



# Nuevo enfoque terapéutico para la prevención secundaria del riesgo cardiovascular

Documento de consenso del uso clínico  
de la *Polypill*

Índice  
general

Índice de  
recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

ISBN: 978-84-608-9412-4

Editor: GOC Networking

Diseño y producción: GOC Networking

<b>1</b>	<b>PREÁMBULO</b>	5
<b>2</b>	<b>INTRODUCCIÓN</b>	7
	2.1 Objetivos	7
	2.2 Ámbito de las recomendaciones	7
	2.3 Avaluos científicos	7
	2.4 Grupo de expertos	8
	2.5 Promotor y patrocinador	9
	2.6 Asesor metodológico y secretaría técnica	9
	2.7 Abreviaturas	9
<b>3</b>	<b>CONTENIDO</b>	11
	3.1 Introducción	11
	3.2 Impacto de la falta de adherencia en la salud cardiovascular	13
	3.3 Adherencia terapéutica en prevención secundaria y en pacientes de alto o muy alto riesgo con enfermedad cardiovascular subclínica	14
	3.4 Beneficios esperados en pacientes tributarios de la Polypill, en términos de eficacia, adherencia terapéutica, morbimortalidad y economía de la salud	23
	3.5 Identificación de situaciones clínicas en prevención cardiovascular secundaria tributarias de la administración de la Polypill	25
	3.6 Otras situaciones clínicas que pueden beneficiarse de la Polypill	28
	3.7 Limitaciones, precauciones y contraindicaciones	32
<b>4</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	37
<b>5</b>	<b>ANEXO I. METODOLOGÍA DEL PROCESO DE CONSENSO</b>	43
	5.1 Método de consenso	43
	5.2 Definición del porcentaje de acuerdo	43
	5.3 Contribución de los equipos	43
	5.4 Fases del proceso de consenso	44
<b>6</b>	<b>ANEXO II. SISTEMA PARA LA CLASIFICACIÓN DE LAS EVIDENCIAS Y GRADUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES</b>	49

# Índice de recomendaciones y conclusiones

- Adherencia terapéutica
  - » **Factores determinantes de la falta de adherencia terapéutica**
  - » **Acciones para medir la adherencia terapéutica**
  - » **Acciones para optimizar la adherencia terapéutica**
- **Beneficio del uso de terapias en combinación a dosis fija**
- Perfiles de pacientes y uso de la Polypill
  - » Beneficios esperados de la Polypill en pacientes **no adherentes, o poco adherentes**, y en pacientes **adherentes** en prevención cardiovascular secundaria
  - » **Criterios clínicos que podrían determinar la indicación preferente de la Polypill**
  - » **Situaciones clínicas en las que no indicar la administración de la Polypill**
  - » **Beneficios de la Polypill en pacientes de alto o muy alto RCV con enfermedad cardiovascular subclínica**
- 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**
  - » **Horario para la administración de la Polypill**
- **Hábitos y conductas en el estilo de vida en pacientes tratados con la Polypill**

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

# 1 PREÁMBULO

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

Los documentos de consenso en medicina constituyen, con las guías de práctica clínica, importantes elementos para orientar la incorporación a la práctica clínica de diferentes estrategias para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Por otro lado, deberían ayudar a los reguladores sanitarios en su misión de decidir las incorporaciones y, en su caso, la financiación de las innovaciones sanitarias en equipamiento, dispositivos y fármacos.

El desarrollo y 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, incremento de calidad de vida y supervivencia de los pacientes. En el campo de las enfermedades cardiovasculares y de la diabetes disponemos de combinaciones fijas de fármacos para el tratamiento de la hipertensión arterial, el control metabólico de la diabetes y de forma más reciente “polipíldoras” que incluyen más de dos componentes. Este tipo de “polipíldoras” podrían considerarse “estrategias terapéuticas” en el tratamiento y la prevención cardiovascular, ya que la eficacia clínica y pronóstica de sus componentes está bien demostrada. Con este tipo de estrategias, que sin duda van a seguir desarrollándose para diferentes formas clínicas de la enfermedad cardiovascular y diabetes, se pretende, como ya hemos comentado, mejorar el cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes y, por otro lado, favorecer que los profesionales sanitarios puedan cumplir de forma más fácil las recomendaciones de las guías de práctica clínica (cumplimiento por el médico).

El Documento de Consenso que presentamos representa un esfuerzo de diversos profesionales sanitarios del área cardiovascular para definir el marco de desarrollo y utilización clínica de 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 Ferrer. Está compuesta por la combinación a dosis fijas, aunque en diferentes presentaciones, de 100 mg de aspirina, 20 mg de atorvastatina y 2,5, 5 o 10 mg de ramipril, fármacos de reconocido beneficio en la prevención de las enfermedades cardiovasculares y, en particular, en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica.

Consideramos que este Documento de Consenso puede ser de ayuda para profesionales responsables del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con patologías cardiovasculares, plantea posibilidades de uso más allá de la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica y podría ayudar a los reguladores sanitarios de los diferentes países en los que se plantee su comercialización para la toma de decisiones sobre la modalidad de incorporación en los diferentes sistemas de salud.

Cuenta con el aval científico de las Sociedades Española de Cardiología (SEC), Medicina Interna (SEMI), Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC), de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).

Ferrer ha financiado la logística necesaria para la elaboración del documento, pero en ningún caso ha participado en los debates o decisiones.

Esperamos que lo encontréis de utilidad

**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

### 2.1 Objetivos

- 1 Elaborar un documento de consenso con un conjunto de recomendaciones que permitan:
  - a. Evidenciar el impacto de la falta de adherencia terapéutica en pacientes de alto y muy alto riesgo sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular.
  - b. Demostrar que las medidas encaminadas a optimizar las pautas terapéuticas se acompañan de una mejor adherencia (y si se puede de una menor tasa de eventos cardiovasculares).
- 2 Transmitir las ventajas del uso de la *Polypill* y establecer el perfil del paciente candidato a recibirla.

### 2.2 Ámbito de las recomendaciones

- **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, como: cardiólogos, médicos internistas y médicos de Atención Primaria.

### 2.3 Avals 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 (SEMGM)**  
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  
*Presidente anterior de la SEC.*

**Comité Científico** Dr. José María Mostaza  
*Coordinador del grupo de riesgo vascular de la SEMI.*

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

Dr. Benjamín Abarca  
*Presidente anterior de la SEMG.*

Dr. José Luis Llisterri  
*Presidente de la SEMERGEN.*

### Grupo elaborador de las recomendaciones

Dr. Gonzalo Barón-Esquivias  
*Presidente anterior de la Sección de Cardiología Clínica de la SEC.*

Dr. Enrique Galve  
*Presidente anterior de la Sección de Riesgo Vascular. SEC.*

Dra. Rosa María Lidón  
*Presidenta de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Cuidados Agudos Cardiovasculares. 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.*

Dr. Pedro Luis Sánchez  
*Miembro de la SEC.*

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

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

Dr. Vicente Pallarés  
*Miembro del Grupo de Trabajo de Hipertensión. SEMERGEN.*

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

Dra. Isabel Egocheaga  
*Miembro del Grupo de trabajo en Hipertensión y Riesgo vascular. SEMG.*

Índice  
general

Índice de  
recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

## 2.5 Promotor y patrocinador

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

## 2.6 Asesor metodológico y secretaría técnica

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

## 2.7 Abreviaturas

<b>AAS</b>	Ácido acetilsalicílico
<b>A (n)</b>	Grado de acuerdo siendo "n" el número de expertos votantes
<b>ARAII</b>	Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II
<b>C</b>	Coordinador
<b>CC</b>	Comité Científico
<b>CV</b>	Cardiovascular
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>EAP</b>	Enfermedad Arterial Periférica
<b>ECV</b>	Enfermedad Cardiovascular
<b>GER</b>	Grupo Elaborador de las Recomendaciones
<b>GIM</b>	Grosor Íntima-Media
<b>GR</b>	Grado de Recomendación
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>HVI</b>	Hipertrofia Ventricular Izquierda
<b>IC</b>	Insuficiencia Cardíaca
<b>IECA</b>	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
<b>ITB</b>	Índice Tobillo-Brazo
<b>MEMS</b>	Medication Event Monitoring System (MEMS)/ Monitores electrónicos acoplados al envase de los medicamentos (MENS)
<b>NE</b>	Nivel de Evidencia
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PA</b>	Presión Arterial
<b>PAS</b>	Presión Arterial Sistólica
<b>RCV</b>	Riesgo Cardiovascular
<b>SRAA</b>	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

Índice  
general

Índice de  
recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

## 3 CONTENIDO

### 3.1 Introducción

La **enfermedad cardiovascular (ECV)**, que engloba las enfermedades del corazón y del sistema circulatorio, cuyo principal sustrato es la ateromatosis, es un trastorno crónico que se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de la vida y suele estar avanzada cuando aparecen los primeros síntomas<sup>1</sup>. La ECV a menudo debuta con un episodio agudo debido a una complicación aterotrombótica: síndromes coronarios agudos (incluyendo la muerte súbita en un 15-20 % de los casos) e ictus, como principales manifestaciones<sup>2</sup>. El hecho de que la presentación clínica inicial (o sucesivas) pueda ser letal o altamente discapacitante, enfatiza la necesidad de la prevención primaria y secundaria.

