Adherencia farmacológica y prevención secundaria cardiovascular: una de las principales barreras en el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica.

Posición del Departamento de Prevención Cardiovascular de SOCHICAR en el uso de la polipíldora en prevención secundaria

Margarita Vejar^{1, 2}, Alejandro Abufhele^{1, 3}, Paola Varleta^{1, 4},
María Virginia Araya^{1, 5}, Edgardo Escobar^{1, 6}, Mauricio Fernández^{1, 3},
Carlos Ake^{1, 7}, Alejandro Dapelo^{1, 8}, y Mónica Acevedo^{1, 9*},
En representación del Departamento de Prevención Cardiovascular
de la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

1 Departamento de Prevención Cardiovascular, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Santiago, Chile.

2 Hospital Salvador, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

3 Unidad de Prevención Cardiovascular, Departamento de Cardiología, Clínica Alemana de Santiago, Chile.

4 Centro Cardiovascular, Hospital DIPRECA, Santiago, Chile.

5 Instituto Cardiológico Iquique, Iquique, Chile.

6 Departamento de Medicina, Hospital San Borja Arriarán, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

7 Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

8 Hospital Higuera, Talcahuano, Chile.

9 División de Enfermedades Cardiovasculares, Facultad de Medicina, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Recibido el 13 de diciembre 2016 / Aceptado el 17 de diciembre 2016

Rev Chil Cardiol 2016; 35: 270-282

Abreviaciones utilizadas: Enfermedad cardiovascular (ECV); Infarto Al Miocardio (IAM); Factores de riesgo cardiovascular (FRCV); Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR); Hipertensión arterial (HTA); Encuesta Nacional de Salud (ENS); GEMI (Registro de Estudios Multicéntricos del IAM en Chile); Acceso Universal a Garantías Explícitas

en Salud (AUGE); Inhibidores de enzima convertidora (IECA); Receptores de angiotensina II (ARA II); Organización Mundial de la Salud (OMS); Accidente Vascular Encefálico (AVE); Riesgo relativo (RR); Odds Ratio (OR); Hazard ratio (HR); Años De Vida Ajustado Por Calidad (AVAC).

Correspondencia:

Dra. Mónica Acevedo
Cardióloga
Departamento de Prevención Cardiovascular,
Sociedad Chilena de Cardiología y Prevención Cardiovascular
macevedo@med.puc.cl

Adherence to pharmacologic treatment in secondary prevention of cardiovascular disease

This paper outlines the position of the Department of Cardiovascular Prevention from the Chilean Society of Cardiology regarding the use of the "polypill". The international and local evidence regarding the benefits of the polypill compared to conventional therapy is reviewed. The benefits and some limitations of the polypill are outlined, along with cost-effective conside-

rations. The increased adherence to treatment and the better clinical results of this strategy are put forward. The use of the polypill in different groups of subjects, especially those recovered from a recent myocardial infarction, is recommended for individual patients and in Chilean cardiovascular prevention programs from the Ministry of Health.

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de muerte en el mundo. Cada año mueren más de 19 millones de personas. Por ello, se ha producido un llamado mundial para tratar de reducir la mortalidad por esta causa en un 25% para el año 2025¹. Sin embargo, al mismo tiempo se ha producido una reducción de la mortalidad por infarto al miocardio (IAM) en los países desarrollados. Esta disminución se debe principalmente a los tratamientos intensivos de la enfermedad coronaria, pero también a la prevención cardiovascular secundaria. Desgraciadamente, si bien el efecto protector de las intervenciones farmacológicas sobre el colesterol, la presión arterial y la diabetes han sido ampliamente demostradas, la adherencia en la ingesta de los medicamentos a un año es sólo de ~50% en la mayoría de los estudios. Los reportes de adherencia a medicamentos post IAM en Chile son muy escasos y van desde 54% en antihipertensivos² a ~80% en medicación post IAM en una muestra seleccionada³. Por ello, en la búsqueda de mejores estrategias, han surgido esperanzas en la combinación fija de medicaciones, como es la polipíldora.

Este artículo pretende discutir la evidencia sobre la adherencia farmacológica en prevención secundaria y el uso de la polipíldora, su efectividad, costo-beneficio, e indicaciones, como estrategia para mejorarla.

I. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN CHILE

Factores de riesgo cardiovascular de enfermedad aterosclerótica

En Chile, las ECV son la principal causa de muerte. Actualmente, la mortalidad por ECV es 27%⁴. La persistencia de la ECV como la principal causa de muerte en el mundo y en Chile, ha ido de la mano con la persistencia en las regiones desarrolladas, y el aumento en las regiones en vías de desarrollo, de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). En nuestro país, desde 1971 hasta la actualidad, los FRCV han ido en aumento progresivo. El estudio INTERHEART en el año 2004⁵, reportó cuáles eran los principales FRCV atribuibles al IAM a nivel mundial. Nuestro país en dicho estudio fue representado por casos provenientes de Talca, Temuco, Osorno y Castro⁶. En el caso de Chile, los principales FRCV atribuibles fueron el tabaquismo, un nivel inadecuado de lípidos sanguíneos y la hipertensión arterial (HTA).

Varios estudios, desde los años 2000, han reportado sobre la prevalencia de FRCV en nuestro país. El estudio observacional RICAR⁷, realizado por la Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (SOCHICAR) el

2003, evaluó la prevalencia de FRCV en 12.190 personas de Santiago. Reportó prevalencias de HTA de 21%, hipercolesterolemia 53%, tabaquismo 38%, sedentarismo 69%, obesidad 24%, sobrepeso 71% y diabetes y/o glicemia alterada de 5%. El estudio epidemiológico CARMELA⁸, entre los años 2004-2005, demostró un aumento en la prevalencia de estos FRCV: HTA 24%, tabaquismo 45%, diabetes 7%, obesidad 26% y síndrome metabólico 21%. Finalmente, la Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009⁴, con la muestra más representativa de la población de nuestro país mostró que, no sólo las prevalencias eran preocupantes, sino que algunas seguían en aumento, como diabetes 9% y sedentarismo de tiempo libre 89%. Mucha preocupación ha producido este aumento de la diabetes, sobretodo en mujeres, el grupo que más mortalidad presenta en nuestro país después de un IAM, y que es considerado un equivalente coronario en las nuevas guías del Ministerio de Salud de Chile⁹. A estos factores, además se agregaron FR psicosociales adversos, como la depresión con 17%. Analizando el alza de estos FRCV en el tiempo en la población chilena, se asiste al no favorable resultado de que 21% tiene 3 o más FRCV, simultáneamente.

