REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 46. 2017
Suplemento 5
Consenso de Expertos

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en
- **Free Medical Journals**
- **IMBIOMED**
- **Latindex**
- **Lilacs**
- **Periódica UNAM**
- **Scopus**



La Revista de la Federación Argentina de Cardiología, adhiere a los principios éticos del Grupo Heart.

Fundada en 1970

Editada en Buenos Aires, Argentina

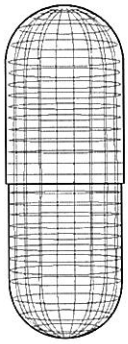
1ª polypill para la prevención
de eventos cardiovasculares

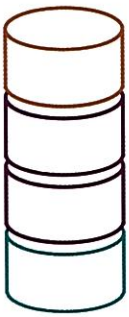
trinomia

ácido acetilsalicílico • simvastatina • ramipril

Formulación galénica innovadora que suministra en
1 sola cápsula 3 fármacos de elección en prevención CV.[1]

1 cápsula dura de gelatina con 4 comprimidos recubiertos de liberación inmediata. Tecnológicamente formulada para asegurar la estabilidad y sin interacciones entre sus componentes.





Ácido acetilsalicílico
100 mg

Simvastatina
2 x 20 mg (40 mg)

Ramipril
5 ó 10 mg

0234-17-00

ferrer

Laboratorios RICHMOND

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Vol. 46. 2017
Consenso de Expertos
Suplemento 5

Autoridades de la Revista

Editor Jefe
- Héctor Luciardi
  UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Editor del Suplemento de HTA
- Daniel Piskorz
  Sanatorio Británico de Rosario

Editores Asociados
- Daniel Piskorz
  Sanatorio Británico de Rosario
- Luis Guzmán
  UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- Armando Pacher
  UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Editores Consultores
- Gianni Tognoni
  Instituto Mario Negri de Milán. Italia
- Juan Badimón
  Mount Sinai de Nueva York. USA

Comité Editorial Nacional

Luis Aguinaga
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Raúl Altman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Carlos Becker
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Juan Beloscar
UNR-Universidad Nacional de Rosario. Santa Fe

Mario Bendersky
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

Sofía Berman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Julio Bono
Sanatorio Allende. Córdoba

Edmundo Cabrera Fisher
CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires

Horacio Cingolani
CONICET-UNLP- Universidad Nacional de La Plata

Eduardo Conci
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba

Daniel Corsiglia
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Carlos Cuneo
Instituto de Prevención Cardiovascular. Salta

Sergio Chaín
Centro Radiológico Méndez Collado. Tucumán

Fernando de la Serna
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Rafael Díaz
ECLA-Estudios Clínicos de LatinoAmérica

Adrián D'Ovidio
UCC-Universidad Católica de Cuyo

Eduardo Escudero
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

Fernando Faccio
UNL-Universidad Nacional del Litoral

Eduardo Farías
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Gabriela Feldman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Francisco Femenia
Hospital Español. Mendoza

Arturo Fernández Murga
Isntituto de Cardiología. Tucumán

Jorge Garguichevich
Sanatorio Los Arroyos. Rosario

Lilia Lobo Márquez
Isntituto de Cardiología. Tucumán

Roberto Lombardo
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Hugo Londero
Sanatorio Allende. Córdoba

Ricardo López Santi
Hospital Italiano de La Plata

Alberto Lorenzatti
Instituto Médico DAMIC. Córdoba

Stella Macín
UNN-Universidad Nacional del Nordeste

Felipe Martínez
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Milei
UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires

Juan Muntaner
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Marcelo Orias
Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra. Córdoba

Raúl Ortego
UNM- Universidad Nacional de Mendoza

Jorge Pasca
UBA-Universidad de Buenos Aires

Eduardo Perna
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Sergio V. Perrone
UCA-Universidad Católica Argentina

Ricardo Pichel
UF-Universidad Favaloro. Buenos Aires

Domingo Pozzer
Instituto de Cardiología JF Cabral. Corrientes

Aldo Prado
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Hugo Ramos
UNC-Universidad Nacional de Córdoba

José Luis Ramos
Hospital Italiano. Rosario

Alberto Robredo
Hospital Público Materno Infantil. Salta

Ricardo Ronderos
UNLP-Universidad Nacional de La Plata

José Sala
Instituto Modelo de Cardiología. Córdoba

Alberto Sampaolesi
UCC-Universidad Católica de Córdoba

Felipe Somoza
Hospital Materno Neonatal. Córdoba

Walter Stoerman
CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad

Miguel Tibaldi
UCC- Universidad Católica de Córdoba

Jorge Vilarriño
Instituto Fleni. Buenos Aires

REVISTA DE LA
FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Comité Editorial Internacional

Juan Badimon (*USA*)
Josep Brugada (*España*)
Alain Carpentier (*Francia*)
Juan Chachques (*Francia*)
Mario Cazzaniga (*España*)
Costantino Costantini (*Brasil*)
Adolfo De Bold (*Canadá*)
Alejandro De La Sierra (*España*)
Marcelo Di Carli (*USA*)
Edgardo Escobar (*Chile*)
Valentín Fuster (*USA*)
Mario García (*USA*)
Carlos García Guevara (*Cuba*)
Mario González (*USA*)
Vicente Lahera (*España*)
Robert Lang (*USA*)
Radi Macruz (*Brasil*)
Marco A. Martínez Ríos (*México*)
Carlos Martínez Sánchez (*México*)
Alberto Morganti (*Italia*)
Manlio Márquez Murillo (*México*)
Natesa Pandian (*USA*)
Andrés Pérez Riera (*Brasil*)
Leonard Reisen (*Israel*)
Julio Sandoval Zárate (*México*)
Julián Segura (*España*)
Gianni Tognoni (*Italia*)
Héctor Ventura (*USA*)
Raúl Weiss (*USA*)

Comité de Honor

Carlos Baudino (*Córdoba*)
Raúl Breglia (*Córdoba*)
Luis de la Fuente (*Buenos Aires*)
Julio de la Riva (*Córdoba*)
Sergio Hauad (*Tucumán*)
Juan Carlos Linares Casas (*Rosario*)
Emilio Kuschnir (*Córdoba*)
Juan Plastino (*La Plata*)
Adolfo Poliche (*Tucumán*)
Osvaldo Robiolo (*Rosario*)

Autoridades Mesa Directiva 2017

Presidente
Daniel L. Piskorz

Vicepresidente 1º
Adrián H. D'Ovidio

Vicepresidente 2º
Jorge Camilletti

Secretario
Carlos A. Dumont Dunayevich

Pro-Secretario
Carlos Bernasconi

Tesorero
Joaquín Serra

Pro-Tesorero
Gustavo Beder Farez

Vocales
Oscar E. Birollo
Patricia Morales
Raúl A. Quijano
María C. Vivas
Héctor A. Bonaccorsi

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA
Propiedad intelectual Nº 157282. **Gerencia Editorial:** *Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com.* **Editorial FAC:** *edifac@fac.org.ar* / **Editor:** *hectorlucasluciardi@gmail.com* / **www.revistafac.org.ar.**

Rev Fed Arg Cardiol
ISSN 0326-646X

Vol. 46. 2017
Consenso de Expertos
Suplemento 5

Sumario / *Contents*

6-17 Rol de la polipíldora como estrategia de prevención cardiovascular en Argentina
Role of the polypill as a cardiovascular prevention strategy in Argentina

COMITÉ ORGANIZADOR:
• *Coordinadores:*
**Álvaro Sosa Liprandi, **Felipe Martínez*

• *Grupo de trabajo:*
María Inés Sosa Liprandi, Narcisa Gutiérrez Carrillo**, Guillermo Fábregues*, Gustavo Cerezo**, Daniel Piñeyro*, Ricardo López Santi**, Alejandro Hershson*, Daniel Piskorz**, Claudio Majul*, Alberto Lorenzatti**, Adriana Alejandra Ángel*, Juan Carlos Linares Casas***