A pesar de que la mortalidad cardiovascular (CV) ha disminuido considerablemente en las últimas décadas en muchos países europeos, la ECV causa cada año 4 millones de muertes en Europa y más de 1,9 millones de muertes en la Unión Europea, constituyendo así la principal causa de muerte prematura. El 40 % de todas las muertes en la UE son por ECV<sup>2</sup>, mientras que en España, representan el 30,3 % de todas las defunciones, situándose como la primera causa de muerte<sup>3</sup>.

La ECV causa un elevado número de casos de discapacidad y continuará siendo la causa orgánica más importante de pérdida de productividad<sup>1</sup>. 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 la hospitalización responsable de aproximadamente el 50% del gasto sanitario<sup>4</sup>.

La ECV está fuertemente relacionada con el estilo de vida, especialmente con el consumo de tabaco, los hábitos alimentarios poco saludables, la inactividad física y el estrés psicosocial<sup>5</sup>. La cronicidad propia de estos pacientes es un factor determinante en la toma de decisiones respecto a su seguimiento y tratamiento. Las elevadas tasas de reingreso y morbimortalidad a corto plazo tras el alta hospitalaria en los pacientes atendidos por eventos cardiovasculares, expresan la necesidad de incidir en la ayuda y el seguimiento de estos pacientes tras el alta. La prevención de la ECV es fundamental para evitar el desarrollo de esta patología, y se define como una serie de acciones coordinadas, poblacionales e individuales, dirigidas a erradicar, eliminar o minimizar el impacto de las ECV y la discapacidad asociada a ellas<sup>1</sup>. La prevención se suele definir típicamente como **prevención primaria y prevención secundaria**, aunque en la ECV la distinción entre estas dos categorías es arbitraria, debido a la naturaleza subyacente y progresiva del proceso aterosclerótico<sup>1</sup>.

Para interpretar la dinámica de la epidemia CV, es importante diferenciar entre el efecto de una disminución de la mortalidad y los cambios relacionados con la prevención de los eventos clínicos. Está demostrado que la prevención de la ECV mediante diversas estrategias preventivas del estilo de vida y farmacológicas funciona. Concretamente, más del 50 % de la reducción de la mortalidad CV se relaciona con la modificación de los factores de riesgo, y el 40 % con la mejora de los tratamientos<sup>1</sup>. A pesar de ello, en los países industrializados la aplicación de estas medidas preventivas es muy inferior a la deseada. Uno de los aspectos a mejorar es la falta de cumplimiento terapéutico de los pacientes, que limita el potencial beneficio que podría conseguirse mediante la prevención.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la **adherencia a un tratamiento** a largo plazo como el grado de cumplimiento del tratamiento farmacológico, el seguimiento de una dieta y/o la adopción de cambios del estilo de vida que corresponde con las recomendaciones acordadas con el médico u otros profesionales de la salud<sup>6</sup>. Así, la adherencia implica tanto la toma adecuada de la medicación (de acuerdo con la dosificación y el programa prescrito) como modificaciones en los estilos de vida a lo largo del tiempo; y, a diferencia del cumplimiento, implica la participación activa del paciente<sup>6-8</sup>. La adherencia terapéutica es un proceso del comportamiento complejo que se ha definido como: “una participación activa, voluntaria y colaboradora del paciente en un curso sobre comportamiento que produce un resultado terapéutico”<sup>9</sup>.

Se estima que la proporción de pacientes con buena adherencia en prevención secundaria de la ECV es, en general, baja y que además disminuye progresivamente en el tiempo<sup>10-12</sup>. En promedio, después de los seis meses de haber iniciado un tratamiento efectivo, más del 50 % de los pacientes deciden abandonar el tratamiento y las modificaciones en el estilo de vida<sup>13</sup>. La falta de adherencia terapéutica y, por tanto, la falta de consecución de objetivos terapéuticos, tienen un alto impacto en la salud del paciente y conllevan un elevado coste económico, debido al incremento de las tasas de hospitalización y la mayor incidencia de muerte<sup>14</sup>. Existen muchas razones que llevan a la falta de adherencia a la terapia farmacológica<sup>13, 15-18</sup>; relacionadas con la situación personal del propio paciente, con la cronicidad y el carácter asintomático de la propia enfermedad, con la falta de comunicación médico-paciente, con la falta de accesibilidad a los servicios, etc.

Actualmente es conocida la asociación directa entre la adherencia al tratamiento farmacológico prescrito y el grado de control de las enfermedades crónicas y la incidencia de eventos CV, que conllevan una mayor o menor morbimortalidad CV<sup>19, 20</sup>. La falta de adherencia terapéutica constituye un problema de gran magnitud a nivel mundial, tanto en países industrializados como en los países en desarrollo<sup>21</sup> y constituye uno de los obstáculos para mejorar la salud, la calidad de vida de los pacientes y reducir el coste sociosanitario<sup>22</sup>. El apoyo en lugar de culpar al paciente, la simplificación del tratamiento, una mejor comunicación entre médico y paciente y un enfoque multidisciplinar teniendo en cuenta las preferencias del paciente, podrían aportar soluciones a medida de cada caso individual.

La prevención de la ECV mediante el uso de **terapias en combinación fija** ha ganado cada vez más impulso como estrategia para contener la progresión de la enfermedad. La incorporación de los medicamentos claves y necesarios para reducir el riesgo cardiovascular (RCV) en una sola cápsula o comprimido con una sola toma al día puede mejorar la adherencia al tratamiento<sup>23</sup>. Los resultados de ensayos clínicos han apoyado la viabilidad de estas terapias en la prevención y la gestión de la ECV, aunque con algunas advertencias, esencialmente relacionadas con la falta de evidencia sobre el efecto de estas para reducir eficazmente los eventos cardiovasculares. En la actualidad existen diversos ensayos clínicos en curso que proporcionarán las pruebas definitivas sobre la eficacia de estas combinaciones<sup>14</sup>.

La **Polypill para la prevención CV secundaria** es la primera terapia combinada en dosis fija aprobada en Europa indicada para la prevención secundaria de accidentes CV, como tratamiento de sustitución en pacientes adultos controlados de forma adecuada con los monocomponentes administrados concomitantemente en dosis terapéuticas equivalentes. Es una cápsula que incluye tres principios activos: 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), 20 mg de atorvastatina y 2,5, 5 o 10 mg de ramipril<sup>24</sup> y, en España, su precio es igual al total de los genéricos de sus tres componentes.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

El propósito de este documento de consenso es definir y recomendar, a través de la evidencia disponible en la literatura y la opinión clínica de expertos, el impacto de la adherencia al tratamiento de prevención CV secundaria y el efecto del uso de una *Polypill* en la adherencia terapéutica de estos pacientes; sin olvidar que el empleo de una terapia de combinación fija no debe hacer olvidar la necesidad de mantener un estilo de vida adecuado.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

## 3.2 Impacto de la falta de adherencia en la salud cardiovascular

Pregunta. 1

**¿Qué consecuencias comporta para pacientes, profesionales sanitarios y para el sistema sanitario la falta de adherencia terapéutica en 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 guías de práctica clínica y la ausencia de programas educativos dirigidos a profesionales y a pacientes<sup>7</sup>, explicarían, entre otras causas, la falta de adherencia al tratamiento y la perpetuidad de la ECV como principal causa de morbimortalidad mundial, enmarcada en un escenario con elevado coste económico. **El aumento de la tasa de eventos CV mayores<sup>25-27</sup>, el aumento en la carga asistencial y el incremento de los costes sanitarios<sup>28</sup> son las consecuencias de esta falta de adherencia terapéutica (NE: 2+).**

### **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<sup>25-27</sup>, así como una mayor tasa de ingresos y reingresos hospitalarios<sup>27,29</sup>. Por tanto, se ha demostrado que **la falta de adherencia terapéutica conlleva un aumento en la tasa de eventos CV mayores, tanto en prevención CV primaria (NE: 2+) como en prevención CV secundaria (NE: 1-), que suponen peor calidad de vida para los pacientes<sup>25-27,29</sup>.**

Por otro lado, dentro del continuo del RCV, la ECV lleva consigo factores de riesgo, condiciones clínicas relacionadas o comorbilidades<sup>29,30</sup>, 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. Asimismo, existen evidencias que indican que los pacientes no adherentes al tratamiento acuden menos a la consulta médica<sup>30,31</sup>, lo que implicaría la pérdida de posibilidades de realizar un diagnóstico precoz (y oportunista) de otras enfermedades relacionadas o no con el RCV.

### **Consecuencias de la falta de adherencia terapéutica para el profesional sanitario:**

La frecuencia de las visitas médicas está directamente relacionada con la adherencia terapéutica, siendo esta mayor en aquellos pacientes con mayor proporción de visitas médicas con prescripción<sup>30</sup>. La falta de confianza del paciente a la hora de iniciar un nuevo tratamiento puede derivar en la reducción del número de visitas al médico<sup>7,32</sup>, 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<sup>31</sup>. A pesar de ello, **la falta de adherencia al tratamiento incrementa la carga asistencial, debido a la mayor complejidad de las complicaciones e ingresos hospitalarios<sup>14</sup> (NE: 1++)**.