Sin embargo, la mayoría de los FRCV son modificables. Por ello, el desafío, es proponer un nuevo manejo CV, basado en la prevención primordial y primaria, que se continúe con una excelente prevención secundaria. En este sentido, la importancia de la educación para la salud es clave. Los actuales programas CV a nivel gubernamental en Chile pretenden esto: a) planes dirigidos a reducir la obesidad infantil, aumentar la actividad física en los colegios, mejorar la ingesta de alimentos saludables; b) pesquisa de las embarazadas de alto riesgo y, c) programas dirigidos a "pacientes" con uno o más FRCV que sean tratados por equipos multidisciplinarios. Esto, requerirá de un cambio de fondo y de forma en el sistema de salud chileno¹⁰. Sólo si se obra así, Chile logrará sumarse a los objetivos de la World Heart Federation – Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2025: reducir 25 % la mortalidad prematura por enfermedad CV¹.

Epidemiología del Infarto al Miocardio en Chile

En Chile, según datos del Ministerio de Salud el año 2013, las enfermedades del sistema circulatorio constituyeron la primera causa de muerte (n=27.760, 28% del total)¹¹. Destacan las enfermedades isquémicas del corazón, que en la última década han reducido su mortalidad de ~10% el año 2000 a 8% el 2011. Esta reducción se debe a mejores tratamientos en la etapa aguda, por la incorporación de la angioplastia primaria, y a un mejor acceso a tratamientos en prevención secundaria a través del AUGÉ (Acceso Universal a

Garantías Explícitas en Salud). Esta mejor sobrevida posterior a un IAM advierte que asistiremos a un aumento en la población de pacientes con cardiopatía isquémica crónica, que sobrecargará el sistema ambulatorio de salud.

En Chile, entre el 2001 y 2007 se hospitalizaron 49.287 pacientes con IAM (31% mujeres y 76% provenientes de hospitales públicos)¹². La mortalidad intrahospitalaria por IAM en el país fue 14,2% (20% en mujeres y 11,3% en hombres; $p < 0,001$). La SOCHICAR en el registro GEMI (Registro de Estudios Multicéntricos del IAM en Chile) ha mostrado porcentajes semejantes a los de este registro nacional. El GEMI, sin embargo, es un registro mucho más completo, que incluye factores demográficos, de FRCV y determinantes agudos del IAM en cuanto a localización y tratamiento, pero tiene el sesgo que agrupa sólo a algunos de los centros públicos y privados del país. En el GEMI, en ese mismo período de tiempo, la mortalidad intrahospitalaria fue sólo 9%, y siempre más alta en las mujeres (14% frente 7% en hombres). Las diferencias en mortalidad entre la estadística nacional versus GEMI, se ha atribuido a que en GEMI se encuentran centros públicos y privados seleccionados, donde en su mayoría existe angioplastia primaria 24 horas. Por otro lado, la reducción de la mortalidad por IAM se debe a la implementación del AUGE a partir del 2005, que no sólo garantiza la atención aguda del IAM con trombolisis o angioplastia primaria, sino también el cuidado posterior al evento.

Sin embargo, a pesar de los avances logrados, queda mucho por mejorar: en los hospitales públicos de todo el país, aún predomina la trombolisis como tratamiento primario del IAM. Lo positivo es que tanto intrahospitalariamente como al alta, se ha conseguido un alto porcentaje de indicación de estatinas (96 - 90%), ácido acetilsalicílico (95 - 90%), inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) (80 - 73%) y β -bloqueadores (82 - 71%)³.

II. TASA DE USO DE MEDICAMENTOS ESENCIALES EN PREVENCIÓN SECUNDARIA EN CHILE

A pesar de la existencia de numerosas guías clínicas internacionales en prevención secundaria, la tasa de utilización de las mismas varía mucho en las distintas regiones del mundo¹³⁻¹⁵. Uno de los principales factores involucrados en esto, ha quedado al descubierto después de la publicación del estudio PURE (Prospective Urban Rural Epidemiological)¹⁶: el nivel socio económico de la población. Este estudio investigó el uso de medicamentos en prevención secun-

daria y los factores determinantes de éste en pacientes con antecedente de IAM o accidente vascular encefálico (AVE). Es el estudio más grande publicado, con 156.424 personas provenientes de 17 países (3 de ingreso económico alto, 10 con ingreso económico medio, y 4 de ingreso económico bajo). En Latino América participaron 24.713 individuos de Argentina, Brasil, Colombia y Chile¹⁷. En nuestra región el uso de medicación para prevención secundaria por enfermedad coronaria, fue muy bajo: antiplaquetarios 30%, β -bloqueadores 34%, IECA o ARAII 36% y estatinas, 18%. El 31% de los pacientes coronarios no recibió ninguna terapia farmacológica, y sólo ~4% recibió las 4 terapias¹⁷. En Chile, 35% de los coronarios no recibió ninguna terapia y 20%, recibió ≥ 3 . Entre los factores predictores de mayor uso de medicación se encontraron: sexo masculino, edad > 60 años, mejor nivel educativo y socio económico, residencia en región urbana y antecedente de diabetes y obesidad. Sin embargo, en el análisis multivariado, el factor predictor de mayor impacto fue el mejor nivel económico.

A nivel nacional, no existe otra casuística parecida al trabajo antes comentado. Sin embargo, en una población de 643 sujetos, en 6 hospitales públicos de referencia, se estudió el impacto de la prevención secundaria en relación al uso de la ley AUGE posterior al IAM³. Al año, un total de 416 individuos se re-estudiaron, y se encontró que el uso de medicación fue: ácido acetilsalicílico (90%), β -bloqueadores (70%), estatinas (90%) y IECA/ARAI (72%).

III. ADHERENCIA Y SALUD CARDIOVASCULAR

A. Factores que determinan la falta de adherencia terapéutica y sus consecuencias sobre la salud cardiovascular y los sistemas de salud (Barreras)

La OMS define adherencia al tratamiento crónico como: “el grado en que el comportamiento de una persona - al tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida - se corresponde con las recomendaciones acordadas con un profesional de la asistencia sanitaria”.

