente Basada en* [8, 138, 140]	100 % (28)	4/D	Revisada
31	En pacientes que requieren una intensidad terapéutica superior a la ofrecida por la atorvastatina 40 mg [x], no se puede recomendar el cambio de estatina, porque la pérdida de efecto hipocolesterolemiante se puede acompañar de un incremento del riesgo y un menor beneficio del tratamiento hipocolesterolemiante. *Ref. fuente Basada en* [8, 141]	82 % (28)	2+/D	Revisada
32	Es preciso considerar un enfoque terapéutico individualizado antes de un cambio terapéutico, teniendo en consideración los objetivos de c-LDL en función del riesgo individual, tal y como preconizan las guías europeas. *Ref. fuente Basada en* [8, 140, 143]	100 % (15)	4/D	Vigente

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

5.6 Limitaciones y precauciones

Pregunta 16

¿Cuáles son los inconvenientes y riesgos derivados de administrar dosis fijas mediante la *Polypill*?

En el marco de cualquier tratamiento farmacológico crónico es importante preguntarnos cuáles pueden ser los inconvenientes y riesgos derivados de administrar dosis fijas de diferentes fármacos mediante la *Polypill*. En este sentido se nos pueden plantear los siguientes interrogantes:

- ¿Qué ocurre si no alcanzamos los objetivos terapéuticos marcados en las GPC, tanto en prevención primaria como secundaria?
- ¿Qué debemos hacer si el paciente presenta efectos secundarios a alguno de los componentes de la *Polypill*? (por ejemplo: gastrointestinales para el AAS, tos para los IECA y miopatías o elevación enzimática para las estatinas, etc.)

[x] La dosis de atorvastatina que contiene la Polypill comercializada es de 20 mg y 40 mg.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

- ¿Puede la aparición de efectos secundarios dar lugar a que el paciente deje de tomar la medicación y pierda el beneficio potencial de todos los componentes farmacológicos de la *Polypill*?
- ¿Puede el empleo de fármacos y sus excipientes en combinación provocar efectos adversos más allá de los de cada fármaco de forma individual?

A pesar de que actualmente no existen publicaciones sobre los efectos adversos de la *Polypill*, la reciente revisión sistemática Cochrane realizada para evaluar otras terapias en combinación fija para la prevención CV[10] mostró lo siguiente (**NE:1++**):

3. Existe una reducción en los parámetros de PA y lipídicos.
4. El uso de terapias en combinación fija se asocia a incrementos discretos en la frecuencia de efectos secundarios (20 %), en comparación con el placebo o con el uso de fármacos administrados de forma individual, que en su mayoría no son graves, provocando la suspensión de la toma de la medicación en un 26 % en los pacientes.
5. El incremento en la adherencia terapéutica de las terapias en combinación fija se estima en un 44 %. Esta paradoja entre el aumento de efectos secundarios y el aumento de la adherencia es debida a que son parámetros muy dependientes del comparador. Por ejemplo, en el caso de usarse la terapia habitual como comparador, se aumenta el número de efectos adversos que se describen al usar terapias en combinación fija.

Por todo ello, el panel de expertos concluye que:

- **Los inconvenientes y riesgos derivados de administrar dosis fijas mediante la *Polypill* son no alcanzar los objetivos de control exigibles u óptimos. No obstante, el uso de terapias en combinación fija se asocia a una reducción en las cifras de PA y de lípidos, debido al incremento de la adherencia terapéutica (NE: 2+).**
- **No existen suficientes datos que permitan conocer la frecuencia de efectos adversos para la *Polypill* en comparación con los tres fármacos por separado. Sin embargo, en otros estudios, el uso de otras terapias en combinación fija se ha asociado a incrementos discretos en la frecuencia de efectos secundarios no graves, en comparación con el uso individual de los diferentes fármacos, probablemente atribuible a la mejor adherencia con la *Polypill*[10] (NE:1++).**
- **La posibilidad de disponer de diferentes dosis de los componentes de la *Polypill* (la más reciente de 40 mg de atorvastatina) amplia el abanico de posibilidades para su empleo con lo que reduce la preocupación de los médicos en obtener un correcto control individualizado de los factores de RCV tratados[37, 95, 144, 145] (NE: 1+).**

Pregunta 17

¿Qué precauciones deben tenerse en cuenta en los pacientes tratados con la *Polypill*?

La *Polypill* (AAS, ramipril y atorvastatina) está formada por tres de los cuatro fármacos recomendados en prevención secundaria después de un IAM y, con evidencias de uso también en prevención CV primaria.

La ficha técnica de la *Polypill*[13] en prevención CV, actualmente disponible bajo el nombre de Trinomia®, recoge con detalle las advertencias para poblaciones especiales, la necesidad de monitorización durante el

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

tratamiento y las advertencias sobre efectos adversos específicos. Entre ellas cabe destacar la no recomendación del bloqueo dual del SRAA mediante la utilización combinada de IECA, ARA-II o aliskirén, pues su uso concomitante aumenta el riesgo de hipotensión, hiperpotasemia y disminución de la función renal (incluyendo insuficiencia renal aguda).