#### **Consecuencias de la falta de adherencia terapéutica para el sistema sanitario:**

La falta de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes conlleva un coste sanitario elevado derivado fundamentalmente de la hospitalización (que supone aproximadamente el 50 % del coste) y, en segundo lugar, del gasto farmacéutico<sup>4, 7, 29</sup>. Por tanto, la falta de adherencia al tratamiento farmacológico es una causa importante de la ineficiencia del Sistema Sanitario<sup>4, 7</sup> debido al aumento de los costes directos como consecuencia de la ECV (costes de ingresos, visitas a urgencias, atención hospitalaria ambulatoria, etc.) y al aumento de los costes indirectos (mortalidad y morbilidad prematura).

Es importante destacar la necesidad de estudios que evalúen el coste-efectividad no solo del tratamiento, sino de las intervenciones farmacológicas, lo que se ha denominado como “dimensión del efecto del tratamiento”<sup>27</sup>. Los estudios disponibles no reflejan realmente la magnitud del problema porque evalúan el coste-efectividad de un determinado tratamiento, sin tener en cuenta el cumplimiento, o porque fallan en investigar la dimensión del efecto, particularmente por el desconocimiento entre cumplimiento y efectividad del tratamiento<sup>27</sup>. 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 para el sistema<sup>4, 7, 29</sup> (NE: 2++)**.

### **3.3 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<sup>11</sup>. **La falta de tiempo y recursos dedicados a la educación sanitaria del paciente, la dificultad de acceso a programas de rehabilitación cardiaca, la concienciación del médico y la autoconcienciación de la enfermedad y del cuidado 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 1).

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

**Tabla 1. Factores relacionados con la falta de adherencia terapéutica**

Ref.	Factores relacionados con la falta de adherencia terapéutica	NE
33	Los esquemas de tratamiento complejos.	1+
27	Los tratamientos crónicos de enfermedades o factores de riesgo asintomáticos/poco sintomáticos, como la ECV establecida.	1-
7	La falta de comunicación médico-enfermo, la falta de comprensión de las preocupaciones del paciente en relación con el tratamiento farmacológico.	2++
26, 33, 34	El copago y la medicación de alto coste.	2+
21	Las rentas bajas de los países. De acuerdo con los resultados del estudio PURE ( <i>Prospective Urban Rural Epidemiological study</i> ), 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+
35	Menor frecuentación o menor especialización del centro médico. Pacientes con escasas visitas al médico o que son atendidos en centros menos especializados son menos adherentes o están infratratados.	2+

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

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)<sup>18</sup>. 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 2):

- El estudio FOCUS<sup>15</sup> concluye que la baja adherencia a un tratamiento farmacológico complejo de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio está asociada a una edad joven y a la depresión. (NE: 1++)
- Diferentes estudios<sup>11, 35-37</sup> 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<sup>11, 35, 36</sup>, los pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo 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<sup>38</sup>. (NE: 2-)

**Tabla 2. Predictores de adherencia y no adherencia destacados<sup>21, 35, 36</sup> (NE: 2+)**

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

**Tabla 3. Recomendaciones sobre factores determinantes de la falta de adherencia terapéutica**

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
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.  <i>Ref. fuente Basada en<sup>7,39</sup></i>	100% (13)	2++/B

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

## ¿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<sup>22, 25</sup>. 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<sup>18</sup>. La mayoría de los estudios realizados para evaluar las estrategias dirigidas a mejorar las medidas de adhesión sobreestiman el grado de adherencia<sup>40, 41</sup>. 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 por presentar una baja sensibilidad y una moderada especificidad.

### Métodos directos:

Los métodos directos para la evaluación de la adherencia terapéutica farmacológica (tales como determinación de niveles del fármaco en sangre o en orina, 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<sup>42, 43</sup>. (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<sup>44, 45</sup>. (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 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)<sup>42, 46</sup>. Para algunos autores es considerado como un método de referencia<sup>47</sup>. Se puede utilizar para confirmar la sospecha de incumplimiento, pero presenta la limitación de que el paciente, al sentirse observado, mejora su adherencia. Actualmente están disponibles dispositivos específicos para el recuento de los comprimidos (Monitores electrónicos de control de la medicación (MEMS)), que son envases que registran cada apertura y posteriormente son analizados informáticamente. (NE: 2+)

Otro método indirecto que ha sido ampliamente recomendado lo constituye 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<sup>48</sup>, el test de Moriski-Green-Levine<sup>49</sup> y el test de Prochaska-Di-clemente<sup>50</sup>. Si bien se han desarrollado otros tests a nivel nacional (tales como los tests de Herrera Carranza<sup>51</sup> y de Batalla<sup>52</sup>), diferentes estudios de validación de 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<sup>53</sup>. Estos resultados son consistentes con otros estudios de ámbito internacional<sup>40, 41</sup>. (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, surgiendo 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. Estos métodos permiten explorar la dosificación desde el inicio de la prescripción y confirmar la persistencia en la adherencia a lo largo del tiempo. Permiten con ello 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 fracasos intermitentes en la eficacia del tratamiento<sup>54</sup>. (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<sup>54, 55</sup>. (NE: 4)

**Tabla 4. Recomendaciones sobre acciones para medir la adherencia terapéutica**

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
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</i>	87% (15)	✓
3	Los métodos indirectos son los métodos más aplicables en la práctica clínica habitual, teniendo presente que sobreestiman la adherencia. <i>Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos</i>	100% (15)	✓
4	La opinión o percepción del profesional sanitario no tiene suficiente validez como método de medición de la adherencia <sup>ii</sup> . <i>Ref. fuente Basada en <sup>44, 45</sup></i>	80% (15)	2+ / D

<sup>i</sup>Algunos expertos opinaron que en determinados casos los métodos directos sí pueden ser útiles y aportar información relevante.

<sup>ii</sup>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.

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
5	Los métodos de medición basados en la entrevista clínica son los más útiles en la práctica habitual, aunque ofrecen la limitación de escasa concordancia con otros métodos más válidos (como el recuento de comprimidos). <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>40,41,47-50,53</sup>	87% (15)	1+/A
6	El control de las recetas dispensadas en farmacia, a través de los módulos de receta electrónica de la historia clínica, aporta aceptable validez y aplicabilidad clínica. <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>54</sup>	100% (15)	4/D
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. <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>54,55</sup>	100% (13)	4/D
8	La medición de la adherencia farmacológica se iniciará mediante el método de 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. <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>40,41,47,53</sup>	100% (15)	1+/B
9	Ante un fracaso terapéutico se tiene que sospechar de una mala adherencia terapéutica <sup>iii</sup> . <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>54</sup>	87% (15)	4/D

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 a placebo, demostrado incluso en variables clínicas<sup>9</sup>, 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 <sup>54</sup>.

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 <sup>7, 13</sup>, estos meses constituyen un período crítico y decisivo para actuar sobre el problema.

<sup>iii</sup>Algunos expertos matizaron que la sospecha debe verificarse para descartar que sea una mala evolución de la enfermedad o mala selección del tratamiento.

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

- **Intervenciones informativas/educativas:** La transmisión 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 mayores tasas de baja adherencia, mientras que las personas que cuentan con apoyo familiar tienen una mayor tasa de buena adherencia. Las intervenciones incluidas en este grupo tienen como objetivo la mejora en 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 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, auto-control y refuerzo conductual pueden conducir a la mejora de la adherencia terapéutica.
- **Simplificación del tratamiento:** Se presume que toda estrategia encaminada a simplificar el tratamiento 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 estas estrategias clásicas 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 de teléfono o videoteléfono, “pastillero con alarma” que avisa del momento de la toma de la medicación<sup>iv</sup>, 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<sup>54, 56</sup>. Numerosas intervenciones para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas CV han mostrado ser eficaces, tales como la **reducción del copago, recordatorios automáticos, farmacias de pedidos por correo, asesoramiento de un profesional de la salud y terapia de combinación de dosis fija**<sup>26</sup>. (NE: 1+)

Una revisión de la literatura identificó 36 estudios de intervenciones para mejorar la adherencia a fármacos cardiovasculares en pacientes con HTA, dislipemia, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad coronaria en el entorno de la comunidad. Estos estudios estaban basados en proporcionar información-educación (7 estudios); en programas de comportamiento (15 estudios); en intervención social (1 estudio), y en intervenciones combinadas (13 estudios). De ellos, 17 mostraron una mejora significativa en la adherencia y/o persistencia: (1 de información-educación, 10 de comportamiento y 6 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<sup>57</sup>. (NE: 1+)

Una revisión sistemática evaluó 83 intervenciones en 70 ensayos clínicos aleatorios; 36 de las intervenciones mostraron una cierta mejora en la adherencia y sólo 25 mejoraron al menos un resultado clínico<sup>40</sup>. (NE: 1+).