La adherencia consta de dos elementos: cumplimiento y persistencia. El cumplimiento, se refiere al porcentaje del tiempo en que el paciente sigue el régimen farmacológico indicado por su médico con respecto a dosificación y calidad. En cambio, la persistencia es el período de tiempo entre el inicio y la última dosis que precede a la discontinuación por decisión del paciente¹⁸. Como ejemplo, uno de cada dos pacientes añosos abandona su tratamiento de estatina a los 6 meses¹⁹.

Desde la perspectiva de la OMS, existen múltiples factores

que influyen sobre la adherencia terapéutica. Estas comprenden 5 dimensiones: socioeconómicas, relacionadas con el equipo de salud, con la enfermedad, el tratamiento y el paciente^{19,20}.

- **Factores Socio-económicos:** condiciones de bajo nivel socioeconómico, tales como, analfabetismo, bajo nivel educacional, escasas redes de apoyo, y desempleo, se han asociado con baja adherencia farmacológica. Dentro de las socio-demográficas destaca el factor edad, advirtiéndose que a mayor edad existe mejor adherencia a la terapia crónica.

- **Factores relacionados con el equipo y sistema de salud:** una buena relación médico-paciente es fundamental para educar a la persona sobre su enfermedad y beneficios del tratamiento, junto con un apoyo multidisciplinario. Otra condición muy relevante es el sistema de seguro de salud, que puede favorecer la adherencia, ya sea con entrega de fármacos, o con reembolso por terapia.

- **Factores relacionados con la enfermedad:** existen patologías que por ser muy sintomáticas motivan al paciente a tomar la terapia farmacológica prescrita. Es así, como el paciente con dolor crónico, presenta mejor adherencia farmacológica en comparación con aquel portador de patología asintomática, como es el caso de la HTA. A su vez, el paciente presenta mejor adherencia en el contexto de prevención secundaria comparado con prevención primaria, lo cual se atribuye a la vulnerabilidad ante la enfermedad luego de haber sufrido un evento.

- **Factores relacionados con el tratamiento:** la complejidad del esquema terapéutico, el número de fármacos, polifarmacia, la dosificación, y efectos colaterales, inciden en el cumplimiento farmacológico. Al respecto, está demostrado que a mayor número de píldoras, se observa peor adherencia a la terapia²².

- **Factores relacionados con el paciente:** son los más difíciles de modular. Los conocimientos, creencias, percepciones y expectativas del paciente son relevantes, y traducen el comportamiento del paciente hacia su terapia farmacológica. El estado cognitivo y psicológico, al igual que la motivación y responsabilidad del paciente hacia su condición médica, son fundamentales. A su vez, el olvido, es una de las situaciones más referida por los pacientes ante su baja adherencia²³.

Uno de cada dos pacientes no adhiere adecuadamente al tratamiento de las enfermedades crónicas en países de-

sarrollados, y esta cifra es aún menor en países subdesarrollados²⁰⁻²⁴. En lo que respecta al área CV, la falta de adherencia se traduce en dificultad de alcanzar las metas terapéuticas, mayor incidencia de complicaciones y eventos CV mayores, e incremento en los costos sanitarios. Medicaciones CV tales como las estatinas, anti-trombóticos y antihipertensivos son fármacos de alto impacto social: son drogas ampliamente prescritas, con reconocido beneficio CV, y de alta accesibilidad. Pero, es reconocida la sub-óptima adherencia a estos fármacos. Un meta-análisis reciente en ~ de 370.000 pacientes demostró que la adherencia a drogas era sólo de 57%²². En una revisión de estudios epidemiológicos prospectivos, Chowdhury y cols.²⁴, detectaron un 60% de buena adherencia a terapias CV (buena adherencia es aquella $\geq 80\%$). El riesgo relativo (RR) de presentar enfermedad CV y mortalidad global entre los con buena versus baja adherencia para estatinas, fue de 0.85 y 0.55, y para antihipertensivos de 0.81 y 0.71, respectivamente. Concluyeron que una buena adherencia a terapia se asociaría a 20% menos riesgo de enfermedad CV y 35% de menor riesgo de mortalidad global.

B. Inercia Terapéutica

Se define como inercia terapéutica, la falta o pasividad de acción del profesional sanitario en el inicio o modificación del tratamiento, a pesar de la existencia de múltiples protocolos y guías basados en las evidencias disponibles, que sugieran que esté indicado hacerlo²⁵. Su prevalencia, tanto a nivel nacional como en países europeos y en Norteamérica, alcanza alrededor de un 80 % en diferentes estudios. La inercia terapéutica, junto con la falta de adherencia al tratamiento, justifican que muchos pacientes estén escasamente controlados en los principales FRCV. L. Phillips, creador de este concepto, la definió como “la existencia de una conducta pasiva y complaciente por parte del médico en el tratamiento de algunas enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la dislipidemia y la diabetes mellitus”²⁶. El impacto que la inercia terapéutica pueda tener sobre la aparición de eventos, es importante. La ENS 2009, si bien no midió directamente la inercia terapéutica, tradujo en parte la influencia de ésta en las bajas tasas de conocimiento de riesgo y cumplimiento de metas.

Las causas de inercia terapéutica están relacionadas con la sobreestimación del médico por la atención que presta y su escasa adherencia a las guías clínicas. Por otro lado, existiría una tendencia natural para evitar la intensificación del tratamiento con el fundamento de la polifarmacia, recelo en la aceptación de las guías, infraestimación

del riesgo CV y percepción subjetiva “que las cosas van bien”, entre otras. Existirían factores agregados, como temor a efectos adversos, presión por costos, carencia de síntomas, culpabilización del paciente y presión de este²⁷. En este sentido, la simplificación terapéutica que condiciona la administración de combinación de drogas, como la polipíldora, elimina una parte importante de la influencia negativa que genera la inercia terapéutica en la prevención secundaria, mejorando el control simultáneo de 2 FRCV determinantes de gran morbilidad CV, limitando los aspectos relativos a prescripción de polifarmacia al factor costo, temor a efectos colaterales y dosificación insuficiente²⁸.