Por tanto, **las precauciones en el uso de la Polypill en prevención CV vienen especificadas en su ficha técnica y se derivan de las precauciones en el uso de AAS, ramipril y atorvastatina.**

Así mismo, algunos expertos consideran oportuno hacer hincapié en que **no se debe esperar un incremento del riesgo de los efectos adversos como consecuencia de interacciones entre ellos, y que el paciente debe entender que simplificar el tratamiento no es sinónimo de restar importancia al mismo.**

Pregunta 18

Atendiendo al impacto producido por el olvido de la toma de la *Polypill* ¿cuál sería el mejor horario para su toma?

El olvido de dosis es la causa más frecuente de incumplimiento terapéutico no intencionado[146]. De esta manera, debido a que los pacientes suelen ser más adherentes cuantos menos fármacos toman, es menos probable que se olviden un comprimido que tres. **Si con la *Polypill* se mejora la adherencia en comparación con los componentes por separado, es más probable que los pacientes tengan una protección CV basal mayor, por lo tanto, si se olvidan una dosis de una *Polypill*, probablemente tendrán un menor impacto negativo en su riesgo CV.** Además, las fluctuaciones en los niveles de presión arterial o lípidos provocados por el olvido de una simple dosis conllevarán un riesgo mínimo[30, 78, 86, 136, 147].

Conociendo que la pauta de dosificación aprobada para la *Polypill* es la misma que la de sus tres componentes por separado[13], a continuación se muestran las formas de administración y tiempos de semivida de cada uno de ellos:

- **Atorvastatina**: La dosis diaria se toma en una única toma y se puede administrar a cualquier hora del día con o sin comida. Es una estatina lipofílica y la semivida de la actividad inhibitoria para la HMG-CoA reductasa es de aproximadamente 20 a 30 horas, debido al efecto de los metabolitos activos[148, 149] (**NE:1 +**).
- **Ramipril**: Se recomienda su toma cada día a la misma hora; puede tomarse antes, con o después de las comidas, ya que la ingesta de alimentos no modifica su biodisponibilidad. La administración repetida de dosis únicas diarias de ramipril consigue una semivida efectiva de 13-17 horas. La interrupción súbita de ramipril no produce un efecto rebote de aumento excesivo ni rápido de la PA [150, 151] (**NE: 1+**).
- **AAS**: Se recomienda administrar una vez al día con agua en las comidas o inmediatamente después. Su semivida de eliminación oscila entre 2 y 20 horas. Su efecto antiagregante plaquetario persiste durante varios días después de su administración[152] (**NE:1+**).

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Tabla 18. Recomendaciones sobre la administración de la Polypill (toma y olvidos)

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
33	Se recomienda tomar la *Polypill* como cápsula única diaria, preferiblemente después de una comida, para disminuir los posibles efectos secundarios gastrointestinales del AAS[xi]. *Ref. fuente Basada en* [12, 76, 148-152]	87 % (15)	1+/A	Vigente
34	La *Polypill* debe tragarse con algún líquido. No debe masticarse ni aplastarse antes de tragarse. La cápsula no debe abrirse, ya que el sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos. *Ref. fuente Basada en* [13, 76, 148-152]	100 % (15)	1+/A	Vigente
35	Si olvidó tomar una dosis, el paciente debe tomar su dosis normal cuando le toque la siguiente. *Basada en opinión del panel de expertos*	80 % (15)	✓	Vigente
36	Atendiendo a las características de sus tres componentes, no es esperable que disminuya significativamente el efecto de la *Polypill* por el olvido de una toma. *Basada en opinión del panel de expertos*	93 % (15)	✓	Vigente

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

5.7 Hábitos y conductas en el estilo de vida

Pregunta 19

¿Cuáles son las recomendaciones a seguir en relación a los hábitos y conductas en el estilo de vida en pacientes en tratamiento con la *Polypill*?

A pesar de que el paciente en prevención CV siga un régimen terapéutico adecuado, persiste un riesgo residual de magnitud similar, o mayor, al riesgo que se ha eliminado, a lo cual colabora la propia carga genética. Es por ello que resulta necesario asociar a los fármacos, en nuestro caso a la *Polypill*, hábitos y conductas en el estilo de vida que contribuyan a reducir el riesgo residual y a limitar la expresión genética que conlleve a la progresión de la enfermedad y/o a desarrollar nuevos procesos agudos. Por tanto, los pacientes tratados farmacológicamente, ya sea en prevención CV primaria o secundaria, requieren la adquisición y consecución de hábitos de vida cardiosaludables que incluyan[153]:

- El abandono del hábito tabáquico y otros tóxicos, como cocaína, además del consumo inadecuado de alcohol. (**NE: 1+,GR: B**)
- Una dieta cardiosaludable (**NE: 1++, GR: A**):
  - En la que se incluyan frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, aceites no tropicales (especialmente aceite de oliva), frutos secos, aves de corral y pescado.
  - Que limite la ingesta de carnes rojas y dulces.
  - Reduciendo la ingesta de calorías procedentes de grasas saturadas y de ácidos grasos trans.

[xi] Un miembro del panel de expertos quiso resaltar que en cada paciente debe individualizarse la toma atendiendo a sus características y circunstancias personales.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

  - Con un bajo consumo de sodio.
  - Que adapte el consumo de calorías a las necesidades del organismo y a la existencia de una patología subyacente, si existe.