** Sociedad Argentina de Cardiología; ** Federación Cardiológica Argentina*

Comercialización: *Raúl J. Bevacqua.* **Diseño:** *Mali Bernachea.* **Tirada de esta edición:** *5.000 ejemplares.*
Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

Consenso de Expertos

Rol de la polipíldora como estrategia de prevención cardiovascular en Argentina

Role of the polypill as a cardiovascular prevention strategy in Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 2 de julio de 2017
Aceptado después de revisión el 9 de julio de 2017
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

COMITÉ ORGANIZADOR:

- **Coordinadores:**
  *Álvaro Sosa Liprandi, **Felipe Martínez
- **Grupo de trabajo:**
  María Inés Sosa Liprandi*, Narcisa Gutiérrez Carrillo**, Guillermo Fábregues*, Gustavo Cerezo**, Daniel Piñeyro*, Ricardo López Santi**, Alejandro Hershson*, Daniel Piskorz**, Claudio Majul*, Alberto Lorenzatti**, Adriana Alejandra Ángel*, Juan Carlos Linares Casas**

** Sociedad Argentina de Cardiología; ** Federación Cardiológica Argentina*

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables del 30% de la mortalidad mundial y contribuyen sustancialmente al aumento de los costos en salud. Se estima que en 2030, 23.3 millones de personas podrían morir a causa de una ECV, principalmente de enfermedades cardíacas o accidentes cerebrovasculares [1].

En Argentina las ECV son la principal causa de incapacidad y muerte, siendo responsables del 35% de todas las muertes y representan el 68% de la carga total de enfermedad [2,3].

El peso de las ECV está estrechamente relacionado con el nivel socioeconómico de la población[4]. En 2009, se observó en países desarrollados como USA o Canadá una disminución en la tasa de mortalidad de hasta el 60%, mientras en Latinoamérica y el Caribe este descenso no fue tan claro, e incluso en algunos países como Costa Rica, México o Ecuador la tasa se incrementó [5].

La falta de control de los factores de riesgo, y la transición demográfica no contribuyen a facilitar el descenso de mortalidad[5,6]. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) añade que las tasas de mortalidad por ECV en Latinoamérica son muy altas a causa de la elevada prevalencia de riesgo CV en su población. Por otro lado, la relación creciente entre el envejecimiento de la población y el aumento de la prevalencia de eventos CV es un hecho que requiere el replanteo del modelo asistencial actual 6.

La cronicidad de los pacientes con ECV es un factor determinante en la toma de decisiones respecto a su tratamiento y seguimiento [7]. La elevada tasa de reingresos y morbimortalidad en el mediano y largo plazo tras el alta hospitalaria, en los pacientes internados por eventos CV, demuestra la necesidad de intervenir en este período para evitar la progresión de la enfermedad hacia una de las complicaciones más frecuentes como es la insuficiencia cardíaca [8].

La prevención secundaria del riesgo CV se ha centrado históricamente en el control de factores de riesgo conocidos y modificables, como son la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia, la obesidad y la diabetes, así como la corrección de hábitos de vida no saludables que inciden sobre la misma. Entre ellos, los más importantes son el sedentarismo, el tabaquismo, la inadecuada alimentación y el consumo excesivo de alcohol. Sin embargo, los datos actuales expresan la necesidad de un nuevo enfoque en la prevención. En este sentido, una proporción significativa de la morbilidad y la mortalidad podría prevenirse mediante estrategias poblacionales e intervenciones costo-efectivas accesibles y asequibles, tanto para las personas que sufren ECV como para quienes tienen un riesgo elevado de padecerlas [9].

La pérdida de la adherencia de los pacientes a los medicamentos esenciales luego de un evento CV es un fenómeno prevalente y multicausal que requiere urgente atención por parte de la comunidad médica, las sociedades científicas y las agencias gubernamentales de salud. En una revisión recientemente publicada, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA)

Autor para correspondencia: **Dr. Felipe Martinez.** Federación Argentina de Cardiología (FAC). Bulnes 1004 (1176). Buenos Aires, Argentina. *e-mail:* dr.martinez@usa.nett / **Dr. Alvaro Sosa Liprandi.** Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). Azcuenaga 980 (C1115AAD). Buenos Aires, Argentina

enfatiza el interés primordial sobre esta problemática e identifica potenciales mecanismos para mejorarla [10]. La falta de adherencia, definida como un incumplimiento de menos de un 80% de las indicaciones médicas, tiene marcados efectos negativos. Aumenta el riesgo de nuevos eventos CV, como infarto agudo de miocardio (IAM), muerte súbita, accidente cerebrovascular, mortalidad total y muerte CV incrementando significativamente los costos de atención de la salud [11,12].

La simplificación del tratamiento a través de una polipíldora (*"polypill"*: 3 o más principios activos en un solo comprimido para tratar distintos factores de riesgo) ha sido presentada como una estrategia para abordar uno de los aspectos de este complejo problema [7].

Recientemente un compuesto de estas características ha sido aprobado para la prevención secundaria de eventos CV en más de 30 países, entre ellos México, Chile, Argentina y España. En estos países la polipíldora contiene tres principios activos de eficacia demostrada en prevención CV en una sola cápsula: 100 mg de ácido acetilsalicílico; 20 mg de atorvastatina o 40 mg de simvastatina; y 2.5, 5 y 10 mg de ramipril. Su prescripción supone una estrategia para mejorar la prevención CV, gracias a la mejora de la adherencia al tratamiento, su accesibilidad y su asequibilidad [7,13].

En contraste con el amplio uso de combinación de dosis fijas para VIH, tuberculosis y malaria, el concepto de la polipíldora o la combinación de múltiples drogas para la prevención de la aterosclerosis en una única píldora, sigue siendo una estrategia de escasa disponibilidad y con experiencia limitada, a pesar del objetivo global de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de que al menos el 50% de los pacientes elegibles recibirán el tratamiento necesario para prevenir y tratar esta enfermedad para el 2025 [14].

La OMS, la cual ha promovido el uso de la polipildora desde hace más de 15 años, ha propuesto esta estrategia para estrechar la brecha de la falta de tratamientos, mejorar la adherencia y simplificar los regímenes de drogas, como lo expresa en el paquete técnico HEARTS 2016 para el manejo de la enfermedad cardiovascular. Actualmente se encuentra en revisión la inclusión de la polipildora en la lista de medicamentos esenciales en el contexto de la prevención secundaria y prevención primaria en pacientes de alto riesgo [15,16].

Dentro de este marco, la **Sociedad Argentina de Cardiología y la Federación Argentina de Cardiología** han resuelto impulsar en forma conjunta el desarrollo de un Consenso sobre el rol de esta innovadora estrategia en la prevención CV.

El propósito del actual documento es analizar en forma crítica el impacto clínico de la polípildora (*"polypill"*), sintetizar la evidencia contemporánea que avala su uso para la prevención de la aterosclerosis y su efecto sobre la carga de la enfermedad para la prevención del riesgo CV en Argentina, partiendo de la evidencia disponible en la literatura y de la experiencia en la práctica clínica de los participantes. En la última corrección del documento se han incorporado la actualización de la revisión sistemática Cochrane 2017 y las comunicaciones publicadas con posterioridad a las reuniones iniciales [13,17,18].

METODOLOGÍA

El actual documento de consenso ha sido realizado mediante la metodología RAND/UCLA. Este método de consenso está basado en la evidencia científica y en el juicio colectivo y 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.

Un total de 14 expertos fueros convocados por ambas Sociedades, 2 de los cuales hicieron las veces de coordinadores.

El grupo coordinador elaboro el índice temático y el listado de preguntas que serían contestadas a través del documento de consenso, especificándose el alcance, los objetivos del documento y la metodología de trabajo.