IV. MEDIDAS PARA OPTIMIZAR LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA.

Como se ha discutido anteriormente, la adherencia a los medicamentos es un problema bastante complejo. El origen multifactorial del incumplimiento hace necesario establecer estrategias de intervención individualizadas, en función de los factores implicados en la falta de adherencia y las características del inculpidor.²⁻²⁹

• Intervenciones simplificadoras del tratamiento

La simplificación de cualquier tratamiento hacia una combinación fija como se ha discutido, se acompaña de mejores resultados en la adherencia al tratamiento. Son múltiples las pruebas que establecen la relación directa entre la complejidad del tratamiento prescrito (“n” de comprimidos, frecuencia, vía de administración, “n” de fármacos, duración del tratamiento, etc.) y el incumplimiento, y las interferencias con las actividades de la vida diaria del paciente. Toda estrategia encaminada a simplificar el tratamiento debería tener como resultado la mejora en la adherencia³⁰⁻³³. En este sentido, existen algunos importantes ejemplos en la literatura. Uno de ellos es el estudio “FAME, Comprehensive Pharmacy Care Program”, que comparó la medicación dada en forma habitual con medicación empaquetada para cada día y hora en pequeños sobres, manejado por los farmacéuticos de la institución³⁴. Este programa logró mejor adherencia, persistencia, y mejores reducciones en la presión arterial versus la entrega tradicional (96% versus 69%). Otro ejemplo, es el de la polipíldora. Existen varios estudios que han probado esta forma de administración de fármacos. El estudio FOCUS analizó los factores que contribuyen a la falta de adherencia en pacientes post IAM y el efecto de una polipíldora (AAS, ramipril y simvastatina)

en la adherencia y control de los FR en un subgrupo de estos pacientes. El grupo que usó la polipíldora presentó mayor adherencia que el que recibió tratamiento convencional³⁰.

• Intervenciones informativas/educativas

Tienen por objetivo mejorar el cumplimiento a través de la información al paciente sobre su enfermedad, las posibles complicaciones de ésta, el tratamiento prescrito, sus beneficios y efectos adversos, y hacerlo partícipe y responsable de tal manera que adopte la conducta más beneficiosa³⁵. Este proceso se inicia con una entrevista al paciente y con un refuerzo permanente. Puede incluir desde la entrega de información escrita hasta sesiones educativas grupales.

• Intervenciones de apoyo familiar/social

Las personas con depresión, trastornos cognitivos o que viven solas presentan mayores tasas de incumplimiento³⁶⁻³⁷. Al contrario, aquellos con redes de apoyo ya sea familiar o social/comunitaria a nivel primario, cumplen mejor el tratamiento. El estudio EUROACTION³⁸ en pacientes en prevención secundaria en varios países europeos logró, a través de programas de cardiología preventiva multidisciplinarios, coordinados por enfermeras, que el grupo intervenido versus el grupo de cuidado habitual alcanzará mejores objetivos de control en los FRCV y mayor cumplimiento. Por otro lado, pesquisar a tiempo la depresión, es otra intervención que podría tener gran impacto en la adherencia³⁹⁻⁴⁰.

• Fortalecimiento de la relación médico-paciente

Una adecuada relación entre éstos hace posible la creación de un vínculo que permite establecer una estrategia terapéutica, que, al ser compartida por el paciente, hace que sea aceptada como propia y, por lo tanto, existan menos tasas de abandono⁴¹. La adherencia mejora más en programas manejados por enfermeras⁴².

• Intervenciones de refuerzo conductual

Cuando el paciente cree que el tratamiento incidirá positivamente en la evolución de su enfermedad, y cuando se considera responsable del mismo, tiende a adherirse al tratamiento. Una premisa fundamental frente al incumplimiento, es la de “no culpar al paciente”, porque éste es solo uno de los factores implicados en la falta de cumplimiento y no puede descargarse toda la responsabilidad sobre él.

• Combinación de intervenciones

Dado que el incumplimiento es un proceso complejo y mul-

tifactorial, es lógico pensar que la combinación de intervenciones puede obtener mejores resultados que intervenciones aisladas²⁰⁻²¹. La simplificación del tratamiento, la dosis unitaria, y especialmente una polipíldora, son estrategias eficaces que, en que la mayoría de los estudios han mostrado mejoras en la adherencia. Otras estrategias incluyen llamados telefónicos recordatorios y de seguimiento⁴³, utilización de pastilleros con recordatorios electrónicos⁴⁴, blíster calendarios, uso de aplicaciones en celulares inteligentes⁴⁵, mensajería de texto², correos electrónicos⁴⁶, e incluso, desarrollo de comprimidos con tecnología "bluetooth" para monitorear la adherencia⁴⁷.

Se debe, además, incluir el autocontrol por parte del paciente, seguimiento exhaustivo y, eventualmente, terapias de grupo.

V. POLIPÍLDORA COMO ESTRATEGIA PARA OPTIMIZAR LA ADHERENCIA Y LA ACCESIBILIDAD

Concepto y evidencia científica general

El año 2003 Wald y Law⁴⁸ propusieron el concepto de que una polipíldora, conteniendo 3 drogas hipotensoras (tiazida, β -bloqueador e IECA), cada una en la mitad de la dosis habitual, más una estatina, ácido fólico y ácido acetilsalicílico administrada a toda la población mayor de 55 años, reduciría los eventos isquémicos coronarios en un 84% y los AVE en 71%.

Posteriormente, varios estudios en prevención primaria, realizados con polipíldoras de diferentes combinaciones de ácido acetilsalicílico, diuréticos, IECA y estatinas han demostrado reducciones significativas de la presión arterial, del LDL y de la frecuencia cardiaca, con una tolerancia similar a la del placebo. Según estos resultados, la polipíldora debiera reducir el desarrollo de la cardiopatía coronaria en 62% y el AVE 45%. Uno de estos estudios en prevención primaria, el TIPS-3⁴⁹, que se completará el año 2019 investigará el impacto de su uso en eventos CV. La reticencia al uso de una polipíldora en prevención primaria es que algunos pacientes podrían ser sub-tratados y otros sobre-tratados por ser una medicación en dosis fijas de antihipertensivos y estatinas. El ácido acetilsalicílico, por otro lado, también puede producir efectos adversos que hay que considerar. Por otro lado, tanto en prevención primaria como secundaria, no se deben ignorar otros FR mayores asociados, como obesidad, diabetes, tabaquismo y sedentarismo, entre otros, que no serán tratados con la combinación.