- La actividad física regular. Ejercicio moderado 2 h 30 minutos a la semana o 75 minutos de ejercicio aeróbico intenso. (**NE: 1+, GR: B**)
- El mantenimiento de un peso corporal normal con un IMC entre 18 y 25 kg/m^2. (**NE: 1+, GR: B**).
- Los programas de educación y rehabilitación cardiaca que favorezcan la actividad física y la adquisición de hábitos de vida cardiosaludables son herramientas extraordinariamente útiles y que se han mostrado también efectivos para favorecer la adhesión a la terapia farmacológica. (**NE: 2++, GR: B**)

A pesar de que existe un incremento en la utilización de fármacos que han demostrado su eficacia en la prevención CV secundaria, resulta desesperanzador la poca adherencia a estilos de vida saludables, y el hecho de que no mejora con el paso de los años, como así lo demuestran los registros europeos EUROASPIRE I, II y III, e incluso con claro empeoramiento en EUROASPIRE IV[90, 154, 155]. En este último registro se destaca que en una población de pacientes a los seis meses de haber presentado un síndrome coronario agudo, o de haber requerido revascularización coronaria, sea percutánea o quirúrgica[90]:

- La persistencia de fumadores es del 16 %.
- Realizan poca o nula actividad física el 59,9 %.
- El 37,6 % presenta obesidad (IMC ≥ 30 kg/m2) y el 58,2 % presenta obesidad troncular (perímetro de cintura ≥ 102 cm en hombres o ≥88 cm en mujeres).
- El 42,7 % tiene PA ≥ 140/90 mmHg (≥140/80 en diabéticos).
- El 80,5 % tiene c-LDL ≥ 70mg/dl (≥ 1,8 mmol/l).
- El 26,8 % presenta DM.

Tabla 19. Recomendaciones sobre hábitos y conductas en el estilo de vida en pacientes tratados con la Polypill

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR	Estatus actualiz.
37	La adquisición y consecución de hábitos de vida cardiosaludables es, junto con la terapia farmacológica, la base de la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria. Los pilares de la vida cardiosaludable son: • El abandono de tóxicos • La dieta cardiosaludable • La actividad física regular • Evitar la obesidad, especialmente la obesidad troncular • El control de los factores de RCV clásicos asociados (DM, HTA, dislipemia) *Ref. fuente Basada en [153]*	100 % (15)	2++/B	Vigente
38	Además, son necesarios programas educativos y de rehabilitación cardiaca que favorezcan la adquisición y el mantenimiento de una vida cardiosaludable. *Ref. fuente Basada en [153]*	100 % (15)	4/D	Vigente

NE: Nivel de evidencia, GR: Grado de recomendación, A: Acuerdo % y (n)

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

6 ANEXOS

6.1 Anexo I: Tablas de equivalencia de IECA y potencia de las estatinas

Tabla 20. Tabla de equivalencias de los distintos IECA[134,156]

Equivalencia terpéutica entre IECAs - ARA II

ARA II	IECA			
	Enalapril	**Ramipril**	**Captopril**	**Lisinopril**
Candesartán				
4 mg 8 mg 16 mg 32 mg	5 mg 10 mg 20 mg 40 mg	2,5 mg 5 mg 10 mg ---	75 mg 150 mg 300 mg ---	5 mg 10 mg 20 mg 40 mg
Eprosartán				
600 mg	20 mg	10 mg	300 mg	10 mg
Irbesartán				
75 mg 150 mg 300 mg	5 mg 10 mg 20 mg	2,5 mg 5 mg 10 mg	75 mg 150 mg 300 mg	5 mg 10 mg 20 mg
Losartán				
12,5 mg 25 mg 50 mg 100 mg	2,5 mg 5 mg 10 mg 20 mg	1,25 mg 2,5 mg 5 mg 10 mg	37,5 mg 75 mg 150 mg 300 mg	2,5 mg 5 mg 10 mg 20 mg
Olmesartán				
10 mg 20 mg 40 mg	10 mg 20 mg 40 mg	5 mg 10 mg ---	150 mg 300 mg ---	10 mg 20 mg 40 mg
Telmisartán				
20 mg 40 mg 80 mg	5 mg 10 mg 20 mg	2,5 mg 5 mg 10 mg	75 mg 150 mg 300 mg	5 mg 10 mg 20 mg
Valsartán				
40 mg 80 mg 160 mg 320 mg	5 mg 10 mg 20 mg 40 mg	2,5 mg 5 mg 10 mg ---	75 mg 150 mg 300 mg ---	5 mg 10 mg 20 mg 40 mg

Potencia hipolipemiante de las distintas estatinas

La literatura científica no coincide en la potencia hipocolesterolemiante de cada dosis de estatina[138]. Seguidamente se muestran las tablas de dos autores que ejemplifican y destacan este hecho.