Con este objetivo se realizó una búsqueda en la principal base de datos bibliográfica de ciencias de la salud, *Medline (Pubmed)*. La estrategia de búsqueda bibliográfica fue ejecutada en noviembre del 2016, aplicando los siguientes filtros para acotar el número de referencias: Temporales, últimos 5 años; Idiomas, español e inglés; tipo de artículos, todos; especie/población, todos; disponibilidad de texto (completo, resumen *["abstract"]*), todos.

Se 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 índice temático. Se resumieron las principales características y resultados de cada estudio.

Para contestar a las preguntas del índice temático, el grupo coordinador seleccionó las recomendaciones y conclusiones halladas en la literatura que respondían a las preguntas previamente realizadas. Además, allí donde la bibliografía no permitió responder a las preguntas, se formularon recomendaciones basadas en opinión de expertos. Toda esta información fue remitida al grupo de trabajo.

Durante la reunión presencial todas las respuestas y recomendaciones formuladas inicialmente fueron discutidas en forma abierta. El panel de expertos valoró de forma individualizada las respuestas y recomendaciones expresando su grado de acuerdo o desacuerdo. Por definición la recomendación aceptada por consenso había sido definida cuando al menos el 80% del panel de exper-

tos estuviera de acuerdo con la misma. La recomendación en discrepancia fue definida cuando menos del 80% del panel de expertos estuviera de acuerdo con una recomendación. Finalmente llas recomendaciones fueron consensuadas por unanimidad de los expertos es decir se logró un acuerdo del 100% en cada una de ellas.

Se redactó el informe final de recomendaciones a partir del índice temático acordado. Para ello se tuvieron en cuenta las actualizaciones publicadas a posteriori de la reunión inicial como ya fue mencionado. En el actual documento final se incluyen todos los acuerdos alcanzados y sus justificaciones.

El grado de recomendación y el nivel de evidencia para las recomendaciones finales fueron las siguientes:

- **Clase I:** Condiciones para las cuales hay evidencia y/o acuerdo general en que el tratamiento/procedimiento es beneficioso, útil y efectivo.
- **Clase II:** Evidencia conflictiva y/o divergencia de opinión acerca de la utilidad, eficacia del método, procedimiento y/o tratamiento.
- **Clase IIa:** El peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia.
- **Clase IIb:** La utilidad/eficacia está menos establecida.
- **Clase III:** Evidencia o acuerdo general de que el tratamiento método/procedimiento no es útil / efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.
- **Nivel de evidencia A:** Evidencia sólida, proveniente de estudios clínicos aleatorizados o de cohortes con diseño adecuado para alcanzar conclusiones estadísticamente correctas y biológicamente significativas.
- **Nivel de evidencia B:** Datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados.
- **Nivel de evidencia C:** Consenso de opinión de expertos.

GLOSARIO

Definición de fármacos con combinación de dosis fijas y diferencia con el concepto de polipíldora *("polypill")*:

- **Polipíldora *("polypill")*:** formulación farmacéutica que contiene tres o más principios activos para tratar diferentes factores de riesgo o síndrome clínico que requiera tratamiento con 3 o más fármacos esenciales.

- **Fármacos con combinación de dosis fijas:** aquellos que contienen dos o más principios activos destinados a tratar el mismo factor de riesgo.

Por consenso de expertos se decidió adoptar el término *"polypill"* en referencia a la polipíldora en el documento.

- **Accesibilidad:** Posibilidad de acceder a cierto bien, en este caso relativo a los fármacos.

- **Asequibilidad:** Que puede conseguirse o alcanzarse, en este caso relativo a los fármacos

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN ARGENTINA

- **Pregunta 1. *¿Qué factores de riesgo modificables se asocian con la enfermedad cardiovascular y sus comorbilidades, y cuál es el impacto clínico en la enfermedad cardiovascular en Argentina?***

Una publicación reciente sobre el impacto de los factores de riesgo en las enfermedades crónicas, destaca que en 2010, la HTA fue el principal factor de riesgo de muerte por enfermedades CV en todas las regiones del mundo, causando más del 40% de la mortalidad mundial por estas enfermedades [19].

El sobrepeso, la obesidad y la glucemia elevada fueron responsables de aproximadamente el 15% de las muertes, y el colesterol elevado de más del 10%. Por otra parte el tabaquismo causó el 10% de las enfermedades cardiovasculares [20]. Se registraron 10,8 millones de muertes, por estas enfermedades en 2010 en comparación con 7.1 millones de muertes en 1980. La carga de mortalidad del índice de masa corporal elevado y la hiperglucemia casi se duplicó de 1980 a 2010.

En la Argentina, estadísticas recientes en el estudio RENATA II demuestran que la HTA tiene una prevalencia del 36% con un incremento significativo con respecto al estudio RENATA I realizado en el año 2008 que mostro un 34%.[21,22] La Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo muestra una prevalencia muy similar [23].

Es para destacar que el nivel de educación tiene una relación directa con la prevalencia de HTA y diabetes. Aquellos que no terminaron la escuela primaria tienen el doble de prevalencia de estas enfermedades, comparados con los que terminaron los estudios terciarios.

Otro aspecto impactante es el escaso nivel de control de la presión arterial en nuestro país. En el año 2008 los pacientes hipertensos eran tratados con mono terapia en el 71% de los pacientes y alcanzaron un nivel de control de su enfermedad tan solo en el 25%. El estudio RENATA II, presentado recientemente demostró que la prescripción de monoterapia fue del 73% y el nivel de control empeoró, siendo del 23%. En síntesis, no hubo cambios significativos entre ambos estudios [22].

El control de la presión arterial, que en muchos países supera el 60% como consecuencia del uso de programas

de educación y de combinaciones de dosis fijas, alcanza una disminución muy significativa de la incidencia de accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio [24-29].

En nuestro país la HTA, el sedentarismo, el sobrepeso, la obesidad y la diabetes han aumentado en los últimos 10 años. Las medidas de prevención son insuficientes y pocas veces se aplican, y el tratamiento de estos factores, como la HTA, hoy fácilmente controlable, no han mejorado en la última década a pesar de contar con los fármacos y la accesibilidad a la medicación por parte de la población.

Recomendación 1: I B.

Los factores de riesgo modificables que se asocian con la enfermedad cardiovascular en Argentina son: hipertensión arterial, obesidad central, dislipidemia, tabaquismo, diabetes, sedentarismo, y factores psicosociales.

Los factores de riesgo mencionados explican más del 90% de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica).

VARIABLES RELACIONADAS CON EL ACCESO A FÁRMACOS ESENCIALES EN PREVENCIÓN SECUNDARIA EN ARGENTINA

- **Pregunta 2** ***¿Cuál es la tasa de uso de los fármacos esenciales en prevención cardiovascular secundaria en Argentina y qué barreras existen para acceder a los mismos?.***

Nuestro país no cuenta con datos oficiales que permitan establecer una aproximación a la tasa de uso de los fármacos esenciales en prevención CV secundaria. Sin embargo, la extrapolación de la información generada en el estudio PURE para los países de la región, muestra que el 50% de los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio no reciben ningún fármaco, con una utilización de estatinas, aspirina e inhibidores de enzima convertidora que no supera el 38% de los casos [30-33]. Aunque existe una relación directa y gradual entre el nivel de ingresos del país y la adherencia, la baja adherencia también es un problema muy significativo en países de elevados ingresos. Por ejemplo datos del US National Health and Nutrition Examination Survey sugieren que menos del 25% de los individuos con un IAM previo tomaban la combinación de aspirina, drogas para disminuir la presión arterial y drogas hipolipemiantes en 2012, poniendo en perspectiva la complejidad del problema [34]. Estudios recientes de adherencia a las drogas en pacientes americanos con stroke previo mostró deficiencias similares [35].