Estas consideraciones han llevado a proponer el uso de la

polipíldora en prevención primaria, específicamente en pacientes de alto riesgo, como personas ≥ 55 años y en aquellos con más de un FRCV⁵⁰. Esta estrategia, sin embargo, no ha sido tan exitosa en estudios randomizados⁵¹.

Polipíldora en Prevención Secundaria

En prevención secundaria, la indicación IA por guías de ácido acetilsalicílico, estatinas y IECA posterior a un IAM, un AVE isquémico o un evento isquémico vascular periférico, ha posicionado a la polipíldora como una necesidad. La estimación del efecto de estas drogas por separado, comparado con la combinación en una sola píldora sobre la mortalidad en pacientes coronarios, demuestra que la combinación tiene un efecto incluso superior sobre la disminución de la mortalidad en comparación a cada uno de los fármacos por separado: estatinas solas da un odds ratio (OR) ajustado para mortalidad de 0.53; IECA solo, 0.80; ácido acetilsalicílico solo, 0.50 y [ácido acetilsalicílico+IECA + estatina] 0.29⁵². Zeymer y cols.⁶⁰, en 62 pacientes post IAM que ya estaban recibiendo β -bloqueadores, demostraron que la mortalidad a 1 año era mayor cuando se utilizaba sólo una droga y, progresivamente menor, con el uso de dos o tres drogas (ácido acetilsalicílico, IECA y estatina)⁵³. Otro estudio, en 2706 coronarios, 67% tratados con combinación de ácido acetilsalicílico, estatina, y uno o dos hipotensores por 5 años, demostraron una disminución significativa del IAM (hazard ratio [HR] = 0.68), AVE isquémico (HR = 0.37), mortalidad vascular (HR = 0.53) y mortalidad global (HR = 0.69) comparados con la terapia habitual⁵⁴.

Estos estudios avalan la administración de los tres medicamentos en un solo comprimido. La polipíldora ha demostrado un aumento significativo en la adherencia al tratamiento farmacológico comparado con el tratamiento habitual (componentes por separado). El estudio UMPIRE³² el 2004, en pacientes ≥ 18 años de India, Holanda, Inglaterra e Irlanda, con enfermedad CV o riesgo CV $\geq 15\%$, demostró que el uso de una polipíldora que contenía simvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg, ácido acetilsalicílico 75 mg y Atenolol 50 mg (o hidroclorotiazida), en 15 meses, mejoraba la adherencia en un 21% (86 con polipíldora versus 65% con tratamiento habitual). La disminución de presión arterial y LDL fue similar en ambos grupos. Otro de los estudios en prevención secundaria es el estudio FOCUS, mencionado anteriormente realizado en pacientes post IAM. En el año 2013, el laboratorio español Ferrer desarrolló, con una tecnología de vanguardia, una polipíldora conteniendo simvastatina 40 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, y ramipril en 3 dosificaciones (2.5, 5 y 10 mg), para ser usada en este estudio multicéntrico en países con distintas realidades socioeconómicas. Se com-

paró la polipíldora versus las tres drogas por separado. El estudio demostró una adherencia significativamente mejor en el grupo con polipíldora³⁰. Recientemente, Webster y cols.⁵⁵ en un meta-análisis que incluyó 3140 pacientes con enfermedad aterosclerótica, demostraron que, comparada con el cuidado habitual, una polipíldora conteniendo ácido acetilsalicílico, simvastatina, lisinopril, atenolol o hidroclorotiazida, producía una adherencia significativamente más alta (80 versus 50% al año), y una presión arterial sistólica y colesterol LDL significativamente más bajos.

Sin embargo, la pregunta que ha surgido es si esta mayor adherencia con la polipíldora produce mayor reducción de eventos CV. La lógica llevaría a pensar que sí, ya que cada uno de los componentes, sí lo ha demostrado. Bansilal y cols.⁵⁶ trataron de responder esta interrogante: reportaron que en 4.015 pacientes post IAM y 12.976 con enfermedad aterosclerótica crónica seguidos por 2 años, los sujetos completamente adherentes tenían una tasa significativamente menor de eventos CV mayores (19%) comparados con los parcialmente adherentes (25%) o los no adherentes (26%), (HR 0.83 y 0.81, respectivamente). Además, en este estudio, el grupo totalmente adherente tuvo un menor costo por hospitalizaciones secundarias a IAM que los grupos parcialmente o no adherentes. Por último, en la cohorte de enfermos con enfermedad aterosclerótica crónica, el grupo totalmente adherente tuvo una tasa menor de eventos CV mayores (8%) que los parcialmente adherentes (12%) o los no adherentes (17%), como también, menor costo por hospitalizaciones.

En la actualidad, ya existen estudios para determinar el impacto sobre eventos CV usando la polipíldora. Uno de ellos es el estudio SECURE, liderado por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares de Madrid -CNIC. Este estudio está comparando el efecto de la polipíldora del laboratorio Ferrer (Tabla 1) en pacientes > de 65 años post IAM de 7 países europeos, versus el cuidado habitual. El objetivo primario es determinar, a través de un punto final combinado, el impacto de esta polipíldora⁴⁹.

Tabla 1

Presentaciones de la polipíldora disponible en Chile
<ul style="list-style-type: none"> • Ácido acetilsalicílico 100 mg. • Atorvastatina 20 mg. • Ramipril 2.5 / 5 / 10 mg. (3 dosificaciones)

Por lo tanto, hay evidencias sólidas para considerar el uso de polipíldora en prevención secundaria después de un IAM, AVE isquémico o enfermedad vascular periférica (Tabla

Tabla 2

Recomendaciones para uso de la polipíldora en Prevención Secundaria (pacientes con enfermedad coronaria, AVE isquémico y/o enfermedad aterosclerótica vascular periférica o carotídea demostradas).