Tabla 21. Potencia hipolipemiante de las estatinas y dosis de conversión[137]

Artovastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	% ↓ in LDL-C
-	40 mg	20 mg	1 mg	20 mg	-	10 mg	30 %
10 mg	80 mg	40 mg	2 mg	40 mg	-	20 mg	38 %
20 mg	-	80 mg	4 mg	80 mg	5 mg	40 mg	41 %
40 mg	-	-	-	-	10 mg	80 mg	47 %
80 mg	-	-	-	-	20 mg	-	55 %
-	-	-	-	-	40 mg	-	63 %

Tabla 22. Porcentaje de descenso de c-LDL para cada dosis de estatina[138]

	Descenso ≤ 19 %	Descenso 20-23 %	Descenso 24-28%	Descenso 29-35%	Descenso 36-41%	Descenso 42-46 %	Descenso 47-50 %	Descenso 51-54 %	Descenso 55-57 %	Descenso 58-62 %
Atorvastatina				5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg		
Fluvastatina			20 mg	40 mg						
Lovastatina		10 mg	20 mg	40 mg						
Pitavastatina				1 mg	2 mg	4 mg				
Pravastatina	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg						
Rosuvastatina					5 mg	10 mg	20 mg	20-40 mg	40 mg	80 mg
Simvastatina		5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg				

Nota: no toda la literatura científica es unánime en el porcentaje de descenso de C-LDL que se puede obtener con cada dosis de cada estatina, por lo que esta tabla expresa una estimación de datos que no necesariamente coincide con otras tablas similares descritas en la literatura científica

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

6.2 Anexo II: Sistema para la clasificación de las evidencias y graduación de las recomendaciones

Tabla 23. Niveles de evidencia científica y grados de recomendación SIGN[157]

Niveles de evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.
Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2++
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+
Buena práctica clínica	
√	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del grupo de expertos.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Tabla 24. Niveles de evidencia científica y formulación de recomendaciones para preguntas sobre diagnóstico[158]

Niveles de evidencia científica	
Ia	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de **nivel 1**.
Ib	Estudios de **nivel 1**.
II	Estudios de **nivel 2**. Revisión sistemática de estudios de **nivel 2**.
III	Estudios de **nivel 3**. Revisión sistemática de estudios de **nivel 3**.
IV	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
Estudios de nivel 1	Cumplen: • Comparación enmascarada con una prueba de referencia ("patrón oro") válida. • Espectro adecuado de pacientes.
Estudios de nivel 2	Presentan solo uno de estos sesgos: • Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba). • Comparación con el patrón de referencia ("patrón oro") inadecuado (la prueba que se evaluará forma parte del patrón oro o el resultado de la prueba influye en la realización del patrón oro). • Comparación no enmascarada. • Estudios casos-control.
Estudios de nivel 3	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.
Recomendación	**Evidencia**
A	Ia o Ib
B	II
C	III
D	IV

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

6.3 Anexo III: Recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología sobre el manejo del infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST. Guía 2017

Las "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation"[12] fueron publicadas a finales de agosto de 2107 en el European Heart Journal.

En dichas guías se reconoce que la adherencia al tratamiento está determinada por la interacción de diversos factores: socioeconómicos, los relacionados con la medicación y la patología, con el sistema de salud y con el paciente. Así mismo, señala el uso de una combinación de dosis fija o polypill en dosis única diaria, que incluya los fármacos clave para la disminución del riesgo cardiovascular, como una estrategia para reducir la mala adherencia (**Tabla 25**). Se hace hicapié en que el único estudio llevado a cabo en pacientes tras un infarto de miocardio es el estudio FOCUS[32], realizado con la Polypill, en el cual se observó una mejor adherencia en comparación con la observada en los pacientes que recibieron los fármacos por separado.

La guía señala también la importancia de poner en práctica diferentes estrategias con el fin de reducir el desafío que supone la baja adherencia a la terapia: optimizar la comunicación médico-paciente proporcionando información clara, establecer un sistema de toma de decisiones compartidas, simplificar los regímenes de tratamiento e implementar un seguimiento continuado del paciente.

Tabla 25. Recomendaciones sobre el estilo de vida y el control de factores de riesgo tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST (NE y GR de la propia guía)

RECOMENDACIÓN	GR	NE
1. Se recomienda identificar a aquellos pacientes fumadores y dar repetidamente el consejo de abandonar dicho hábito, ofreciendo ayuda durante el seguimiento, terapias sustitorias de nicotina, vareniclina, bupropión, de manera individual o combinada.	I	A
2. Se recomienda la participación en programas de rehabilitación cardiaca.	I	A
3. En aquellos hospitales que participen en el cuidado de pacientes AMI-STEMI, se recomienda tener un protocolo de abandono del hábito tabáquico.	I	C
4. Se debe considerar el uso de polypill y terapias en combinación con el fin de aumentar la adherencia terapéutica.	IIb	B

GR: Grado de recomendación. NE: Nivel de evidencia. AMI-STEMI: angina de miocardio con elevación del segmento ST