En este sentido existen barreras en diferentes aspectos[36,37]. Dentro de ellas se destacan:

1. La fragmentación del Sistema de Salud hace que a pesar de que un 60% de la población tiene cobertura bajo el sistema de obras sociales y prepagas, existen diferencias sustanciales en cuanto a porcentajes de cobertura, acceso y calidad de los servicios ofrecidos.
2. Este formato del sistema lleva a una ineficiencia en el aprovechamiento de los recursos: Argentina cuenta con un mayor gasto en salud que otros países de la región como Chile, sin embargo muestra peores resultados e indicadores sanitarios.
3. La pobreza, que según datos oficiales afecta al 32% de la población, lleva implícita las dificultades de los pacientes a incorporar las pautas de prevención secundaria, en lo que se refiere a la adherencia a tratamientos como también a indicaciones de una alimentación saludable y actividad física. El panorama aparece aún más sombrío cuando las tres Encuestas Nacionales de Factores de Riesgo realizadas en Argentina (2005, 2009 y 2013) revelan una mayor prevalencia de HTA, dislipidemia, diabetes, sobrepeso y obesidad en los grupos poblacionales de menores ingresos y menor nivel educativo [23,38,39].
4. El tiempo destinado a la consulta médica se ha visto precarizado tanto en el sector público como en el privado, viéndose reflejado en una pobre información brindada al paciente respecto de los fármacos, dosis efectivas, posologías, interacciones y efectos adversos entre otros, conocimientos que hacen a la adherencia a los tratamientos.
5. Pacientes bajo tratamientos que involucran el consumo de gran cantidad de comprimidos al día.
6. Costos de los tratamientos.

Recomendación 2: I C.

De los pacientes con enfermedad cardiovascular, menos del 20% recibirían los tres fármacos considerados esenciales en prevención secundaria.

Si bien no hay estadísticas recientes en relación a la tasa de uso de estos fármacos que engloben a todas las regiones de Argentina, registros locales e internacionales, que han incluido a nuestro país, indican porcentajes similares a los países de ingresos medios en el mundo.

La condición sociocultural y económica de la población, el acceso a la asistencia médica y a los tratamientos indicados, representan algunos de los principales condicionantes. Dentro de las variables económicas se destacan el porcentaje y la modalidad de distribución del gasto en salud así como la complejidad y fragmentación del Sistema de Salud, entre otras.

ADHERENCIA Y SALUD CARDIOVASCULAR

- **Pregunta 3** ***¿Qué factores determinan la falta de adherencia terapéutica en prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular, y qué implicancia genera sobre pacientes, médicos y el Sistema de Salud en Argentina?***

Trabajos científicos recientemente publicados reportan la baja adherencia a los tratamientos de las enfermedades crónicas y en particular en prevención CV.

La Organización Mundial de la Salud (WHO) ha propuesto alcanzar un objetivo de tratamiento en prevención secundaria que alcance al 50% de la población en esa condición para el año 2025 [14,40,41]. La baja adherencia es muy significativa en todos los países donde se la ha investigado pero particularmente adquiere mayores dimensiones en los de ingresos bajos y medios.

El estudio **PURE** *(Prospective Urban Rural Epidemiology)*, que analiza la adherencia a fármacos que han probado ser efectivos en pacientes en prevención secundaria y en el cual la Argentina participo activamente, evidenció una falta de adherencia muy significativa en esta población, lo que hace que solo uno de cada cinco pacientes mantenga las indicaciones adecuadamente a los dos años de su inicio [31,42].

Por otra parte el estudio **FOCUS** que incorporo pacientes de 3 países de Sudamérica (Argentina, Paraguay y Brasil) y 2 de Europa (España e Italia) identifico una asociación negativa independiente con la buena adherencia en los pacientes menores de 50 años, con depresión y regímenes terapéuticos complejos, mientras que los niveles elevados de cobertura médica y el soporte social implicaron una asociación positiva [43].

Incluyendo al estudio FOCUS, cinco ensayos clínicos establecieron el rol de la polipíldora en individuos con aterosclerosis clínica [43-47]. La mayoría de los participantes en los grupos comparadores estaban tomando tratamiento habitual o recibían la medicación por separado. El enrolamiento en el contexto de un ensayo clínico, probablemente haya influenciado el grado de adherencia en los pacientes asignados a tratamiento habitual porque las tasas globales de adherencia en los grupos comparadores eran más elevadas (53%) que los datos representativos del tratamiento usual en Estados Unidos (24% [34]. Esta consideración hace que el grado de evidencia para la adherencia sea de moderada calidad teniendo en cuenta los criterios de GRADE [48]. Sin embargo, las tasas de adherencia fueron 44% más elevadas en individuos asignados en forma aleatorizada al grupo polipildora que en aquellos asignados al grupo control ($p<0.001$) [18].

La falta de adherencia constituye un problema multifactorial que trae aparejado un claro incremento de los eventos CV y de la mortalidad. Desde el punto de vista sanitario aumentan significativamente los costos del sistema médico y también del sistema laboral por la incapacidad que estos eventos, evitables con la adherencia al tratamiento, ocasionan [7-11,42,43,49,50].

Recomendación 3. I C

La adherencia terapéutica es un fenómeno complejo y multifactorial que comprende los siguientes condicionantes relacionados con:

- **Variables socioculturales y económicas.**
- **El sistema de salud:** saturación y fragmentación del sistema sanitario, accesibilidad, asequibilidad, falta de estímulos para el personal involucrado y limitaciones de aplicación del modelo de atención de enfermedades crónicas.
- **La enfermedad:** cronicidad, ausencia de síntomas, comorbilidades.
- **El tratamiento:** polifarmacia, número de comprimidos, complejidad de la terapia, cambios continuos en el régimen terapéutico, efectos secundarios.
- **El paciente:** edad, etnia, red social y familiar, nivel de ingresos, soporte social, cobertura sanitaria, nivel educativo, conocimiento de la enfermedad, estado cognitivo, depresión, incertidumbre sobre los costos, efectos colaterales y riesgos vinculados a suspender la polipildora.

- **Pregunta 4.** ***¿Qué acciones pueden realizarse para optimizar la adherencia terapéutica en la prevención de la enfermedad cardiovascular en Argentina?***

La mayor expectativa de vida y la transición epidemiológica han llevado en las últimas décadas a un incremento de la prevalencia de enfermedades crónicas, lo que representa un desafío importante para el Sistema de Salud.

Actualmente se prescriben cuatro o más medicamentos diferentes al 40% de los pacientes mayores de 65 años, y es posible que este número aumente, por lo tanto la polifarmacia es otro aspecto del problema a considerar [51].

Al mismo tiempo la falta de adherencia al tratamiento médico es una causa reconocida de eventos adversos y del incremento de los costos del Sistema de Salud, ya que motivan internaciones prevenibles por insuficiencia cardíaca o enfermedad coronaria, entre otras patologías [52,53]. Estudios clásicos demuestran que los pacientes solo consumen un tercio de los medicamentos prescriptos al alta de un síndrome coronario agudo y la adherencia continúa declinando en el largo plazo. Al año del evento cardiaco índice solo el 60% de los pacientes continúan tomando estatinas, lo que se acompaña de mayor morbimortalidad [54].

Parafraseando a Everett Koop se puede decir que "las drogas no funcionan en aquellos pacientes que no las ingieren y funcionan erráticamente en aquellos pacientes que las consumen erráticamente" [55].

Un meta-análisis ha demostrado que la buena adherencia al placebo se asocia a menor mortalidad CV compara-

do con la pobre adherencia a drogas activas, demostrando que esta cualidad es un marcador de un comportamiento más saludable [56].