- Paciente con antecedente de no adherencia.
- Paciente con antecedente de polifarmacia que esté medicado con las mismas drogas individuales que contiene la polipíldora.
- Pacientes adultos mayores de áreas rurales del país con problemas de adherencia, por dificultades en el acceso a centros de salud.
- Pacientes que estén recibiendo otra estatina en dosis moderada, y no sean adherentes al tratamiento.
- Pacientes no adherentes al tratamiento que estén recibiendo un antagonista del receptor de angiotensina (ARA II) y no tengan contraindicación de uso de ramipril.

2). La Sociedad Española de Cardiología, en conjunto con la Sociedad Española de Medicina Interna, de Médicos de Familia, de Médicos Generales y de Médicos de Atención Primaria publicaron recientemente un artículo de consenso en el uso de la polipíldora en prevención secundaria⁵⁷. Más recientemente, las nuevas Guías Europeas de Prevención Cardiovascular y la de IAM también sugieren su uso^{58,59}.

VI. ANÁLISIS ECONÓMICO:

COSTO-EFECTIVIDAD DE LA POLIPÍLDORA

El análisis costo-efectividad tiene por objetivo evaluar, desde un punto de vista económico, dos estrategias de tratamiento. En este caso en prevención secundaria, una sería la multipíldora -tratamiento habitual, en la que se dan por separado los fármacos comúnmente indicados en prevención secundaria- y la otra sería la polipíldora, en la cual se han asociado 3 de estos fármacos en un solo comprimido.

En el análisis se miden los resultados en salud en términos de ocurrencia de eventos CV mayores y se evalúan las diferencias respecto a los gastos en salud, considerando el efecto de cambio en la adherencia por el uso de polipíldora. Los estudios se realizan a través de aplicación de escenarios de costos y resultados en salud en cohortes simuladas de pacientes, y se utiliza información de eficacia proveniente de estudios ya realizados.

Existen dos estudios de costo-efectividad de la polipíldora: uno en el Reino Unido⁶⁰ y el otro en España⁶¹. Ambos utilizaron una versión del modelo de Markov para evaluar los resultados CV, costos y beneficios, y estimar la razón de costo-efectividad incremental por años de vida, y años de vida ajustado por calidad (AVAC) ganados por el uso de la polipíldora en 10 años. Los resultados se presentan por

eventos CV evitados / 1.000 pacientes y por años de vida y AVAC ganados.

En el Reino Unido, el uso de una polipíldora estimó una reducción de RR de eventos fatales y no fatales de 15%, comparado con la terapia habitual. En el estudio español reportaron que se evitarían 46 eventos no fatales y 11 fatales por cada 1000 pacientes tratados. En ambos estudios, el análisis económico mostró que la estrategia de la polipíldora era más efectiva y a menor costo que terapia convencional, tanto en el costo incremental por años de vida como por AVAC ganados. Otros datos vienen de México⁶². A comienzos del 2016 la polipíldora fue incluida en el cuadro básico de prestaciones del sistema de salud en ese país. Se demostró que, en un período de 20 años, la polipíldora evitaría 7 muertes y 29 eventos CV por 1000 pacientes tratados. Para los supuestos del modelo, la polipíldora resultaría ser una estrategia más costo-efectiva que la terapia habitual. Un estudio similar fue realizado en nuestro país teniendo en cuenta los valores del Ministerio de Salud para IAM (datos no publicados). Se encontró que la alternativa de la polipíldora en Chile resultaría más costosa, pero a su vez más efectiva que el estándar con que se comparó, debiendo por tanto definirse si el aumento de beneficios es aceptable para el aumento de costos observados. En el análisis se obtuvo una tasa de costo-efectividad incremental por eventos CV mayores evitados de \$2.751.492, (costo que implica un evento CV mayor evitado). La disminución calculada de eventos CV mayores mostró que sería necesario tratar 51 pacientes con la polipíldora para evitar 1 evento CV (NNT = 51).

VII. LIMITACIONES, CONTRAINDICACIONES Y CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS EN EL USO DE LA POLIPÍLDORA

Limitaciones de la polipíldora

Los inconvenientes y riesgos de la polipíldora son similares a los de cualquier combinación de dosis fijas de fármacos. Por una parte, no alcanzar los objetivos de control que se exigen y, por otra, los efectos adversos que pueden producir uno o más de sus componentes⁶³. No existen datos precisos sobre la frecuencia de efectos adversos de la polipíldora en comparación con la administración de los tres fármacos por separado. Sin embargo, en estudios realizados con otros tratamientos a dosis fijas, el uso de las combinaciones se ha asociado a incrementos discretos en la frecuencia de efectos secundarios (no graves), en comparación al uso individual de los diferentes fármacos. Es decir, las precauciones en el uso de la polipíldora se derivan de las consideraciones en el uso del ácido acetilsalicílico, ramipril y atorvastatina por

sí mismos, y no del riesgo de efectos adversos secundario a la interacción entre ellos. En caso de presentarse efectos adversos de alguno de los componentes farmacológicos de la polipíldora, se debe suspender su administración e indicar los medicamentos por separado, reemplazando o suspendiendo el medicamento que se sospecha deletéreo. De esta manera no se afecta la adherencia a los otros componentes de la polipíldora.

En relación a la no consecución de los objetivos de control que proponen las guías, debemos separar lo que es la meta de presión arterial, caso en que, sin suspender la polipíldora se puede subir la dosis de ramipril ya que existen 3 formulaciones (2,5, 5 y 10 mg), y/o adicionar otros medicamentos antihipertensivos, según las recomendaciones. En el caso de no alcanzar el nivel de colesterol LDL deseado, existen varias alternativas: a) adicionar ezetimibe 10 mg/día; b) incrementar la dosis de atorvastatina a 40 u 80 mg/día a través de la adición de esta estatina, pero manteniendo la polipíldora, o bien c) suspender la polipíldora y aumentar la dosis de atorvastatina que se requiere, o cambiar a otra estatina más potente, como rosuvastatina, y dar el resto de los componentes por separado. En el caso de intolerancia demostrada a atorvastatina, debe suspenderse la polipíldora y dar los componentes de la polipíldora por separado, cambiando a otra estatina o bien, dando otro medicamento hipolipemiente. Con respecto al ácido acetilsalicílico, en caso de efectos colaterales adversos serios por alergia y/o intolerancia digestiva, se debe suspender la polipíldora. Cabe destacar que la polipíldora no reemplaza las medidas de prevención de insistir en un estilo de vida saludable, ejercicio regular y suspender el hábito tabáquico⁵⁰.