<sup>iv</sup> Premio IDEA. SEH.LELHA 2015

La mayoría de las intervenciones fueron complejas, combinando intervenciones en las siguientes áreas: atención más conveniente, información, recordatorios, seguimiento telefónico, automonitorización, refuerzo, asesoramiento, terapia familiar y terapia psicológica. La mayoría de estos estudios utilizaron medidas imprecisas para la valoración de la adherencia, tales como las autoencuestas del paciente, que, como sabemos, sobreestiman el grado de adherencia<sup>40, 41</sup>. (NE: 1+)

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 cardiovasculares. 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<sup>56, 58, 59</sup>. (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<sup>9, 60</sup>. 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<sup>61</sup>. (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<sup>7</sup>. Además, los pacientes incluidos en estudios con intervención de una terapia de combinación fija muestran una percepción favorable hacia esta<sup>62</sup>. (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<sup>63</sup>. (NE: 1+)

**Tabla 5. Recomendaciones sobre acciones para optimizar la adherencia terapéutica**

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
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. <i>Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos</i>	86% (14)	✓
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. <i>Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos</i>	100% (14)	✓

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
12	Se debe obtener una buena relación profesional <sup>v</sup> -paciente y establecer una comunicación efectiva, ya que son elementos claves para facilitar la comprensión por parte del paciente de su enfermedad y tratamiento. <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>7</sup>	100% (14)	2++/B
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. <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>6,57</sup>	100% (14)	1+/B
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 <sup>vi</sup> . <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>64-70</sup>	100% (14)	1+/A <sup>vii</sup>
15	La adherencia terapéutica se tiene que evaluar periódicamente de forma no culpabilizadora. <i>Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos</i>	100% (14)	✓
16	Toda intervención farmacológica ha de contemplar estrategias de refuerzo de la adherencia en el transcurso del tiempo. <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>54,56</sup>	100% (14)	4/D
17	Deberían desarrollarse fármacos eficaces y asequibles económicamente que garanticen la adherencia al régimen terapéutico en la prevención CV secundaria. <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>21</sup>	93% (15)	2+/C
18	Sería conveniente realizar recomendaciones específicas especialmente dirigidas a poblaciones menos adherentes como: ancianos, pacientes con enfermedad multi-vascular, con enfermedad cerebrovascular, con mayores comorbilidades, etc. <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>35</sup>	93% (15)	2+/C

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 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 y en la tabla 6 se recoge un resumen de los principales estudios:

<sup>v</sup> Incluye a médicos, personal de enfermería y farmacéuticos comunitarios.

<sup>vi</sup> 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.

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

**Tabla 6. Resultados de la adherencia terapéutica en terapias combinadas a dosis fijas**

Ref.	Diseño del estudio	Resultados / Conclusiones	NE
23	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metaanálisis de 68 estudios, cuatro de pacientes con HTA.</li> <li>Comparación de la terapia en combinación fija frente a la pauta farmacológica convencional.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Las terapias en combinación fija <b>disminuyeron el 26 % el riesgo de incumplimiento</b> en comparación con la pauta convencional ([RR combinado] 0,74; 95 % intervalo de confianza [IC]: 0,69 - 0,80, p &lt; 0,0001).</li> <li>Las terapias en combinación fija para la HTA <b>disminuyeron el riesgo de incumplimiento de la medicación en un 24 %</b> en comparación con la pauta convencional ([RR combinado] 0,76; IC del 95%, 0,71-0,81; p &lt; 0,0001).</li> </ul>	1+
64	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensayo clínico aleatorizado UMPIRE.</li> <li>1.002 pacientes de alto riesgo de ECV.</li> <li>Comparación de la terapia en combinación fija: AAS, simvastatina, lisinopril y un fármaco para la hipertensión (atenolol o hidroclorotiazida) vs. la atención clínica habitual.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En los pacientes con terapia de combinación fija, la adherencia mejoró con respecto a la atención clínica habitual (<b>86% vs 65 %</b> ; [RR] de ser adherente, 1,33 ; IC del 95 % , 1,26-1,41; p &lt; 0,001).</li> <li>En el subgrupo de pacientes con menor adhesión al inicio del estudio, (n=727), la adherencia al final del estudio fue del <b>77 % frente a 23 %</b> ([RR] , 3,35 ; IC del 95 % , 2,74-4,09 ; p &lt; 0,001 para la interacción).</li> </ul>	1+
15	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensayo clínico FOCUS con 695 pacientes aleatorizados.</li> <li>Comparación de una terapia en combinación fija (AAS, simvastatina y ramipril) en comparación con los tres fármacos administrados por separado.</li> <li>Adherencia al tratamiento medido con Morisky Green y recuento de comprimidos a los nueve meses de seguimiento.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Los pacientes con tratamiento en combinación fija mostraron una mejor adherencia en comparación con el grupo que recibió los medicamentos por separado: <b>50,8 % de pacientes adherentes frente a 41 %</b> (p = 0,019; por intención de tratar población) y el 65,7 % frente al 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 sólo por Morisky Green (68% vs. 59% de pacientes adherentes, p = 0,049).</li> </ul>	1++
71	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ensayo clínico aleatorizado IMPACT.</li> <li>513 pacientes con alto riesgo de ECV.</li> <li>Comparación de terapia en combinación fija (AAS, simvastatina, lisinopril y atenolol o hidroclorotiazida) con pauta farmacológica convencional.</li> <li>Adherencia a los 12 meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La adhesión a los cuatro fármacos recomendados fue mayor entre la combinación de dosis fija que en los pacientes con pauta farmacológica convencional (<b>81 % vs 46 %</b> ; riesgo relativo 1,75, 95 % intervalo de confianza 1,52 a 2,03; p &lt; 0,001).</li> </ul>	1++

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

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 en el número de fármacos contribuyen a la adherencia terapéutica, como se demuestra en dos metaanálisis realizados por Coleman CI y colaboradores<sup>72-74</sup>. 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 (OMS y Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group).

En suma:

- **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 7. Recomendaciones sobre el uso de terapias en combinación a dosis fija**

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
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 en la adherencia al tratamiento de los pacientes.  <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>15,23,64,71-74</sup>	100% (15)	4/D
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.  <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>7,15</sup>	100% (13)	1++/A

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

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

### 3.4 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 <sup>75</sup>. Sin embargo, el estudio del 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, aunque ninguno de ellos se ha realizado con los tres componentes de la *Polypill*. 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 <sup>14</sup>:

- **Estudios en prevención primaria:** TIPS-1, PILL, PolyIran (Prevention of Cardiovascular Disease in Middle-aged and Elderly Iranians Using a Single *Polypill*).
- **Estudios en prevención secundaria:** TIPS-2, TIPS-3, UMPIRE, HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3), IMPACT (Improving Adherence Using Combination Therapy), y estudio FOCUS.

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 tomaban estas terapias<sup>65-68</sup>. (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<sup>64</sup>. 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<sup>76</sup>. 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.<sup>65</sup> (NE: 1++)

A pesar de que no se han publicado estudios acerca del coste-efectividad o los costes asociados con la *Polypill* en España, recientemente se ha publicado una **modelización sobre coste-efectividad** en el Reino Unido, basándose en que por cada incremento de adherencia del 10 % disminuyen los episodios cardiovasculares 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<sup>77</sup>.

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<sup>15</sup>.

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**<sup>14</sup>(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**<sup>14</sup>(NE: 1++).

Pregunta. 7

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

Actualmente, no se ha realizado ninguna recomendación específica en las guías de práctica clínica sobre el uso de *Polypill* en pacientes adherentes en prevención CV secundaria. Las guías de práctica clínica 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; sin embargo, en ninguna guía se han realizado recomen-

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

daciones específicas en el sentido de favorecer una terapia en combinación fija sobre el régimen terapéutico habitual. Los grandes estudios en marcha aportarán información pronóstica sobre los beneficios de la *Polypill* en comparación con el tratamiento habitual, aunque, tal y como hemos visto anteriormente, en la actualidad se conocen algunos de los efectos sobre marcadores subrogados (niveles de PA, niveles de colesterol) para otras terapias de combinación fija, que podrían variar las recomendaciones establecidas por las 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, sobretudo 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.**

### 3.5 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 (EAP) 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.**

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

## ¿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 se debe valorar esta terapia de combinación si se prevén dificultades en la adherencia del paciente, en la accesibilidad al tratamiento o en el seguimiento.

**Tabla 8. Recomendaciones sobre el momento de la prescripción de la *Polypill***

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
21	A pesar de que la <i>Polypill</i> no incorpora dosis altas de estatinas y estas se recomiendan genéricamente tras un evento agudo, el inicio de la <i>Polypill</i> puede valorarse al ingreso por un evento CV agudo si se prevén dificultades en la adherencia del paciente, en la accesibilidad al tratamiento o en el seguimiento. Si la prescripción se realiza estando el paciente ingresado o se realiza al alta, dependerá de cada hospital y de las posibilidades en cada uno de ellos <sup>viii</sup> .  <i>Ref. fuente</i> Basada en la opinión del panel de expertos	92% (13)	✓
22	Un momento clave para valorar la prescripción de la <i>Polypill</i> es cuando se detecte baja adherencia al tratamiento por cualquier razón, durante el seguimiento de un paciente ya alejado del evento CV agudo.  <i>Ref. fuente</i> Basada en la opinión del panel de expertos	100% (15)	✓
23	Otro momento para valorar la prescripción de la <i>Polypill</i> es cuando el paciente esté polimedicado o reivindique una reducción/simplificación de sus múltiples tratamientos, independientemente de que sea o no un paciente adherente.  <i>Ref. fuente</i> Basada en la opinión del panel de expertos	100% (15)	✓

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

## Ante un paciente en prevención cardiovascular secundaria, ¿en qué circunstancias debe modificarse el tratamiento individual que lleve (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 prevención CV secundaria de pacientes con enfermedad coronaria conocida están perfectamente definidos en las Guías de Práctica Clínica 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 (5mmol/L) y LDL-colesterol < 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<sup>78-81</sup>.