La adherencia es un fenómeno multifactorial, donde los aspectos relacionados con el paciente son solo una parte del problema. La creencia común de que el paciente es el único responsable de tomar los medicamentos es engañosa y a veces refleja la falta de comprensión de cómo otros indicadores afectan el comportamiento de los individuos para adherir a los tratamientos. Los factores socio-económicos, como la pobreza, el analfabetismo, el bajo nivel educativo, la falta de contención familiar y el elevado costo de los medicamentos entre otros juegan un rol insoslayable. Pero también los profesionales tienen una responsabilidad fundamental, ya que una estrecha relación médico-paciente es clave para que el paciente conozca su enfermedad y comprenda los beneficios de adherir a las prescripciones médicas. Los factores relacionados con la terapia como los regímenes complejos, la duración de los tratamientos y la polifarmacia constituyen otros determinantes significativos de esta compleja problemática que deben ser encarados con la colaboración de todos los sectores involucrados.

Recomendación 4. I C

Para optimizar la adherencia terapéutica en la prevención de la enfermedad cardiovascular en Argentina se pueden recomendar las siguientes acciones:

- **A nivel socioeconómico:**
- Asegurar la accesibilidad de los fármacos.
- Promover políticas de medicamentos que tiendan a bajar sus costos.
- Establecer redes de contención social.
- Generar programas comunitarios.

- **A nivel del equipo de salud y/o del Sistema de Salud:**
- Promover una relación médico paciente que permita difundir el conocimiento y el uso de los fármacos esenciales.
- Búsqueda sistemática por parte de los médicos de aquellos factores individuales que predisponen a la falta de adherencia.
- Controlar la adherencia sin juzgar las actitudes de los pacientes.

- **A nivel de la terapia:**
- Simplificar el régimen terapéutico reduciendo el número de dosis diarias, utilizando una *polypill* como estrategia de salud pública.
- Incorporar el uso de nuevas tecnologías como recordatorios para la toma de los medicamentos (por ejemplo mensajes de texto, apps) o el uso de dispositivos electrónicos para registrar la toma de medicamentos, etc.

- **A nivel del paciente:**
- Estimular el compromiso activo del paciente y el de su familia.
- Fomentar el autocontrol
- Mantener la información y motivación con estrategias que estimulen cambios conductuales.

BENEFICIOS DEL TRATAMIENTO CON UNA POLYPILL, EN TÉRMINOS DE ADHERENCIA, EFICACIA Y SEGURIDAD

- **Pregunta 5.** ***En pacientes sujetos a prevención cardiovascular primaria o secundaria, ¿qué beneficios se esperan de una polypill en cuanto a: adherencia terapéutica, control de los parámetros clínicos y bioquímicos y mortalidad cardiovascular?***

Tal como se estableció en la Introducción de este Consenso la enfermedad CV aterosclerótica continúa siendo la principal causa de muerte a nivel mundial [1-3,57,58]. A pesar de avances extraordinarios en la comprensión fisiopatológica de dicha enfermedad y en la introducción de terapéuticas de probada eficacia, la posibilidad de un evento CV recurrente continúa siendo muy alta por diversas causas, entre ellas por la falta de adherencia al tratamiento médico óptimo [31,59]. La estrategia de contar con una *polypill*, reduce considerablemente la barrera que implica dicha falta de adherencia [60]. Por lo tanto, su implementación, podría reducir tanto eventos CV como así también los costos en salud.

Recomendación 5.

- **Adherencia terapéutica:** La utilización de una *polypill* tanto para prevención primaria como secundaria, ha demostrado mejorar la adherencia terapéutica significativamente, optimizando y simplificando el régimen terapéutico caracterizado por polifarmacia, complejidad y cambios continuos en las prescripciones e inercia terapéutica entre otras características [61,62] **I B.**
- **Control de los parámetros clínicos y bioquímicos:** Se ha observado la misma eficacia y seguridad dada por los componentes de modo individual. En prevención primaria, en comparación con el placebo, una *polypill* redujo la presión arterial, el colesterol total y el LDL-colesterol. En prevención secundaria, (pacientes con ECV establecida, diabetes, o un riesgo de ECV a 5 años >15%) una *polypill* compuesta por aspirina, simvastatina y ramipril ha demostrado una reducción significativa en la presión arterial sistólica y del LDL-colesterol, comparable a la observada con las tres drogas por separado [61]. La calidad de la evidencia para el impacto sobre la presión arterial y el LDL colesterol

es moderada por la heterogeneidad de los estudios. **I B.**

- **Mortalidad cardiovascular:** Se esperan los mismos beneficios en términos de morbi-mortalidad que el observado al utilizar los distintos componentes de manera individual. Extrapolando datos obtenidos de estudios que miden el impacto del aumento de adherencia, y basado en modelos matemáticos, se espera una reducción significativa del número de eventos CV mayores, así como de la mortalidad cardiovascular con el uso de una *polypill* [7,63,64]. La calidad de la evidencia sobre mortalidad de toda causa y eventos cardiovasculares es baja debido a que aún los datos son imprecisos e indirectos IIa C.

ANÁLISIS ECONÓMICO: COSTO-EFECTIVIDAD DE UNA POLYPILL

- **Pregunta 6.** ***¿Qué beneficios se esperan de una polypill en cuanto al costo del tratamiento de pacientes sujetos a prevención cardiovascular?***

El acceso a la asistencia sanitaria es un derecho fundamental, salvaguardado internacionalmente y aceptado por los gobiernos de todo el mundo. Es bien reconocido el papel de la economía de la salud para que un sistema sea eficiente y equitativo. La valoración económica de las opciones terapéuticas es primordial para estimar la carga de enfermedad y el impacto de nuevos medicamentos, de modo de determinar cuál es el tratamiento más eficiente.

Se define como fármaco-economía a la descripción y el análisis del costo para el sistema sanitario y para la sociedad de la farmacoterapia. En esencia, el análisis fármaco-económico utiliza herramientas para examinar el impacto (deseable e indeseable) de diversas alternativas de terapias farmacológicas y otras intervenciones médicas [65,66].

En el caso particular de una polypill para la prevención de la enfermedad CV diversos análisis fármaco-económicos realizados en diferentes regiones del mundo, incluyendo Latinoamérica, y modelos de simulación han verificado que presenta un perfil favorable desde la perspectiva mencionada, especialmente en el escenario de la prevención secundaria, así como de la prevención primaria en pacientes de alto riesgo CV. [63,64, 67-80]. Solamente un ensayo clínico (Kanyini GAP) reporto los costos directos en un subgrupo, resultando el promedio de costos de farmacia no ajustados USD 995 menor (IC 95% 624-1366) en el grupo *polypill* comparado con tratamiento habitual [71].

Gaziano y col reportaron un análisis de costo-efectividad utilizando el modelo Markov de un régimen de *polypill* con diferentes combinaciones en las seis regiones en desarrollo del Banco Mundial. Para la región de Latinoamérica y el Caribe hallaron una relación de costo-efectividad incremental en prevención secundaria (comparada con ausencia de tratamiento) de USD 388 por años de vida ganados ajustados por calidad y una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular en el tiempo del 10-15% [81].

Se requieren en cada escenario clínico y en cada país, específicamente, estudios de eficacia, efectividad y eficiencia; de costos médicos, no médicos, intangibles y futuros; así como análisis de minimización de costos, costo-utilidad, costo-efectividad y costo-beneficio nacionales y análisis toma de decisión sensibilizado.

Recomendación 6.

- De acuerdo a análisis fármaco-económicos la administración de una *polypill* podría tener un efecto sustancial en la prevención de eventos cardiovasculares (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular), particularmente en prevención secundaria y, en prevención primaria de pacientes con alto riesgo cardiovascular. Según los datos de modelos matemáticos aplicados en diferentes países y regiones como Latinoamérica, el uso de una *polypill* sería costo-efectiva comparada con el tratamiento estándar en los diferentes escenarios clínicos mencionados. **IIa B.**
- Se requiere, para cada uno de ellos (prevención primaria, secundaria) y para cada *polypill* individual, estudios de eficacia, efectividad y eficiencia; de costos médicos, no médicos, intangibles y futuros; así como análisis de minimización de costos, costo-utilidad, costo-efectividad y costo-beneficio nacionales y análisis toma de decisión sensibilizado. **C.**

IDENTIFICACIÓN DE ESCENARIOS CLÍNICOS EN PREVENCIÓN CARDIO-VASCULAR CON INDICACIÓN POTENCIAL DE UNA POLYPILL

Estrategias y oportunidades de tratamiento.