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Gonzalez-Juanatey JR, Mostaza JM, Lobos JM, Abarca B, Llisterri JL. A Step Ahead in Secondary Prevention of Cardiovascular Risk. Consensus Document on Clinical Use of the Polypill. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(6):547-50.
2. Gonzalez-Juanatey JR, Mostaza JM, Lobos JM, Abarca B, Llisterri JL, Baron-Esquivias G, et al. Consensus document for the use of the Polypill in the secondary prevention of cardiovascular disease. Medicina clinica. 2017;148(3):139.e1-.e15.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). Rev Esp Cardiol. 2012;65(10):937-.e1-e66.
4. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Scarborough P, Rayner M. European Cardiovascular Disease Statistics 2012. Brussels and Shopia Antipolis: European Heart Network and European Society of Cardiology 2012. Available from: **http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf**.
5. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Brussels: European Heart Network; 2017. Available from: **http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf**.
6. Bernick A, Davis C. Coste económico de las enfermedades cardiovasculares desde 2014 a 2020 en seis países europeos. Londres: Cebr; 2014. Available from: **http://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2014/08/informe-cebr-coste-de-ecv-2014-2020.pdf**.
7. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, 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(9753):1670-81.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European heart journal. 2016;37(39):2999-3058.
9. Huffman MD, Xavier D, Perel P. Uses of polypills for cardiovascular disease and evidence to date. Lancet. 2017;389(10073):1055-65.
10. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. The Cochrane database of systematic reviews. 2017;3:Cd009868.
11. Barrios V, Kaskens L, Castellano JM, Cosin-Sales J, Ruiz JE, Zsolt I, et al. Usefulness of a Cardiovascular Polypill in the Treatment of Secondary Prevention Patients in Spain: A Cost-effectiveness Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2017;70(1):42-9.
12. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2017.
13. AEMPS. Ficha Técnica Trinomia. Fecha de revisión del texto Diciembre 2016 [cited 2017 Oct]. Available from: **http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78575/FT_78575.pdf**.
14. Grupo de trabajo sobre GPC. Manual Metodológico para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud 2017 [Available from: **http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion_2/?capitulo**.
15. Fuster V. An alarming threat to secondary prevention: low compliance (lifestyle) and poor adherence (drugs). Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2012;65 Suppl 2:10-6.
16. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, Lee JL, Brennan TA, Reisman L, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. American heart journal. 2014;167(1):51-8 e5.
17. Phan K, Gomez YH, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. Current pharmaceutical design. 2014;20(40):6314-24.
18. Muszbek N, Brixner D, Benedict A, Keskinaslan A, Khan ZM. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. International journal of clinical practice. 2008;62(2):338-51.
19. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Medical care. 2005;43(6):521-30.
20. Fuster V, Gambus F, Patriciello A, Hamrin M, Grobbee DE. The polypill approach - An innovative strategy to improve cardiovascular health in Europe. BMC pharmacology & toxicology. 2017;18(1):10.
21. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. The New England journal of medicine. 2011;365(22):2088-97.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

22. Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global burden of CVD: focus on secondary prevention of cardiovascular disease. International journal of cardiology. 2015;201 Suppl 1:S1-7.

23. Choudhry NK, Winkelmayer WC. Medication adherence after myocardial infarction: a long way left to go. Journal of general internal medicine. 2008;23(2):216-8.

24. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. Circulation. 2006;113(2):203-12.

25. Tamblyn R, Eguale T, Huang A, Winslade N, Doran P. The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: a cohort study. Annals of internal medicine. 2014;160(7):441-50.

26. Alkerwi A, Pagny S, Lair ML, Delagardelle C, Beissel J. Level of unawareness and management of diabetes, hypertension, and dyslipidemia among adults in Luxembourg: findings from ORISCAV-LUX study. PloS one. 2013;8(3):e57920.

27. Furthauer J, Flamm M, Sonnichsen A. Patient and physician related factors of adherence to evidence based guidelines in diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease and prevention: a cross sectional study. BMC family practice. 2013;14:47.

28. Castellano JM, Bueno H, Fuster V. The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. International journal of cardiology. 2015;201 Suppl 1:S8-14.

29. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(8):789-801.

30. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(6):613-21.

31. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. European heart journal. 2013;34(38):2940-8.

32. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(20):2071-82.

33. Rodriguez F, Cannon CP, Steg PG, Kumbhani DJ, Goto S, Smith SC, et al. Predictors of long-term adherence to evidence-based cardiovascular disease medications in outpatients with stable atherothrombotic disease: findings from the REACH Registry. Clinical cardiology. 2013;36(12):721-7.

34. Sanz G, Fuster V. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. Nature clinical practice Cardiovascular medicine. 2009;6(2):101-10.

35. Kassab Y, Hassan Y, Abd Aziz N, Ismail O, AbdulRazzaq H. Patients' adherence to secondary prevention pharmacotherapy after acute coronary syndromes. International journal of clinical pharmacy. 2013;35(2):275-80.

36. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. The New England journal of medicine. 2005;353(5):487-97.

37. Liu H, Massi L, Laba TL, Peiris D, Usherwood T, Patel A, et al. Patients' and providers' perspectives of a polypill strategy to improve cardiovascular prevention in Australian primary health care: a qualitative study set within a pragmatic randomized, controlled trial. Circulation Cardiovascular quality and outcomes. 2015;8(3):301-8.

38. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. The New England journal of medicine. 2011;365(22):2088-97.

39. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet. 2011;378(9798):1231-43.

40. Ens TA, Seneviratne CC, Jones C, Green TL, King-Shier KM. South Asians' cardiac medication adherence. European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology. 2014;13(4):357-68.

41. Kalichman SC, Grebler T. Stress and poverty predictors of treatment adherence among people with low-literacy living with HIV/AIDS. Psychosomatic medicine. 2010;72(8):810-6.

42. Parashar S, Palmer AK, O'Brien N, Chan K, Shen A, Coulter S, et al. Sticking to it: the effect of maximally assisted therapy on antiretroviral treatment adherence among individuals living with HIV who are unstably housed. AIDS and behavior. 2011;15(8):1612-22.

43. Ostovaneh MR, Poustchi H, Hemming K, Marjani H, Pourshams A, Nateghi A, et al. Polypill for the prevention of cardiovascular disease (PolyIran): study design and rationale for a pragmatic cluster randomized controlled trial. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(12):1609-17.