Consideraciones específicas del uso de la polipíldora

Los pacientes que NO debieran recibir la polipíldora:

- Pacientes (en prevención secundaria) que no logran los objetivos de control establecidos en las guías clínicas (de presión arterial y colesterol LDL).
- Pacientes que presenten efectos secundarios adversos a uno de los tres componentes de la polipíldora y que, por lo tanto, requieran de la suspensión del mismo.
- Pacientes con alergia y/o intolerancia conocida previamente a alguno de los componentes de la polipíldora.

Existe un tipo de sujeto, que es el paciente con alto riesgo CV y/o con presencia demostrada de aterosclerosis subclínica (Tabla 3), que, si bien no clasifica estrictamente en el grupo de prevención secundaria, sí se pudiera plantear el uso preventivo de estatinas, IECA y/o ácido acetilsalicílico.

Tabla 3

Recomendaciones, no basadas en la evidencia, para uso de la polipíldora en sujetos con riesgo cardiovascular muy alto o alto con aterosclerosis subclínica (grosor íntima media carotídeo > percentil 75 población de Santiago y/o puntaje de calcio coronario > 0).

- Paciente con antecedente de no adherencia.
- Paciente con antecedente de polifarmacia, que esté medicado con las mismas drogas individuales.
- Pacientes adultos mayores de áreas rurales del país con problemas de adherencia por mal acceso a centros de salud.

En estos pacientes, el uso de la polipíldora debe ser determinado por el médico tratante y el paciente.

¿En qué momento debiera iniciarse la prescripción de la polipíldora?

Es importante recalcar que ninguna guía o recomendación de expertos reemplaza el juicio del médico tratante. Algunos expertos sugieren que en aquellos pacientes coronarios en que se conoce una historia previa de falta de adherencia a tratamiento, y/o en aquellos en que se prevé dificultades en el acceso al mismo, y/o en pacientes que recibirán muchos fármacos, la polipíldora podría ser una buena estrategia de terapia, sea al alta o en los primeros controles ambulatorios. Sin embargo, es importante, recalcar que el mejor momento

para determinar la dosis de estatina para obtener un LDL óptimo es en la 6ta a 8va semana posterior al evento coronario agudo (el colesterol baja en estrés).

Hora de ingesta de la polipíldora

Se recomienda tomarla una vez al día. La cápsula no debe abrirse, ya que el sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos.

VIII. CONCLUSIONES

En vista de la evidencia presentada, los resultados del estudio PURE en Chile y el subóptimo control de los FRCV en nuestro país, creemos que la polipíldora es una excelente estrategia de intervención en la población en prevención secundaria, específicamente la de sujetos post IAM.

Dado que el Estado, a través del plan AUGE, cubre los medicamentos en prevención secundaria, creemos importante incorporar la combinación fija, polipíldora, en el arsenal terapéutico post IAM. Esta estrategia podría mejorar la adherencia de los pacientes a la medicación, mejorar el alcance de objetivos de control de FRCV, y en un futuro, disminuir los eventos CV en pacientes coronarios. La implementación de esta política debiera ser por parte del Estado. Sólo así, las aseguradoras de salud privadas lo incorporarán también en sus planes de salud.

Referencias

1. PEREL P, BIANCO E, POULTER N, et al. Reducing Premature Cardiovascular Mortality By 2025: The World Heart Federation Roadmap. *Global Heart* 2015; 10: 97-8.
2. VARLETA P, AKEL C, ACEVEDO M, et al. [Assessment of adherence to antihypertensive therapy]. *Rev Med Chil* 2015; 143: 569-76.
3. NAZZAL C, LANAS F, GARMENDIA ML, et al. [Universal health coverage and accomplishment of secondary prevention goals among patients with acute myocardial infarction]. *Rev Med Chil* 2013; 141: 977-86.
4. OMS. Estadísticas de Enfermedades Cardiovasculares 2016.
5. YUSUF S, HAWKEN S, OUNPUU S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
6. LANAS F, POTTHOFF S, MERCADAL E, SANTIBANEZ C, LANAS A, STANDEN D. [Individual and population risk in acute myocardial infarction: the Chilean INTERHEART study]. *Rev Med Chil* 2008; 136: 555-60.
7. KUNSTMANN S, LIRA MT, GUARDA E, et al. Distribución por sexo de Factores de Riesgo Cardiovascular en Proyecto RICAR. *Rev Chilena de Cardiología* 2003; 22: 137.
8. SCHARGRODSKY H, HERNANDEZ-HERNANDEZ R, CHAMPAGNE BM, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med* 2008; 121: 58-65.
9. ENFOQUE DE RIESGO PARA LA PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES: MINSAL Chile, 2014.
10. BOSSERT TJ, LEISEWITZ T. Innovation and Change in the Chilean Health System. *N Engl J Med* 2016; 374: 1-5.
11. INE. Mortalidad en Chile 2003 y 2013. 2015.
12. NAZZAL C, ALONSO FT. Younger women have a higher risk of in-hospital mortality due to acute myocardial infarction in Chile. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2013; 66: 104-9.
13. WRITING COMMITTEE M, DROZDA JP, JR., FERGUSON TB, JR., et al. 2015 ACC/AHA Focused Update of Secondary Prevention Lipid Performance Measures: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016; 9: 68-95.
14. SMITH SC, JR., BENJAMIN EJ, BONOW RO, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011; 124: 2458-73.
15. AUTHORS/TASK FORCE M, PIEPOLI MF, HOES AW, 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: NP1-NP96.
16. YUSUF S, RANGARAJAN S, TEO K, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014; 371: 818-27.
17. AVEZUM A, OLIVEIRA GB, LANAS F, et al. Secondary CV Prevention in South America in a Community Setting: The PURE Study. *Glob Heart* 2016.
18. VRIJENS B, DE GEEST S, HUGHES DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691-705.
19. BENNER JS, GLYNN RJ, MOGUN H, NEUMANN PJ, WEINSTEIN MC, AVORN J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455-61.
20. HO PM, BRYSON CL, RUMSFELD JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-35.
21. NADERI SH, BESTWICK JP, WALD DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012; 125: 882-7 e1.
22. CLAXTON AJ, CRAMER J, PIERCE C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1296-310.