- **Pregunta 7.** ***¿Qué tipo de pacientes podrían beneficiarse de una polypill en prevención primaria y secundaria?***

En general la prevención secundaria en pacientes que han sufrido un accidente coronario o cerebral, implica una toma diaria de varios medicamentos. Está demostrado que la adherencia en esos casos es baja, y generalmente disminuye aún más cuanto más tiempo se indican y cuanto más drogas deben administrarse. Existen evidencias que demuestran que cuanto menor es el cumplimiento del tratamiento mayor es el número de complicaciones en la evolución a largo plazo [30,80-82,83].

Estos conceptos son la base racional para el uso de las *polypills* que contengan tres o más drogas que hayan demostrado beneficios claros en la disminución de eventos en ese grupo de enfermos. Hasta el presente, todos los

estudios realizados con *polypills* han probado que dicha forma farmacéutica, independientemente de su composición, mejora la adherencia comparada con la toma separada de cada droga [84-86].

Además, y como ya se ha mencionado previamente, la mayor evidencia se ha demostrado en el contexto de la prevención secundaria. En el análisis de los cinco ensayos que establecieron el rol de la *polypill* en pacientes con enfermedad aterosclerótica, la presión arterial sistólica fue 3,4 mmHg más baja y el LDL colesterol 0,1 mmol/L más bajo en aquellos asignados al grupo *polypill* en relación a los grupos comparadores [43-47]. Estos cambios en los factores de riesgo tienen gran heterogeneidad y debería ser interpretados con precaución aunque probablemente estén mediados por un incremento en la adherencia. También se han publicado varios estudios en prevención primaria, particularmente en pacientes con múltiples factores de riesgo. Los mismos, por su duración no han evaluado complicaciones mayores como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, pero han demostrado un impacto beneficioso por la mayor adherencia en el grupo que recibió una *polypill*, sobre la presión arterial y los niveles plasmáticos de lípidos entre otros [46,88].

Actualmente se están llevando a cabo dos estudios en pacientes con aterosclerosis clínica para evaluar el impacto de la polylill sobre los eventos cardiovasculares en el seguimiento alejado (SECURE NCT02596126 y INTEGRATE ACTRN12616000233426) [89].

Para cada una de las poblaciones objetivo habría 3 potenciales indicaciones para el uso de la *polypill*:

- Como tratamiento de inicio: seria el uso de esta medicación en individuos identificados como elegibles por primera vez por ejemplo al alta de un infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular.
- Para intensificar el tratamiento: en aquellos pacientes que no están recibiendo ningún fármaco o sólo están recibiendo alguno pero no todos los componentes de una *polypill*, incluyendo a los pacientes con adherencia subóptima. Del análisis de los ensayos clínicos surge que este sería el grupo que más se beneficiaría [90].
- Sustitución directa de los fármacos que recibe por separado, sobre todo en aquellos pacientes en quienes se identifica una baja adherencia.

Recomendación 7.

- En pacientes pasibles de prevención CV secundaria (antecedentes de cardiopatía isquémica aguda o crónica, revascularizados o no, con enfermedad aterotrombótica cerebral o periférica), se recomienda una estrategia basada en el uso de una polypill, que incluya algunos de los fármacos que han demostrado eficacia en la reducción del riesgo cardiovascular en una dosis única diaria, a menos que exista contraindicación a alguno de los componentes [7,44,84,91]. I B
- Hasta que no se disponga de una sólida evidencia científica no se recomienda la utilización sistemática de una *polypill* para la prevención primaria. Sin embargo se puede considerar en aquel paciente de alto riesgo que tenga indicación de todos los fármacos por separado incluidos en las *polypills* disponibles en el país [43,85] **IIb C**

LIMITACIONES, CONTRAINDICACIONES Y CONSIDERACIONES ESPECÍFICAS DE UNA POLYPILL

- **Pregunta 8.** ***¿Cuáles son los inconvenientes y efectos adversos para el uso de una polypill?***

La utilización de una *polypill* es una estrategia aceptada y pragmática ante la necesidad de prescribir múltiples drogas para el tratamiento de diversas enfermedades como VIH, tuberculosis y malaria entre otras, con el objetivo esencial de simplificar dichos tratamientos. De hecho la combinación de dosis fijas es considerada un pilar fundamental para el tratamiento de estas enfermedades y son consideradas medicinas esenciales para la OMS 87.

En el contexto de la prevención CV secundaria las *polypills* incluyen fármacos esenciales que se han comercializado a las dosis propuestas en grandes poblaciones en todo el mundo, durante décadas, con un perfil de seguridad ya establecido y actualmente disponible como productos genéricos [86].

La actualización de la revisión sistematica Cochrane 2017, identifico 13 ensayos con polipildora (9059 participantes) realizados en 32 países que investigaron el efecto de diferentes combinaciones comparado con tratamiento habitual, placebo o comparador activo, publicados hasta el año 2016.[17].

El uso concomitante de los principios activos en un único comprimido no ha demostrado un incremento de los eventos adversos como lo demuestra el estudio FOCUS, que ha permitido comparar una *polypill* que contiene simvastatina, aspirina y ramipril versus los tres componentes por separado [43]. Las contraindicaciones para la utilización de una *polypill* estarán en relación a las características publicadas para cada uno de sus productos.

Cuando se consideran los 5 ensayos (5300 participantes) en los que se evaluó el rol de la *polypill* en pacientes con enfermedad aterosclerótica clínica, no se observo diferencias sobre la mortalidad de toda causa entre los asignados a *polypill* y grupos comparadores, con frecuencias similares de eventos en cada grupo (alrededor de 1%), con una mediana de seguimiento en un rango de 9 a 23 meses.[43-47]. Seis ensayos (4517 participantes) [43,45-47,92,93] reportaron el efecto de la *polypill* sobre la tasa de eventos ateroscleróticos fatales y no fatales, los cuales no di-

firieron significativamente entre los grupos *polyplill* y su comparador, aunque la tasa de eventos también fue baja (<5%). Estos estudios tampoco tuvieron poder suficiente para detectar potenciales diferencias en la tasa de eventos CV cuando se analizaron en conjunto. Los eventos adversos fueron frecuentes en cada uno de los grupos, con una proporción 11% mayor en el grupo *polypill* que en el grupo comparador (p=0.01). La cobertura económica por parte del estudio para los grupos que recibían polipildora era completa sólo en tres estudios[43-45], mientras que en los otros dos se requería un copago por parte de los participantes para cubrir los costos de la medicación habitual [46,47]. Esta característica puede determinar una adherencia más pobre en los grupos comparadores con menor cobertura económica y por lo tanto una tasa más elevada de eventos adversos en los grupos tratados con droga activa. Solo en el estudio FOCUS el grupo comparador estuvo cubierto completamente [43].

Actualmente no existen *polypill*s que contengan dosis moderadas o altas de estatinas, por lo tanto en caso de no llegar a los objetivos terapéuticos recomendados por las guías para los pacientes en prevención secundaria, se podrían agregar dosis adicionales o incorporar otros fármacos 86. El estudio FOCUS no evidencio diferencias significativas en el seguimiento de los valores promedio alcanzados de LDL-colesterol entre el grupo que recibió *polypill* o las tres drogas por separado (89.9 vs 91.7 mg/dl). No se encontraron tampoco diferencias en los valores promedio de presión arterial sistólica alcanzada (129.6 vs 128.6 mmHg) en el seguimiento a 9 meses entre ambos grupos de tratamiento [43].

Recomendación 8. IIa B.