44. Tuppin P, Neumann A, Danchin N, Weill A, Ricordeau P, de Peretti C, et al. Combined secondary prevention after hospitalization for myocardial infarction in France: analysis from a large administrative database. Archives of cardiovascular diseases. 2009;102(4):279-92.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

45. Bauer T, Gitt AK, Junger C, Zahn R, Koeth O, Towae F, et al. Guideline-recommended secondary prevention drug therapy after acute myocardial infarction: predictors and outcomes of nonadherence. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology. 2010;17(5):576-81.

46. Edmondson D, Horowitz CR, Goldfinger JZ, Fei K, Kronish IM. Concerns about medications mediate the association of post-traumatic stress disorder with adherence to medication in stroke survivors. British journal of health psychology. 2013;18(4):799-813.

47. Hevey D, McGee HM, Horgan J. Relationship of initial level of distress to changes in health-related quality of life during cardiac rehabilitation or usual care. Psychosomatic medicine. 2007;69(8):793-7.

48. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. The American journal of medicine. 2013;126(4):357 e7- e27.

49. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. The Cochrane database of systematic reviews. 2008(2):CD000011.

50. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? Hypertension. 1980;2(6):757-64.

51. Palop V, Martínez I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. Inf Ter Sist Nac Salud. 2004;28(5):113-20.

52. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE clinical guideline 76.2009.

53. Lapane KL, Dube CE, Schneider KL, Quilliam BJ. Misperceptions of patients vs providers regarding medication-related communication issues. The American journal of managed care. 2007;13(11):613-8.

54. Goldberg AI, Cohen G, Rubin AH. Physician assessments of patient compliance with medical treatment. Social science & medicine. 1998;47(11):1873-6.

55. Garcia FM. Metodología de estudios del incumplimiento terapéutico. Sacristán JA, García FM, Martínez-Mir I, Palop V, Amado E, coords Cumplimiento terapéutico. Madrid: Fundación Lilly; 2001. p. 39-41.

56. Prado JC, Jr., Kupek E, Mion D, Jr. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. Journal of human hypertension. 2007;21(7):579-84.

57. Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW. How to detect and manage low patient compliance in chronic illness. Geriatrics. 1980;35(1):91-3, 6-7.

58. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Medical care. 1986;24(1):67-74.

59. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. Progress in behavior modification. 1992;28:183-218.

60. Herrera Carranza J. El incumplimiento terapéutico como problema relacionado con medicamentos diferenciado. Pharm Care Esp. 2001;3:446-8.

61. Batalla Martínez C, Blanquer Laguarta A, Ciurana Misol R, García Soldevilla M, Jordi Cases E, Pérez Callejón A. Cumplimiento de la prescripción farmacológica en pacientes hipertensos. Aten Primaria. 1984;1:185-91.

62. Rodriguez Chamorro MA, Garcia-Jimenez E, Amariles P, Rodriguez Chamorro A, Faus MJ. [Review of the test used for measuring therapeutic compliance in clinical practice]. Aten Primaria. 2008;40(8):413-8.

63. Blaschke TF, Osterberg L, Vrijens B, Urquhart J. Adherence to medications: insights arising from studies on the unreliable link between prescribed and actual drug dosing histories. Annual review of pharmacology and toxicology. 2012;52:275-301.

64. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. Jama. 1989;261(22):3273-7.

65. Yue Z, Cai C, Ai-Fang Y, Feng-Min T, Li C, Bin W. The effect of placebo adherence on reducing cardiovascular mortality: a meta-analysis. Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society. 2014;103(3):229-35.

66. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. Global heart. 2013;8(3):263-71.

67. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur J Prev Cardiol. 2016;23(11):Np1-np96.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

68. Murray MD, Young J, Hoke S, Tu W, Weiner M, Morrow D, et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. Annals of internal medicine. 2007;146(10):714-25.

69. van Dalem J, Krass I, Aslani P. Interventions promoting adherence to cardiovascular medicines. International journal of clinical pharmacy. 2012;34(2):295-311.

70. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. The Cochrane database of systematic reviews. 2014(11):Cd000011.

71. Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoes AW, Leufkens HG. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. Journal of cardiac failure. 2003;9(5):404-11.

72. Vrijens B, Belmans A, Matthys K, de Klerk E, Lesaffre E. Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2006;15(2):115-21.

73. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. European heart journal. 2011;32(3):264-8.

74. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. The American journal of managed care. 2009;15(6):e22-33.

75. Bryant L, Martini N, Chan J, Chang L, Marmoush A, Robinson B, et al. Could the polypill improve adherence? The patient perspective. Journal of primary health care. 2013;5(1):28-35.

76. Global Value Dossier. Trinomia. The polypill for secondary prevention of cardiovascular events. 2014.

77. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.

78. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. Jama. 2013;310(9):918-29.

79. de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2014;4:CD009868.

80. Lafeber M, Spiering W, van der Graaf Y, Nathoe H, Bots ML, Grobbee DE, et al. The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) and the risk of vascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. American heart journal. 2013;166(2):282-9 e1.

81. 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(9672):1341-51.

82. Zeymer U, Junger C, Zahn R, Bauer T, Bestehorn K, Senges J, et al. Effects of a secondary prevention combination therapy with an aspirin, an ACE inhibitor and a statin on 1-year mortality of patients with acute myocardial infarction treated with a beta-blocker. Support for a polypill approach. Current medical research and opinion. 2011;27(8):1563-70.