<sup>viii</sup> Los expertos consideraron importante que en el informe de alta hospitalaria se indicara si el paciente lleva *Polypill*, a la dosis que el cardiólogo crea necesaria, independientemente de que el paciente sea o no sea cumplidor.

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<sup>69,70</sup>.

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 colesterol 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 *Polypill*, puesto que se podría agravar al aumentar el número de medicamentos.

**Tabla 9. Recomendaciones sobre el paso de tratamiento individualizado a la *Polypill* y viceversa**

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
24	<p>Ante un paciente en prevención secundaria CV, se puede cambiar el tratamiento individual que lleve (uno, dos o tres medicamentos por separado) por la <i>Polypill</i> como alternativa terapéutica:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Cuando se detecte una baja adherencia terapéutica o dificultad de acceso a los fármacos por cualquier circunstancia.</li> <li>Cuando se desee reducir la polimedicación, especialmente cuando exista la reivindicación expresa del paciente en este sentido, y particularmente en el paciente adherente.</li> </ol> <p><i>Ref. fuente</i> Basada en la opinión del panel de expertos</p>	100% (13)	✓
25	<p>En un paciente tratado con la <i>Polypill</i>, se debería cambiar a un tratamiento por separado e individualizado:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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.</li> <li>Por intolerancia a alguno de los componentes de la <i>Polypill</i>.</li> <li>Por aparición de alguna contraindicación a alguno de los componentes de la <i>Polypill</i>.</li> </ol> <p><i>Ref. fuente</i> Basada en la opinión del panel de expertos</p>	100% (15)	✓

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:

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

- **Objetivos terapéuticos.** De los tres componentes que forman la *Polypill*, dos fármacos se ofrecen en dosis fija: el AAS y la atorvastatina. La dosis de AAS es la estándar y aceptada por las diferentes sociedades científicas y, por tanto, no genera ningún problema. No así la atorvastatina, que se ofrece en una única dosis de 20 mg. Dicha dosis podría ser adecuada pero, en ciertos pacientes, puede no tener la potencia terapéutica deseada para alcanzar los objetivos terapéuticos indicados en las guías de práctica clínica. El ramipril es el único componente de la *Polypill* que permite una titulación en función de las necesidades del paciente, ya que se ofrece en tres dosis diferentes (2,5, 5 y 10 mg); pero al igual que la atorvastatina puede no tener la potencia necesaria para alcanzar los objetivos terapéuticos en pacientes con hipertensión arterial de difícil control.
- **Efectos adversos y alergias.** Los tres fármacos que constituyen la *Polypill*, AAS 100 mg, atorvastatina 20 mg y ramipril a las tres diferentes dosis ya indicadas, 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.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

**Tabla 10. Recomendaciones sobre situaciones clínicas en las que no indicar la administración de la Polypill**

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
26	<p>La administración de la <i>Polypill</i> en pacientes en prevención CV secundaria no estaría indicada:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cuando el tratamiento con la <i>Polypill</i> no consiga los objetivos terapéuticos indicados por las guías de práctica clínica o al menos una aproximación aceptable a dichos objetivos.</li> <li>• En aquellos pacientes que presenten efectos secundarios adversos a uno de los tres componentes de la <i>Polypill</i>.</li> </ul>	83% (12)	✓

Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos

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

### 3.6 Otras situaciones clínicas que pueden beneficiarse de la Polypill

Pregunta. 12

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

La ECV es un *continuum* que va desde la presencia de factores de riesgo de forma aislada a la enfermedad clínicamente manifiesta (incluido el evento agudo), pasando por la enfermedad subclínica o la lesión asintomática de los órganos diana.

La presencia de ECV subclínica<sup>ix</sup> sitúa a los pacientes en un nivel de RCV alto o muy alto. Ello hace que, en la mayoría de los casos, sean candidatos a una intervención farmacológica, no solo destinada al control de sus factores de riesgo sino también a la protección orgánica, no siendo suficiente el tratamiento encaminado a modificar el estilo de vida.

<sup>ix</sup> Enfermedad cardiovascular subclínica definida por la presencia de daño orgánico, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), insuficiencia renal, microalbuminuria/proteinuria, aumento del grosor íntima media (GIM), placa de ateroma, descenso del índice tobillo-brazo (ITB), etc.

- El bloqueo del SRAA es una de las intervenciones que ha demostrado beneficio en estos pacientes<sup>82</sup>. Tanto los IECA como los ARA-II han demostrado, además de que pueden hacer descender la PA, capacidad de aportar protección orgánica, tanto a nivel vascular como cardiaca y renal<sup>83-85</sup>. Varios IECA (enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril y trandolapril) y ARA-II [candesartán, valsartán y losartán (en Europa)] están indicados en pacientes con disfunción ventricular izquierda o IC clínica<sup>82</sup>. Sin embargo, solo telmisartán y ramipril están indicados para reducir el RCV sobre la base de ensayos clínicos<sup>82</sup>. Ramipril está indicado en la prevención CV, para reducir la morbimortalidad CV en pacientes con enfermedad aterotrombótica manifiesta o diabetes con al menos un factor de RCV<sup>82</sup>. (NE: 4)
- Las estatinas son otros de los fármacos que también han demostrado capacidad de aportar protección orgánica en los pacientes de alto RCV en prevención CV primaria<sup>86-92</sup>. (NE:1++)
- El beneficio de la antiagregación, sin embargo, es controvertido en prevención primaria, por lo que se debe individualizar en cada caso, en función del riesgo/beneficio esperable. Mientras que en prevención secundaria su beneficio es indudable, en prevención primaria solo existiría en los pacientes de alto riesgo CV y bajo riesgo de sangrado<sup>93-95</sup>. (NE:1++)

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

A pesar del RCV de los pacientes con ECV subclínica, el carácter asintomático de su patología y la falta del antecedente de un episodio CV previo influyen en el mal cumplimiento y la falta de adherencia al tratamiento prescrito. Por ello, muchos de estos pacientes podrían beneficiarse de una estrategia terapéutica que facilitara el cumplimiento, como es la terapia combinada a dosis fijas, cuya composición incluya a aquellos grupos farmacológicos que han demostrado beneficio en presencia de patología CV subclínica.

Como ya se ha comentado anteriormente, la utilización de una terapia combinada a dosis fijas puede reducir la morbimortalidad CV<sup>65</sup> (NE:1++) y aunque no existe evidencia definitiva de los componentes que deben formar parte de estas terapias, hay consenso sobre que deben incluir un bloqueante del SRAA y una estatina<sup>65</sup> (NE: 1++). Además, dos revisiones sistemáticas/metaanálisis han mostrado un efecto aditivo sobre la protección CV de la combinación de AAS con estatina<sup>96, 97</sup>. (NE: 1+)

**Tabla 11. 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
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*: 1. Pacientes hipertensos de alto riesgo cardiovascular, definido por: HVI, microalbuminuria / proteinuria, insuficiencia renal, aumento de la velocidad de onda del pulso, aumento del GIM, presencia de placa de ateroma vascular, ITB patológico. 2. Pacientes diabéticos e hipertensos con microalbuminuria / proteinuria independientemente de la presencia del resto de los marcadores de enfermedad subclínica. Podría considerarse también en ausencia de HTA.	100% (15)	✓

Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos

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

\* Algunos miembros del panel de expertos quisieron mencionar que las dosis y las indicaciones de los componentes de la Polypill por separado deben tenerse en consideración.

Pregunta. 13

### ¿Los pacientes de alto o muy alto riesgo sin enfermedad cardiovascular clínica establecida ni subclínica podrían beneficiarse de los tres componentes de la *Polypill*?

La prevención CV primaria tiene como objetivo prevenir eventos CV en pacientes sin clínica de ECV. En pacientes con un elevado RCV, las guías de práctica clínica recomiendan el empleo de estatinas y de fármacos antihipertensivos para reducir este RCV y los accidentes vasculares<sup>80, 98, 99</sup>. En el caso del AAS, indicada 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, el beneficio clínico se podría alcanzar cuando el riesgo absoluto se reduce por encima del riesgo de sangrado<sup>100</sup>.

A pesar de que existen algunas evidencias sobre la eficacia y seguridad del uso de terapias en combinación fija en pacientes en prevención CV primaria<sup>67, 101-103</sup>, la falta de evidencias concretas en el caso de la *Polypill* generó un debate entre el grupo de expertos, debido a la controversia del uso del AAS en estos pacientes; motivo por el cual el panel de expertos no alcanzó consenso sobre la posibilidad de recomendar o no la *Polypill* a los pacientes de alto o muy alto RCV en prevención CV primaria.

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<sup>83-85</sup>. (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 infarto de miocardio 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 infarto de miocardio (OR 1,008, 95% CI 0,926–1,099)<sup>104</sup> (NE: 1++). Comparaciones directas como la realizada en el ensayo ONTARGET<sup>105</sup> 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, telmisartán y 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<sup>84</sup> (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.