- El uso de una *polypill* no evidencia un aumento de los eventos adversos serios ni mayores tasas de discontinuación, en comparación con la administración de los fármacos por separado.
- Ante la presencia de un paciente que presenta eventos adversos a alguno de los componentes de una *polypill*, se recomienda la suspensión de la misma y la identificación del componente responsable. Posteriormente se sugiere la incorporación de los otros componentes de la *polypill*y sustituir al fármaco responsable del evento adverso.
- Ante la eventualidad de no alcanzar los objetivos terapéuticos mencionados en las guías clínicas se recomienda agregar dosis adicionales de los fármacos incluidos en la *polypill* o incorporar otros.

- **Pregunta 9. *¿Qué estrategias pueden potenciar el uso de una polypill en Argentina?***

Recomendación 9. I C.

Las estrategias que pueden potenciar el uso de una polypill son las siguientes:

- **A nivel del Sistema de Salud:**
- Mejorar la accesibilidad y asequibilidad de una *polypill* en todos los niveles de atención médica.
- Garantizar la cobertura de una *polypill* por parte de los distintos financiadores (estado y obras sociales).
- Reconocer incentivos al equipo de salud por metas alcanzadas.
- Jerarquizar un acto médico adecuado para la atención de enfermedades crónicas y el reconocimiento diferenciado del mismo ante los financiadores.

- **A nivel del Equipo de Salud:**
- Reconocer y jerarquizar la importancia de las consecuencias negativas de la falta de adherencia, asimilándolo al concepto de factor de riesgo cardiovascular.
- Incorporar el concepto de *polypill* en la educación médica continua.
- Incorporar los objetivos de adherencia en los procesos de mejora continua.
- Promover la estrategia a través de líderes de opinión y sociedades científicas
- Incluir la recomendación del uso de una *polypill* en las guías de práctica clínica.

- **A nivel de paciente:**
- Educar al paciente sobre los beneficios y ventajas del uso de una *polypill*.
- Incluir a las asociaciones de pacientes en los procesos de implementación de una *polypill*.

Según el conocimiento del panel de expertos, al momento de la redacción de este documento, la única *polypill* aprobada y disponible en Argentina para prevención CV, y que cuenta con estudios de biodisponibilidad, efectividad y seguridad es la que contiene 100mg de ácido acetilsalicílico; 40 mg de simvastatina; y 2.5, 5 y 10 mg de ramipril.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pereira-Rodríguez J, Peñaranda-Florez D, Reyes-Saenz A, Caceres-Arevalo K, Cañizarez-Pérezl Y. Prevalence ofcardiovascular risk factors in Latin America: a review of the published evidence 2010-2015. Rev Mex Cardiol **2015**; 26: 125-39.
2. Sosa Liprandi MI, Harwicz PS, Sosa Liprandi A. Causas de muerte en la mujer en los últimos 23 años en Argentina. Rev Argent Cardiol **2006**; 74:297-303.
3. Fuente: EstadísticasVitales. Ministerio de Salud. Disponible en: www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5 Nro54.pdff
4. Fleischer NL, Diez Roux AV. Inequidades en enfermedades cardiovasculares en Latinoamérica. Rev Peru Med Exp Salud Publica **2013**; 30: 641-8.
5. Pan American Health Organization (PAHO), Las enfermedades cardiovasculares en las Américas: Hoja informativa. **2009**. Disponible en: http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/hoja_info_julio_09_ECNT_Capitol_Hill.pdf
6. Organización Mundial de la Salud (OMS); Organización Panamericana de la Salud (OPS). Prevención de las enfermedades cardiovasculares. Directrices para la evaluación y el manejo del riesgo cardiovascular **2007**. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=13815&Itemid=270
7. 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: 613-21.
8. Gheorghiade M, Vaduganathan M, Fonarow GC, Bonow RO. Rehospitalization for heart failure: problems and perspectives. J Am Coll Cardiol **2013**; 61: 391-403.
9. Kronish IM, Ye S. Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions. Prog Cardiovasc Dis **2013**; 55: 590-600.
10. Ferdinand KC, Senatore FF, Clayton-Jeter H, Cryer DR, Lewin JC, Nasser SA, et al. Improving medication adherence in cardiomatabolic disease. J Am Coll Cardiol **2017**; 69: 437-51.
11. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Termcardiovascular Outcomes. J Am Coll Cardiol **2016**; 68: 789-801.
12. 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: 721-7.
13. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. Lancet **2017**; 389: 964-72.
14. WHO. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013–2020. Geneva: World Health Organization, **2013**. Disponible en: http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf
15. WHO, Wellcome Trust. Secondary prevention of noncommunicable diseases in low- and middle-income countries through community-based and health service interventions. Geneva: World Health Organization, **2002**. Disponible en: http://apps.who.int/iris/ bitstream/10665/42567/1/WHO_MPN_CVD_2002.01.pdf
16. WHO. HEARTS technical package for cardiovascular disease management in primary health care. Geneva: World Health Organization, **2016**. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/ hearts/Hearts_package.pdf
17. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, Jarvis MC, Palla M, Rees K, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev **2017**; online March 10. DOI:10.1002/14651858.CD009868.pub3.
18. Huffman MD, Xavier D, Perel P. Polypill uses and evidence to date. Lancet **2017**; 389: 953-63.
19. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet **2016**; 388: 1459–1544.
20. OMS. Global status report on NCD. **2010**. Disponible en http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/
21. Marin M, Fabregues G. Registro Nacional de Hipertensión Arterial. Conocimiento, tratamiento y control de la hipertensión arterial. Estudio RENATA I. Rev Argent Cardiol **2012**; 80:121-9.
22. Delucchi AM, Vicario A. Sesión Conjunta SAC-FAC. Conferencia: Registro Nacional de Hipertensión Arterial: RENATA II. 42°Congreso Argentino de Cardiología. **2016**. Disponible en: http://doctorvid.com/congreso-SAC2016/index.php/sesion
23. Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmi-sibles. Disponible en http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000544cnt-2015_09_04_encuesta_nacional_factores_riesgo.pdf
24. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. Circulation **2007**; 115: 1067-74.
25. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case--control study. The Lancet **2004**; 364: 937-52.
26. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case control study. The Lancet **2010**; 376: 112-23.
27. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. INTERSTROKE investigators. Global regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case control study. The Lancet **2016**; 388: 761-75.
28. Yusuf S, Phil D,.Rangarajan S, Teo K, Islam, S Wei L, et al. PURE Investigators. Cardiovascular risk and events in 17 low, middle, and high-income countries. N Engl J Med **2014**; 371: 818-27.
29. Ciruzzi M, Schargrodsky H, Pramparo P, Rivas Estany E, Rodriguez Naude L, De La Noval Garcia R, et al. Attributable risks for acute myocardial infarction in four countries of Latin America. Medicina (Buenos Aires) **2003**; 63: 697-703.
30. 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. The Lancet **2011**; 378: 1231-43.
31. Khatib R, Mckee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low- income countries: an analysis of the PURE study data. The Lancet **2016**; 387: 61-9.
32. Lanas F, Serón P, Lanas A. Cardiovascular Disease in Latin America: The Growing Epidemic. Prog Cardiovasc Dis **2014**; 57: 262-7.
33. Niessen LW, Khan JAM. Universal access to medicines. The Lancet **2016**; 387: 9-11
34. Shah NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in myocardial infarction secondary prevention: the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES), 1999-2012. J Am Heart Assoc **2015**; 4: e001709.
35. Shah NS, Huffman MD, Ning H, Lloyd-Jones DM. Trends in vascular risk factor treatment and control in US stroke survivors: the National Health and Nutrition Examination Surveys (1999-2010). Circ Cardiovasc Qual Outcomes **2013**; 6: 270-77.
36. Indicadores básicos Argentina **2015**. Disponible en: http://www.paho.org/arg/images/gallery/indicadores/Indicadores2015.pdf
37. Aportes para el desarrollo humano en Argentina **2011**. Disponible en: http://www.paho.org/arg/images/Gallery/publicaciones/El%20sistema%20de%20salud%20argentino%20-%20pnud%20ops%20cepal.pdf?ua=1
38. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo **2005**.Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000553cnt-2014-10_encuesta-nacional-factores-riesgo-2005_inf
39. Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo **2009**. Disponible en:http://www.bvs.org.ar/pdf/enfr2009.pdf
40. Adherence to Long-Term Therapies–Evidence for Action WHO; **2003**. Disponible en: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