23. OSTERBERG L, BLASCHKE T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
24. CHOWDHURY R, KHAN H, HEYDON E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2940-8.
25. ROA L, MONREAL M, CARMONA JA, et al. [Treatment inertia in secondary prevention of cardiovascular disease. FRENA registry]. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 57-63.
26. PHILLIPS LS, BRANCH WT, COOK CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-34.
27. PHILLIPS LS, TWOMBLY JG. It's time to overcome clinical inertia. *Ann Intern Med* 2008; 148: 783-5.
28. GIUGLIANO D, ESPOSITO K. Clinical inertia as a clinical safeguard. *JAMA* 2011; 305: 1591-2.
29. GRIFFITH S. A review of the factors associated with patient compliance and the taking of prescribed medicines. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 114-6.
30. CASTELLANO JM, SANZ G, PENALVO JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2071-82.
31. BANGALORE S, KAMALAKKANNAN G, PARKAR S, MESSERLI FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713-9.
32. THOM S, POULTER N, FIELD J, 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: 918-29.
33. DEZII CM, KAWABATA H, Tran M. Effects of once-daily and twice-daily dosing on adherence with prescribed glipizide oral therapy for type 2 diabetes. *South Med J* 2002; 95: 68-71.
34. LEE JK, GRACE KA, TAYLOR AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2563-71.
35. KYNGAS H, DUFFY ME, KROLL T. Conceptual analysis of compliance. *J Clin Nurs* 2000; 9: 5-12.
36. SHERBOURNE CD, HAYS RD, ORDWAY L, DIMATTEO MR, KRAVITZ RL. Antecedents of adherence to medical recommendations: results from the Medical Outcomes Study. *J Behav Med* 1992; 15: 447-68.
37. AL MAHDY H, SEYMOUR DG. How much can elderly patients tell us about their medications? *Postgrad Med J* 1990; 66: 116-21.
38. WOOD DA, KOTSEVA K, CONNOLLY S, et al. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1999-2012.
39. EZE-NLIAM CM, THOMBS BD, LIMA BB, SMITH CG, ZIEGELSTEIN RC. The association of depression with adherence to antihypertensive medications: a systematic review. *Journal of hypertension* 2010; 28: 1785-95.
40. GARNER JB. Problems of nonadherence in cardiology and proposals to improve outcomes. *The American journal of cardiology* 2010; 105: 1495-501.
41. LEGIDO-QUIGLEY H, CAMACHO LOPEZ PA, BALABANOVA D, et al. Patients' knowledge, attitudes, behaviour and health care experiences on the prevention, detection, management and control of hypertension in Colombia: a qualitative study. *PloS one* 2015; 10: e0122112.
42. MCCLEERY E, CHRISTENSEN V, PETERSON K, HUMPHREY L, HELFAND M. VA Evidence-based Synthesis Program Reports Evidence Brief: The Quality of Care Provided by Advanced Practice Nurses. VA Evidence-based Synthesis Program Evidence Briefs. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2011.
43. PIETTE JD, WEINBERGER M, MCPHEE SJ, MAH CA, KRAEMER FB, Crapo LM. Do automated calls with nurse follow-up improve self-care and glycemic control among vulnerable patients with diabetes? *Am J Med* 2000; 108: 20-7.
44. ANDREJAK M, GENES N, VAUR L, PONCELET P, CLERSON P, CARRE A. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000; 13: 184-90.

45. KUMAR N, KHUNGER M, GUPTA A, GARG N. A content analysis of smartphone-based applications for hypertension management. *Journal of the American Society of Hypertension* : JASH 2015; 9: 130-6.
46. JING S, NALIBOFF A, KAUFMAN MB, CHOY M. Descriptive analysis of mail interventions with physicians and patients to improve adherence with antihypertensive and antidiabetic medications in a mixed-model managed care organization of commercial and Medicare members. *Journal of managed care pharmacy* : JMCP 2011; 17: 355-66.
47. VOLLMER WM, OWEN-SMITH AA, TOM JO, et al. Improving adherence to cardiovascular disease medications with information technology. *The American journal of managed care* 2014; 20: Sp502-10.
48. WALD NJ, LAW MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
49. CASTELLANO JM, BUENO H, FUSTER V. The cardiovascular polypill: clinical data and ongoing studies. *Int J Cardiol* 2015; 201: S8-14.
50. LONN E, BOSCH J, TEO KK, PAIS P, XAVIER D, YUSUF S. The polypill in the prevention of cardiovascular diseases: key concepts, current status, challenges, and future directions. *Circulation* 2010; 122: 2078-88.
51. CAREY KM, COMEE MR, DONOVAN JL, KANAAN AO. A polypill for all? Critical review of the polypill literature for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. *The Annals of pharmacotherapy* 2012; 46: 688-95.
52. FUSTER V, SANZ G. [Fixed-dose compounds and the secondary prevention of ischemic heart disease]. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64: 3-9.
53. ZEYMER U, JUNGER C, ZAHN R, 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. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 1563-70.
54. LAFEVER M, SPIERING W, VAN DER GRAAF Y, 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. *Am Heart J* 2013; 166: 282-9 e1.
55. WEBSTER R, PATEL A, SELAK V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol* 2016; 205: 147-56.
56. BANSILAL S, CASTELLANO JM, GARRIDO E, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 789-801.
57. 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: 547-50.
58. PIEPOLI MF, HOES AW, AGEWALL S, 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 Heart J* 2016; 37: 2315-81.
59. ROFFI M, PATRONO C, COLLET JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315.
60. BECERRA V, GRACIA A, DESAI K, 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: e007111.
61. BARRIOS V, KASKENS L, CASTELLANO JM, 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; 26: 30151-7.
62. KASKENS L, GRACIA A, RODRIGUEZ MENDOZA M, ESCOBAR JUÁREZ Y, MENDOZA MEDRANO G, SOTO MOLINA H. Economic Evaluation of ASA 100mg, Simvastatin 40mg and Ramipril 5-10mg (POLYPILL) for Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Mexico. *Value in Health*; 2016; 19: A652.
63. DE CATES AN, FARR MR, WRIGHT N, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD009868.