**Tabla 12. Recomendaciones sobre la sustitución de un ARA-II por el IECA de la Polypill**

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
28	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.	93% (15)	1++/A

*Ref. fuente Basada en 83-85, 104, 105*

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

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

Pregunta. 15

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

La estatinas, así como los IECAS 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 Guías de Práctica Clínica, <sup>80, 81</sup> (NE: 1++). Concretamente, la **atorvastatina** a dosis de **20 mg**, con una potencia hipocolesterolemia de un 41-43%<sup>106, 107</sup> de reducción de c-LDL, es la estatina más empleada, con un correcto balance entre la eficacia y los efectos adversos<sup>108</sup> (NE: 1++). Los tratamientos con estatinas en situaciones de alto RCV (prevención CV secundaria, diabetes mellitus con otros factores de riesgo o lesión de órganos diana, prevención CV primaria con alto riesgo) siempre requieren estatinas potentes a altas dosis para intentar alcanzar el objetivo de c-LDL o al menos una reducción del 50% <sup>80, 109</sup>(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 atorvastatina 20 mg<sup>107</sup>.

- Lovastatina: 80 mg
- Pitavastatina: 4 mg
- Pravastatina 80 mg
- Rosuvastatina: 5 mg
- Simvastatina 40 mg

En pacientes en prevención CV secundaria, las reducciones de la dosis de estatina pueden llegar a realizarse hasta en el 42% de los pacientes, y están motivadas por la presencia de efectos adversos o por motivos de seguridad. Estas reducciones de dosis de estatina suponen una reducción de la intensidad hipocolesterolemia, y se pueden acompañar de un incremento del RCV <sup>110, 111</sup> (NE: 2+).

**Tabla 13. Recomendaciones sobre la administración de la Polypill en pacientes que tomen una estatina diferente a atorvastatina**

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
29	En pacientes que toman estatinas distintas de la atorvastatina, se podría sustituir por la <i>Polypill</i> , siempre y cuando se mantenga la potencia reductora de c-LDL en términos equiparables (intensidad hipocolesterolemiantes moderada).  <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>109</sup>	93% (15)	4/D
30	En pacientes que requieren una intensidad terapéutica superior a la ofrecida por la atorvastatina 20 mg*, no se puede recomendar el cambio de estatina, porque la pérdida de efecto hipocolesterolemiantes se puede acompañar de un incremento del riesgo y un menor beneficio del tratamiento hipocolesterolemiantes.  <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>110</sup>	100% (15)	2+/D
31	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.  <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>81, 109</sup>	100% (15)	4/D

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

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

### 3.7 Limitaciones, precauciones y contraindicaciones.

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 guías clínicas, tanto en prevención primaria como secundaria?
- ¿Qué debemos hacer si el paciente comienza a presentar 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.)?
- ¿Puede la aparición de efectos secundarios dar lugar a que el paciente deje de tomar la medicación y pierda el beneficio hipotético de todos los componentes farmacológicos de la *Polypill*?
- ¿Puede la combinación de varios fármacos y sus excipientes en combinación provocar efectos adversos más allá que cada fármaco de forma individual?

A pesar de que actualmente no existen publicaciones sobre los efectos adversos de la *Polypill*, la revisión sistemática Cochrane realizada para evaluar otras terapias en combinación fija para la prevención CV <sup>65</sup> mostró lo siguiente (NE:1++):

\* La dosis de atorvastatina que contiene la *Polypill* comercializada es de 20 mg, aunque actualmente está en desarrollo la *Polypill* con atorvastatina 40 mg.

1. la reducción en los parámetros de PA y lipídicos es mayor que la esperada.
2. el uso de terapias en combinación fija se asocia a incrementos discretos en la frecuencia de efectos secundarios (30 %), en comparación con placebo o con el uso de fármacos administrados de forma individual, que en su mayoría no son graves.
3. aproximadamente la mitad de los pacientes con efectos secundarios tratados con terapias en combinación fija interrumpen su toma. Siendo la discontinuación del tratamiento con terapias en combinación fija el 14 % frente al 11 % en individuos con placebo (RR 1,26 95 % CI 1,02 a 1,55).
4. el incremento en la adherencia terapéutica de las terapias en combinación fija está asociado al beneficio observado al conseguir los objetivos terapéuticos marcados, y explica el incremento de la incidencia de efectos secundarios.

Por todo ello, el panel de expertos concluye que:

- Los inconvenientes y riesgos derivados de administrar dosis fijas mediante *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 mayor que la esperada, debido al incremento de la adherencia terapéutica.
- 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, y ello puede atribuirse a la mejora de la adherencia <sup>65</sup> (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 infarto y, en el caso de ramipril y atorvastatina, con evidencias de uso también en prevención CV primaria.

La ficha técnica de la *Polypill* <sup>24</sup> en prevención CV, recoge con detalle las advertencias para poblaciones especiales, la necesidad de monitorización durante el tratamiento y las advertencias sobre efectos adversos específicos.

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.

Asimismo, 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.**

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

## 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<sup>112</sup>. Conociendo que la pauta de dosificación aprobada para la *Polypill* es la misma que la de sus tres componentes por separado<sup>24</sup>, 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<sup>113, 114</sup> (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<sup>115, 116</sup> (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<sup>117</sup> (NE:1+).

**Tabla 14. Recomendaciones sobre el horario para la administración de la *Polypill***

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
32	Se recomienda tomar la <i>Polypill</i> como cápsula única diaria preferiblemente después de una comida, para disminuir los posibles efectos secundarios gastrointestinales del AAS <sup>xi</sup> . <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>24,63 113-117</sup>	87% (15)	1+/A
33	La <i>Polypill</i> debe tragarse con algún líquido. No debe masticarse ni aplastarse antes de tragar. La cápsula no debe abrirse, ya que el sistema de cierre garantiza las propiedades farmacológicas de los fármacos activos. <i>Ref. fuente Basada en</i> <sup>24,63 113-117</sup>	100% (15)	1+/A
34	Si olvidó tomar una dosis, el paciente debe tomar su dosis normal cuando le toque la siguiente. <i>Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos</i>	80% (15)	✓
35	Atendiendo a las características de sus tres componentes, no es esperable que disminuya significativamente el efecto de la <i>Polypill</i> por el olvido de una toma. <i>Ref. fuente Basada en la opinión del panel de expertos</i>	93% (15)	✓

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

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

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 <sup>118</sup>:

- 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 incluyen frutas, verduras, legumbres, cereales integrales, aceites no tropicales, especialmente aceite de oliva, nueces, 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 grasas transgénicas.
  - 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<sup>2</sup>. (NE: 1+, GR:B).
- Los programas de educación y rehabilitación cardíaca que favorezcan la actividad física y la adquisición de hábitos de vida cardiosaludables son herramientas extraordinariamente útiles y que se han mostrado también efectivos en 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 desalentador 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 <sup>74, 119, 120</sup>. 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<sup>74</sup>:

- La persistencia de fumadores es del 16 %.
- Realizan poca o nula actividad física el 59,9 %.
- El 37,6 % presenta obesidad (IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup>) y el 58,2 % presenta obesidad troncular (perímetro de cintura  $\geq$  102 cm en hombres o  $\geq$  88 cm en mujeres).

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

- El 42,7 % tiene PA  $\geq$  140/90 mmHg ( $\geq$ 140/80 en diabéticos).
- El 80,5 % tiene c-LDL  $\geq$  70mg/dl ( $\geq$  1,8 mmol/l).
- El 26,8% presenta Diabetes Mellitus.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

**Tabla 15. Recomendaciones sobre hábitos y conductas en el estilo de vida en pacientes tratados con la Polypill**

Nº	Recomendaciones	A (N)	NE/GR
36	<p>La adquisición y consecución de hábitos de vida cardiosaludables es, conjuntamente con la terapia farmacológica, la base de la prevención y el tratamiento de la enfermedad coronaria. Los pilares de la vida cardiosaludable son:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El abandono de tóxicos</li> <li>• La dieta cardiosaludable</li> <li>• La actividad física regular</li> <li>• Evitar obesidad, especialmente la obesidad troncular</li> <li>• El control de los factores de riesgo cardiovascular clásicos asociados (diabetes, hipertensión arterial, dislipemia)</li> </ul> <p><i>Ref. fuente Basada en <sup>118</sup></i></p>	100% (15)	2++/B
37	<p>Además, son necesarios programas educativos y de rehabilitación cardíaca que favorezcan la adquisición y el mantenimiento de una vida cardiosaludable.</p> <p><i>Ref. fuente Basada en <sup>118</sup></i></p>	100% (15)	4/D