83. Sanz G, Fuster V. Prevention: Polypills for cardiovascular prevention: a step forward? Nature reviews Cardiology. 2013;10(12):683-4.

84. Sanz G, Fuster V. Polypill and global cardiovascular health strategies. Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. 2011;23(1):24-9.

85. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. The American journal of medicine. 2007;120(8):713-9.

86. 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. Bmj. 2014;348:g3318.

87. Webster R, Patel A, Selak V, Billot L, Bots ML, Brown A, 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. International journal of cardiology. 2016;205:147-56.

88. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. Journal of managed care pharmacy : JMCP. 2012;18(7):527-39.

89. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. Current medical research and opinion. 2012;28(5):669-80.

90. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, De Backer G, Ryden L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. Eur J Prev Cardiol. 2015.

91. WHO. A fixed dose triple combination therapy of acetylsalicylic acid, atorvastatin and Ramipril for the prevention of recurrent events in people with prior cardiovascular disease. 2017 [cited 2017 Oct]. Available from: **http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/21/applications/s12_aspirin_atorvastatin_ramipril_add.pdf**.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

92. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. Annals of internal medicine. 2005;143(8):593-9.

93. Fuster V, Sanz G. Fixed-dose compounds and the secondary prevention of ischemic heart disease. Rev Esp Cardiol. 2011;64 Suppl 2:3-9.

94. Zamorano J, Erdine S, Pavia A, Kim JH, Al-Khadra A, Westergaard M, et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. Current medical research and opinion. 2011;27(4):821-33.

95. Patel A, Cass A, Peiris D, Usherwood T, Brown A, Jan S, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. Eur J Prev Cardiol. 2015;22(7):920-30.

96. Neutel JM, Bestermann WH, Dyess EM, Graff A, Kursun A, Sutradhar S, et al. The use of a single-pill calcium channel blocker/statin combination in the management of hypertension and dyslipidemia: a randomized, placebo-controlled, multicenter study. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn). 2009;11(1):22-30.

97. Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, Gharravi M, Aslani A, Nateghi A, et al. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy ('polypill') on cardiovascular risk factors. International journal of clinical practice. 2010;64(9):1220-7.

98. Park JS, Shin JH, Hong TJ, Seo HS, Shim WJ, Baek SH, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy with olmesartan medoxomil and rosuvastatin in Korean patients with mild to moderate hypertension and dyslipidemia: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, factorial-design study (OLSTA-D RCT: OLmesartan rosuvaSTAtin from Daewoong). Drug design, development and therapy. 2016;10:2599-609.

99. Rodgers A, Patel A, Berwanger O, Bots M, Grimm R, Grobbee DE, et al. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. PloS one. 2011;6(5):e19857.

100. 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.

101. Grimm R, Malik M, Yunis C, Sutradhar S, Kursun A. Simultaneous treatment to attain blood pressure and lipid goals and reduced CV risk burden using amlodipine/atorvastatin single-pill therapy in treated hypertensive participants in a randomized controlled trial. Vascular health and risk management. 2010;6:261-71.

102. Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized Polypill crossover trial in people aged 50 and over. PloS one. 2012;7(7):e41297.

103. Muntner P, Mann D, Wildman RP, Shimbo D, Fuster V, Woodward M. Projected impact of polypill use among US adults: Medication use, cardiovascular risk reduction, and side effects. American heart journal. 2011;161(4):719-25.

104. Barrios V, Kaskens L, Castellano JM, Cosin-Sales J, Ruiz JE, Zsolt I, et al. Usefulness of a Cardiovascular Polypill in the Treatment of Secondary Prevention Patients in Spain: A Cost-effectiveness Study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016.

105. Becerra V, Gracia A, Desai K, Abogunrin S, Brand S, Chapman R, et al. Cost-effectiveness and public health benefit of secondary cardiovascular disease prevention from improved adherence using a polypill in the UK. BMJ Open. 2015;5.

106. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2013;34(38):2949-3003.

107. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal. 2013;34(28):2159-219.

108. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European heart journal. 2012;33(13):1635-701.

109. Cooper A, Nherera L, Calvert N, O'Flynn N, Turnbull N, Robson J, et al. Clinical Guidelines and Evidence Review for Lipid Modification: . London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008. Available from: **https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55501/pdf/Bookshelf_NBK55501.pdf**.

110. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Cardiovascular disease prevention 2010. Available from: **http://www.nice.org.uk/guidance/PH25**.

111. 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(9678):1849-60.

112. Volpe M. Should all patients at high cardiovascular risk receive renin-angiotensin system blockers? QJM : monthly journal of the Association of Physicians. 2012;105(1):11-27.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

113. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). Jama. 2014;311(5):507-20.

114. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. The New England journal of medicine. 2000;342(3):145-53.

115. CKD Work Group KDIGO 2012. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013;3(1):1-150.

116. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Annals of internal medicine. 2013;158(11):825-30.

117. Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study. The New England journal of medicine. 1989;321(3):129-35.

118. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. The New England journal of medicine. 2005;352(13):1293-304.

119. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. Bmj. 2008;337:a1840.

120. Ikeda Y, Shimada K, Teramoto T, Uchiyama S, Yamazaki T, Oikawa S, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of cardiovascular events in Japanese patients 60 years or older with atherosclerotic risk factors: a randomized clinical trial. Jama. 2014;312(23):2510-20.