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

## 4 BIBLIOGRAFÍA

1. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). Revista Española de Cardiología. 2012;65(10):937-.
2. Network EH. 2012 European Cardiovascular Disease Statistics 2012 (accessed 09 August 2015). Available from: [http://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf](http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf).
3. Estadística INd. Nota de Prensa. Defunciones según la Causa de Muerte Año 2012. 2014
4. Bernick A, Davis C. Coste económico de las enfermedades cardiovasculares desde 2014-2020 en 6 países europeos. 2014. Available from: <https://www.actionforhealthyageing.eu>.
5. Organization. WH. Joint WHO/FAO Expert Consultation on Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. 2002.
6. WHO. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
7. 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.
8. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. Med Care. 2004;42(3):200-9.
9. 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.
10. Wei L, Fahey T, MacDonald TM. Adherence to statin or aspirin or both in patients with established cardiovascular disease: exploring healthy behaviour vs. drug effects and 10-year follow-up of outcome. Br J Clin Pharmacol. 2008;66(1):110-6.
11. 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. Clin Cardiol. 2013;36(12):721-7.
12. Kongkaew C, Sakunrag I, Jianmongkol P. Non-compliance with digoxin in patients with heart failure and/or atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Archives of cardiovascular diseases. 2012;105(10):507-16.
13. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. Global heart. 2013;8(3):263-71.
14. 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. J Am Coll Cardiol. 2014;64(6):613-21.
15. 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. J Am Coll Cardiol. 2014;64(20):2071-82.
16. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. Curr Med Res Opin. 2010;26(3):683-705.
17. Marcum ZA, Sevick MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. JAMA. 2013;309(20):2105-6.
18. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med. 2005;353(5):487-97.
19. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ. 2006;333(7557):15.
20. Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. Arch Intern Med. 2007;167(16):1798-803.
21. 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.
22. 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. Am J Med. 2013;126(4):357 e7- e27.
23. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. Am J Med. 2007;120(8):713-9.
24. Ficha técnica Trinomia. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78575/FT\\_78575.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/78575/FT_78575.pdf) [cited 2015 Marzo].
25. 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. Am Heart J. 2014;167(1):51-8 e5.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

26. Phan K, Gomez YH, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des.* 2014;20(40):6314-24.
27. Muszbek N, Brixner D, Benedict A, Keskinaslan A, Khan ZM. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract.* 2008;62(2):338-51.
28. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2088-97.
29. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* 2005;43(6):521-30.
30. Tamblyn R, Egualé T, Huang A, Winslade N, Doran P. The incidence and determinants of primary nonadherence with prescribed medication in primary care: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;160(7):441-50.
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Choudhry NK, Avorn J, Glynn RJ, Antman EM, Schneeweiss S, Toscano M, et al. Full coverage for preventive medications after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2088-97.
35. 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.
36. 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.
37. 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. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17(5):576-81.
38. Edmondson D, Horowitz CR, Goldfinger JZ, Fei K, Kronish IM. Concerns about medications mediate the association of posttraumatic stress disorder with adherence to medication in stroke survivors. *British journal of health psychology.* 2013;18(4):799-813.
39. 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. *Psychosom Med.* 2007;69(8):793-7.
40. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(2):CD000011.
41. 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.
42. Palop V, Martínez I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2004;28(5):113-20.
43. National Institute for Health and Clinical Excellence. Medicines adherence: Involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. NICE clinical guideline 76.2009.
44. Lapane KL, Dube CE, Schneider KL, Quilliam BJ. Misperceptions of patients vs providers regarding medication-related communication issues. *Am J Manag Care.* 2007;13(11):613-8.
45. Goldberg AI, Cohen G, Rubin AH. Physician assessments of patient compliance with medical treatment. *Soc Sci Med.* 1998;47(11):1873-6.
46. 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.
47. Prado JC, Jr, Kupek E, Mion D, Jr. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *J Hum Hypertens.* 2007;21(7):579-84.
48. 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.
49. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74.
50. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages of change in the modification of problem behaviors. *Progress in behavior modification.* 1992;28:183-218.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

51. Herrera Carranza J. El incumplimiento terapéutico como problema relacionado con medicamentos diferenciado. *Pharm Care Esp.* 2001;3:446-8.
52. Batalla Martínez C, Blanquer Laguarda 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.
53. Rodríguez Chamorro MA, García-Jimenez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. [Review of the test used for measuring therapeutic compliance in clinical practice]. *Aten Primaria.* 2008;40(8):413-8.
54. 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.
55. 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.
56. 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. *Ann Intern Med.* 2007;146(10):714-25.
57. van Dalem J, Krass I, Aslani P. Interventions promoting adherence to cardiovascular medicines. *International journal of clinical pharmacy.* 2012;34(2):295-311.
58. 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. *J Card Fail.* 2003;9(5):404-11.
59. 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. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(2):115-21.
60. Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J.* 2011;32(3):264-8.
61. Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care.* 2009;15(6):e22-33.
62. 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.
63. Global Value Dossier. Trinomia. The polypill for secondary prevention of cardiovascular events. 2014.
64. 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.
65. 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. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD009868.
66. 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. *Am Heart J.* 2013;166(2):282-9 e1.
67. 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.
68. 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. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(8):1563-70.
69. Sanz G, Fuster V. Prevention: Polypills for cardiovascular prevention: a step forward? *Nat Rev Cardiol.* 2013;10(12):683-4.
70. Sanz G, Fuster V. Polypill and global cardiovascular health strategies. *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery.* 2011;23(1):24-9.
71. 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.
72. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, Lee S, Roberts MS, Kaur R, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(7):527-39.
73. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM, Lee S, Alam T, Kaur R. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(5):669-80.
74. 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. *European journal of preventive cardiology.* 2015.
75. Fuster V, Sanz G. [Fixed-dose compounds and the secondary prevention of ischemic heart disease]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64 Suppl 2:3-9.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

76. 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. *Am Heart J*. 2011;161(4):719-25.
77. 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.
78. 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. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
79. 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). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159-219.
80. 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). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635-701.
81. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, 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). *Eur Heart J*. 2011;32(14):1769-818.
82. Volpe M. Should all patients at high cardiovascular risk receive renin-angiotensin system blockers? *QJM*. 2012;105(1):11-27.
83. 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.
84. 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.
85. 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.
86. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9435):685-96.
87. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
88. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.
89. Cholesterol Treatment Trialists C, Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;371(9607):117-25.
90. Papademetriou V, Piller LB, Ford CE, Gordon D, Hartney TJ, Geraci TS, et al. Characteristics and lipid distribution of a large, high-risk, hypertensive population: the lipid-lowering component of the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2003;5(6):377-84.
91. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.
92. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
93. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, 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.
94. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106.
95. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324(7329):71-86.
96. Hennekens CH, Sacks FM, Tonkin A, Jukema JW, Byington RP, Pitt B, et al. Additive benefits of pravastatin and aspirin to decrease risks of cardiovascular disease: randomized and observational comparisons of secondary prevention trials and their meta-analyses. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):40-4.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

97. Wascher TC. Long-term statin safety and efficacy in secondary prevention: can combination therapy improve outcomes? *Atheroscler Suppl.* 2003;4(5):11-6.
98. Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. London 2008.
99. Prevention of cardiovascular disease at population level. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance. <http://www.nice.org.uk/guidance/PH252010>.
100. 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.
101. Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized Polypill crossover trial in people aged 50 and over. *PloS one.* 2012;7(7):e41297.
102. 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. *Int J Clin Pract.* 2010;64(9):1220-7.
103. Working Group on the Summit on Combination Therapy for CVD, Yusuf S, Attaran A, Bosch J, Joseph P, Lonn E, et al. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. *Eur Heart J.* 2014;35(6):353-64.
104. Volpe M, Tocci G, Sciarretta S, Verdecchia P, Trimarco B, Mancina G. Angiotensin II receptor blockers and myocardial infarction: an updated analysis of randomized clinical trials. *J Hypertens.* 2009;27(5):941-6.
105. 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. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-59.
106. 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.
107. Riella LV, Gabardi S, Chandraker A. Dyslipidemia and its therapeutic challenges in renal transplantation. *Am J Transplant.* 2012;12(8):1975-82.
108. 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. *J Hum Hypertens.* 2004;18(11):781-8.
109. 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.
110. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes. *Int J Cardiol.* 2011;152(1):56-60.
111. 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.
112. 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. *Rev Clin Esp.* 2014;214(6):336-44.
113. Ficha Técnica Atorvastatina. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72375/FT\\_72375.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/72375/FT_72375.pdf) [cited 2015 Marzo].
114. 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.
115. Ficha Técnica Ramipril. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65914/FT\\_65914.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65914/FT_65914.pdf) [cited 2015 Marzo].
116. 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.
117. Ficha Técnica Ácido Acetilsalicílico. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76237/FT\\_76237.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76237/FT_76237.pdf) [cited 2015 Marzo].
118. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2960-84.
119. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with sub-clinical disease, undertreatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. *Vascular health and risk management.* 2013;9:617-70.
120. 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.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

121. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: a guideline developers' handbook. 2001. Edinburgh: SIGN. (consultado: 03 mayo 2013); Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/index.html>.
122. National Institute for Clinical Excellence. Guideline Development Methods: Information for National Collaborating Centres and Guideline Developers. London: National Institute for Clinical Evidence; 2005.

Índice  
general

Índice de  
recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

## 5 ANEXO I. Metodología del proceso de consenso

### 5.1 Método de consenso

Consenso realizado mediante la metodología RAND/UCLA. Este método de consenso está basado en la evidencia científica y en el juicio colectivo y la experiencia clínica de un panel de expertos. Es una combinación de la técnica Delphi con la de Grupos Nominales. El objetivo de este método es promover la discusión crítica de expertos, mediante la reflexión individual de un cuestionario y una nueva discusión grupal de los consensos y disensos alcanzados en la reflexión individual, mediante una sesión presencial, estructurada y participativa.

### 5.2 Definición del porcentaje de acuerdo

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

### 5.3 Contribución de los equipos

La asesoría metodológica y coordinación de los servicios de apoyo a los procesos que conformaron el consenso fue responsabilidad de **GOC Networking**, cuyo equipo técnico participó en la facilitación y ayuda a los especialistas en todas sus tareas.

Para la supervisión de la calidad e idoneidad de los procesos y metodología de consenso, así como la identificación del marco temático de contenidos, se nombró un coordinador (C) y un comité científico (CC). Este comité se encargó de conducir y supervisar el conjunto del proceso, revisar los documentos intermedios y finales y participar en las decisiones sobre cuestiones metodológicas del proyecto. El CC también participó en la valoración y discusión de las recomendaciones propuestas por el grupo elaborador de las recomendaciones (GER).

El GER se constituyó con expertos de tres especialidades: Cardiología, Medicina Interna y Atención Primaria. Todos los expertos desarrollaban su actividad profesional habitual en centros hospitalarios del Sistema Nacional de Salud en el momento de prestar su colaboración. Su principal función fue la formulación de respuestas y la valoración y discusión de las recomendaciones propuestas por el resto de expertos que conformaron el GER.

## 5.4 Fases del proceso de consenso

Figura 1. Fase del proceso de consenso



Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

### 5.4.1 Puesta en marcha

Se realizó una primera reunión con el C y el CC para:

- Presentar y validar la propuesta y metodología de trabajo.
- Discutir y elaborar el listado de preguntas que serían contestadas a través del documento de consenso.
- Solicitar a los integrantes del CC que nombraran a los integrantes del GER para la formación de los grupos de trabajo que elaborarían las recomendaciones.

Se elaboró un protocolo de trabajo en el que se especificó el alcance, los objetivos del documento y la metodología de trabajo.

El índice temático con las preguntas a responder se elaboró en un primer momento con el C y el CC, y fue revisado posteriormente por el GER en una sesión presencial.

## 5.4.2 Revisión sistemática no exhaustiva de la literatura

Con anterioridad a la revisión sistemática no exhaustiva, se elaboró un protocolo de búsqueda que formaba la estrategia a seguir e incluía, entre otros aspectos: las fuentes de búsqueda, los filtros y las palabras claves a utilizar. A priori y antes de iniciar la búsqueda bibliográfica, se revisaron los siguientes documentos específicos por su relevancia temática, buena base metodológica y grado de actualización:

1. Dossier de Valor de Trinomia<sup>63</sup>. Revisión sistemática exhaustiva. Julio 2014.
2. World Health Organization. Prevention of Cardiovascular Disease: Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. 2007.
3. Ficha técnica Trinomia<sup>24</sup>.
4. 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. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2960-84.
5. Smith SC, Jr., Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, 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.

Para aquellas preguntas del índice temático que pudieran ser contestadas mediante información robusta y actualizada extraída de alguno de estos documentos, la estrategia específica de búsqueda se centró en localizar publicaciones que pudieran haber aparecido desde la fecha de su realización hasta la fecha de ejecución de dicha búsqueda bibliográfica.

En la matriz de búsqueda se incluyeron las características, los límites y los criterios de cada una de las estrategias ejecutadas para cada pregunta planteada en el índice temático. La búsqueda bibliográfica se realizó en la principal base de datos bibliográfica de ciencias de la salud, **Medline (Pubmed)** <http://www.pubmed.org>. La estrategia de búsqueda bibliográfica fue ejecutada entre el 20 de enero y el 26 de febrero de 2015, aplicando los siguientes filtros para acotar el número de referencias:

- **Límites temporales:** Se buscará bibliografía publicada en los últimos 5 años
- **Población diana:** “Secondary Prevention”[Mesh] , “Cardiovascular Diseases”, “Risk Factors “, “Cardiovascular Diseases”.
- **Idioma:** Publicaciones en inglés y español
- **Tipos de estudios/artículos incluidos:**
  - Prioridad 1: Guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, documentos de consenso.
  - Prioridad 2: Metaanálisis, revisiones no sistemáticas.
  - Prioridad 3: Ensayos clínicos, estudios observacionales.
  - Prioridad 4: Otros.

La metodología del proceso de búsqueda bibliográfica fue la misma para todos los bloques temáticos, aunque para cada pregunta se aplicaron palabras clave específicas. Para una mejor concreción de los resultados, se aplicó cuando se consideró pertinente la metodología PICO (Patients/Interventions/Controls/Outcomes) (ver matriz de búsqueda en anexo III).

La primera búsqueda obtuvo un total de 221 resultados, que tras eliminar los artículos duplicados quedó en 188 publicaciones. Finalmente se seleccionaron por título y abstract 47 publicaciones para ser revisadas en la fase de lectura crítica.

Asimismo, y durante el proceso de elaboración de las recomendaciones, el panel de expertos añadió una publicación que acababa de aparecer y aportaba información sobre un tema específico de las consultas.

### 5.4.3 Lectura crítica y síntesis de la información

Durante esta fase, **GOC Networking** realizó la lectura crítica de los artículos seleccionados en la fase anterior, sintetizando a su vez la información hallada en relación a las posibles respuestas para las preguntas formuladas en el IT. Se resumieron las principales características y resultados de cada estudio, mediante plantillas que permitían comparar los estudios entre sí. Habitualmente es necesario integrar la evidencia científica de estudios y diseños diferentes para responder a las preguntas.

### 5.4.4 Contestación a las preguntas y elaboración de las recomendaciones

Para contestar a las preguntas del índice temático, el GER seleccionó las recomendaciones/conclusiones halladas en la literatura que respondían a las preguntas previamente realizadas. Además, allí donde la bibliografía no permitió responder a las preguntas, formularon recomendaciones basadas en la opinión de los expertos.

Para clasificar las evidencias y graduar las recomendaciones, se utilizó el sistema SIGN modificado. Este sistema se basa en el sistema del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (CMBE) para las preguntas sobre diagnóstico, y en el SIGN para el resto de preguntas (tratamiento, pronóstico, etc.) (Anexo II).

### 5.4.5 Proceso de consenso tipo RAND/UCLA

Durante esta fase se realizó la primera valoración de las respuestas y recomendaciones formuladas por el GER. A través de un formulario, cada miembro del GER, del CC y del C valoró de forma individualizada la información, expresando su grado de acuerdo o desacuerdo con cada una de las aseveraciones propuestas. Tras la contestación al formulario por parte de todos los expertos, se agregaron los resultados y se calcularon los porcentajes de acuerdo. Se aceptaron o quedaron como disensos las recomendaciones según los porcentajes de acuerdo establecidos en el protocolo inicial de trabajo (ver apartado 5.2). Se preveía realizar dos rondas de validación individual para acabar de matizar las recomendaciones, pero debido al elevado grado de consenso obtenido en la primera ronda, finalmente solamente se realizó una.

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

### 5.4.6 Sesión participativa de consenso

Tras la validación en la fase anterior, se organizó una reunión presencial con metodología participativa y estructurada de grupo nominal, para discutir los disensos. En esta reunión se defendieron las propuestas por parte de sus elaboradores, y se aportaron acuerdos y discrepancias por el resto de los participantes. Finalmente, se votaron de forma anónima las nuevas propuestas elaboradas por todo el grupo durante la discusión para decidir su inclusión o exclusión en el documento.

### 5.4.7 Redacción del documento de recomendaciones.

Finalmente, **GOC *Networking*** ha procedido a elaborar un informe final de recomendaciones a partir del índice temático acordado. En este documento se incluyen tanto los acuerdos alcanzados como los disensos que pudieran haber quedado tras la fase de consenso. Las recomendaciones formuladas se acompañan del porcentaje de acuerdo final obtenido en la última votación. El informe final ha sido validado y cuenta con la aprobación del C, el CC y el GER.

[Índice general](#)[Índice de recomend.](#)[Abreviaturas](#)[Tabla NE/GR](#)[Referencias](#)

Índice  
general

Índice de  
recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias

## 6 ANEXO II. Sistema para la clasificación de las evidencias y graduación de las recomendaciones

**Tabla 1: Niveles de evidencia científica y grados de recomendación de SIGN<sup>121</sup>**

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 2: Niveles de evidencia científica y formulación de recomendaciones para preguntas sobre diagnóstico<sup>122</sup>**

<b>Niveles de evidencia científica</b>	
<b>Ia</b>	Revisión sistemática con homogeneidad de estudios de <b>nivel 1</b> .
<b>Ib</b>	Estudios de <b>nivel 1</b> .
<b>II</b>	Estudios de <b>nivel 2</b> . Revisión sistemática de estudios de <b>nivel 2</b> .
<b>III</b>	Estudios de <b>nivel 3</b> . Revisión sistemática de estudios de <b>nivel 3</b> .
<b>IV</b>	Consenso, opiniones de expertos sin valoración crítica explícita.
<b>Estudios de nivel 1</b>	Cumplen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Comparación enmascarada con una prueba de referencia (“patrón oro”) válida.</li> <li>• Espectro adecuado de pacientes.</li> </ul>
<b>Estudios de nivel 2</b>	Presentan solo uno de estos sesgos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Población no representativa (la muestra no refleja la población donde se aplicará la prueba).</li> <li>• 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).</li> <li>• Comparación no enmascarada.</li> <li>• Estudios casos-control.</li> </ul>
<b>Estudios de nivel 3</b>	Presentan dos o más de los criterios descritos en los estudios de nivel 2.

<b>Recomendación</b>	<b>Evidencia</b>
<b>A</b>	Ia o Ib
<b>B</b>	II
<b>C</b>	III
<b>D</b>	IV

Índice general

Índice de recomend.

Abreviaturas

Tabla NE/GR

Referencias