121. Marathe PH, Gao HX, Close KL. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Journal of diabetes. 2017.

122. Bibbins-Domingo K. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of internal medicine. 2016;164(12):836-45.

123. Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. Journal of the American College of Cardiology. 2014;64(3):319-27.

124. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet. 1998;351(9118):1755-62.

125. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet JP, Cremer J, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). European heart journal. 2014;35(37):2541-619.

126. Abu-Assi E, Lopez-Lopez A, Gonzalez-Salvado V, Redondo-Dieguez A, Pena-Gil C, Bouzas-Cruz N, et al. The Risk of Cardiovascular Events After an Acute Coronary Event Remains High, Especially During the First Year, Despite Revascularization. Rev Esp Cardiol (Engl Ed). 2016;69(1):11-8.

127. Buccheri D, Piraino D, Andolina G, Cortese B. Understanding and managing in-stent restenosis: a review of clinical data, from pathogenesis to treatment. Journal of thoracic disease. 2016;8(10):E1150-e62.

128. Otsuka F, Byrne RA, Yahagi K, Mori H, Ladich E, Fowler DR, et al. Neoatherosclerosis: overview of histopathologic findings and implications for intravascular imaging assessment. European heart journal. 2015;36(32):2147-59.

129. Tamargo J, Castellano JM, Fuster V. The Fuster-CNIC-Ferrer Cardiovascular Polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention. International journal of cardiology. 2015;201 Suppl 1:S15-22.

130. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2007;25(6):1105-87.

131. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. J Hypertens. 2009;27(11):2121-58.

132. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;42(6):1206-52.

133. Volpe M, Tocci G, Sciarretta S, Verdecchia P, Trimarco B, Mancia G. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. J Hypertens. 2009;27(5):941-6.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

134. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. The New England journal of medicine. 2008;358(15):1547-59.

135. European Association for Cardiovascular Prevention Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). European heart journal. 2011;32(14):1769-818.

136. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. Bmj. 2003;326(7404):1423.

137. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons. 2012;12(8):1975-82.

138. Garcia-Sabina A, Gulin-Davila J, Sempere-Serrano P, Gonzalez-Juanatey C, Martinez-Pacheco R. [Specific considerations on the prescription and therapeutic interchange of statins]. Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria. 2012;36(2):97-108.

139. Athyros VG, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Bouloukos VI, Pehlivanidis AN, Symeonidis AN, et al. Effect of statins and ACE inhibitors alone and in combination on clinical outcome in patients with coronary heart disease. Journal of human hypertension. 2004;18(11):781-8.

140. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.

141. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. International journal of cardiology. 2011;152(1):56-60.

142. Klose G, Beil FU, Dieplinger H, von Eckardstein A, Foger B, Gouni-Berthold I, et al. New AHA and ACC guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk. Wiener klinische Wochenschrift. 2014;126(5-6):169-75.

143. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). European heart journal. 2016;37(29):2315-81.

144. Laba TL, Howard K, Rose J, Peiris D, Redfern J, Usherwood T, et al. Patient preferences for a polypill for the prevention of cardiovascular diseases. The Annals of pharmacotherapy. 2015;49(5):528-39.

145. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. Lancet. 2017;389(10073):1066-74.

146. Conthe P, Marquez Contreras E, Aliaga Perez A, Barragan Garcia B, Fernandez de Cano Martin MN, Gonzalez Jurado M, et al. Treatment compliance in chronic illness: Current situation and future perspectives. Revista clinica espanola. 2014;214(6):336-44.

147. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. The New England journal of medicine. 2005;352(14):1425-35.

148. AEMPS. Ficha Técnica Atorvastatina. Fecha de revisión del texto Mayo 2016 [cited 2017 Oct]. Available from: **https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar**.

149. Millán Núñez-Cortés J, Alegría E, Alvarez-Sala Walther L, Ascaso Gimilio J, Lahoz Rallo C, Mantilla Morató T, et al. Documento Abordaje de la Dislipemia. Clin Invest Arterioscl. 2012;24:40-52.

150. AEMPS. Ficha Técnica Ramipril. Fecha de revisión del texto Octubre 2016 [cited 2017 Oct]. Available from: **https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar**.

151. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al. [Expert Consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease]. Rev Esp Cardiol. 2004;57(12):1213-32.

152. AEMPS. Ficha Técnica Ácido Acetilsalicílico. Fecha de revisión del texto Mayo 2016 [cited 2017 Oct]. Available from: **https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar**.

153. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Journal of the American College of Cardiology. 2014;63(25 Pt B):2960-84.

154. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. Vascular health and risk management. 2013;9:617-70.

155. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. Lancet. 2009;373(9667):929-40.

156. Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. Annals of internal medicine. 2008;148(1):16-29.

157. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Healthcare Improvement Scotland. SIGN 50: A guideline developer's handbook. Edinburgh: SIGN Executive; 2011. Available from: **http://www.sign.ac.uk/assets/sign50_2011.pdf**.

158. OCEBM Levels of Evidence Working Group. The Oxford 2011 Levels of Evidence: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; [cited 2017 Gen]. Available from: **http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653**.

Índice general
Índice de recomend.
Abreviaturas
Tabla NE/GR
Referencias

Diseño y producción: GOC *Networking*

Tri-Consenso40 Diciembre 2017