41. World Health Organization. Global Health Estimates: Deaths by Cause, Age, Sex and Country, 2000–2012. Geneva: WHO; **2014**. Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
42. Kones R. Molecular sources of residual cardiovascular risk, clinical signals, and innovative solutions: relationship with subclinical disease, under treatment, and poor adherence: implications of new evidence upon optimizing cardiovascular patient outcomes. Vasc Health Risk Manag **2013**; 9: 617-70.
43. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol **2014**; 64: 2071-82.
44. Zamorano J, Erdine S, Pavia A, Kim JH, Al-Khadra A, Westergaard M, et al. Proactive multiple cardiovascular risk factor management compared with usual care in patients with hypertension and additional risk factors: the CRUCIAL trial. Curr Med Res Opin **2011**; 27: 821–33.
45. 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: 918-29.
46. 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: randomized controlled trial in primary care. BMJ **2014**; 348: g3318.
47. Patel A, Cass A, Peiris D, Usherwood T, Brown A, Jan S, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. Eur J Prev Cardiol **2015**; 22: 920-30.
48. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ **2008**; 336: 924-26.
49. Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, Liberman JN, Schneeweiss S, Pakes J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. Arch Intern Med **2011**; 171: 814-22.
50. Hedner T, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Oparil S. The polypill: an emerging treatment alternative for secondary prevention of cardiovascular disease. Blood Press **2016**; 25: 276-9.
51. Dusing R. Therapie treuebei medikamentoser Behandlung. Dtsch Med Wochenschr **2006**; 131: H28-H30.
52. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. N Engl J Med **2005**; 353: 487-97.
53. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. Circulation **2009**; 119: 3028-35.
54. Wasserfallen JB, Bourgeois R, Bula C, Yersin B, Buclin T. Composition and cost of drugs stored at home by elderly patients. Ann Pharmacother **2003**; 37: 731-7.
55. 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. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol **2012**; 52: 275-301.
56. 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. Clin Res Cardiol **2014**; 103: 229-35.
57. World Health Organization, Global Health Observatory Data Repository—Mortality and Burden of Disease—WHO Regions, WHO, Geneva, **2008**.Disponible en: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
58. Cardiovascular disease, chronic kidney disease, and diabetes mortality burden of cardiometabolic risk factors from 1980 to 2010: a comparative risk assessment. The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration. Lancet Diabetes Endocrinol **2014**; 2: 634-47.
59. Stone GW, Maehara A.J, Lansky B, de Bruyne E, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis, N Engl J Med **2011**; 364: 226-35.
60. Wald NJ, Luteijn JM, Morris JK, Taylor D, Taylor D, Oppenheimer P. Cost–benefit analysis of the polypill in the primary prevention of myocardial infarction and stroke. Eur J Epidemiol **2016**; 31:415-26.
61. Lafeber M, Spiering W, Visseren FL, Grobbee DE. Multifactorial Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Hypertension: the Cardiovascular Polypill. Curr Hypertens Rep **2016**; 18: 40.
62. Wood F, Salam A, Singh K, Day S, Jan S, Prabhakaran D, et al. Process evaluation of the impact and acceptability of a polypill for prevention of cardiovascular disease. BMJ Open **2015**; e008018. doi:10.1136/bmjopen-2015-008018.
63. Barrios V, Kaskens L, Castellano JM, Cosin-Sales, Ruiz JE, Zsolt I, et al. Usefulness of a cardiovascular polypill in the treatment of secondary prevention patients in Spain: A cost-effectiveness study. Rev Esp Cardiol **2016**. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2016.05.009.
64. 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: 1-9.
65. Fraga Fuentes M, López Sánchez P, Andrés Navarro N, Valenzuela Gámez JC, Jerez Fernández E, Heredia Benito M. Evaluación económica de medicamentos: Puntos a considerar para no perderse. Bol Farmacoter Castilla-La Mancha. **2014**; 15:2.Disponible en: http://sescam.castillalamancha.es/profesionales/farmacia/BoletinesFarmacoterape%C3%BAticos.
66. Puig-Junoy J, Oliva-Moreno J, Trapero-Bertrán M, Abellán Perpiñán JM, Brosa Riestra M. Servei Català de la Salut (CatSalut). Guía y recomendaciones para la realización y presentación de evaluaciones económicas y análisis de impacto .presupuestario de medicamentos en el ámbito del CatSalut. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. ServeiCatalà de la Salut: Barcelona, **2014**.Disponible en: http://catsalut gencat. cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/farmaeconomica/caeip/documents/gaeip_publica_castellano_octubre2014_catsalut.pdf
67. Arrabal N, Kaskens L, Garcia-Alonso F, Gracia A. A Polypill intervention to improve adherence for secondary cardiovascular disease prevention in Spain: A cost-effectiveness study. Value Health **2015**; 18: A393-4.
68. Bautista LE, Vera-Cala LM, Ferrante D, Herrera VM, Miranda JJ, Pichardo R, et al. A 'polypill' aimed at preventing cardiovascular disease could prove highly cost-effective for use in Latin America. Health Aff (Millwood). **2013**; 32: 155-64.
69. Franco OH, Steyerberg EW, de Laet C. The polypill: At what price would it become cost effective? J Epidemiol Community Health **2006**; 60: 213-7.
70. Ito K, Shrank WH, Avorn J, Patrick AR, Brennan TA, Antman EM, et al. Comparative cost-effectiveness of interventions to improve medication adherence after myocardial infarction. Health Serv Res **2012**; 47: 2097-117.
71. Laba TL, Hayes A, Lo S, Peiris DP, Usherwood T, Hilliset GS et al. An economic case for a cardiovascular polypill? A cost analysis of the Kanyini GAP trial. Med J Aust. **2014**; 201: 671-3.
72. Megiddo I, Chatterjee S, Nandi A, Laxminarayan R. Cost-effectiveness of treatment and secondary prevention of acute myocardial infarction in India: a modeling study. Glob Heart **2014**; 9: 391-398.e3.
73. Messori A, Santarlasci B, Trippoli S, et al. "Polypill" to fight cardiovascular disease: cost effectiveness of statins for primary prevention of cardiovascular events is questionable. BMJ **2003**; 327: 808-9.
74. Oberoi SS, Oberoi A. Pharmacoeconomics guidelines: The need of hour for India. Int J PharmInvestig **2014**; 4: 109-11.
75. Ong KS, Carter R, Vos T, Kelaher M, Anderson I. Cost-effectiveness of interventions to prevent cardiovascular disease in Australia's indigenous population. Heart Lung Circ **2014**; 23: 414-21.
76. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. Heath Affairs **2011**; 1: 91-9.
77. Rubinstein A, García Martí S, Souto A, Ferrante D, Augustovski F. Generalized cost-effectiveness analysis of a package of interventions to reduce cardiovascular disease in Buenos Aires, Argentina. Cost Eff Resour Alloc **2009**; 7: 10.
78. Van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, de Wit GA, van den Berg M, Schuit AJ, et al. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: Cost-effectiveness in the Dutch population. BMJ Open **2011**; 1: e000363.

79. Zomer E, Owen A, Magliano DJ, Ademi Z, Reid CM, Liew D. Predicting the impact of polypill use in a metabolic syndrome population: an effectiveness and cost-effectiveness. Am J Cardiovasc Drugs **2013**; 13: 121-8.
80. Sanz G, Fuster V, Guzman L, Guglietta A, Arnáiz JA, Martínez F. The fixed-dose combination drug for secondary cardiovascular prevention project: Improving equitable access and adherence to secondary cardiovascular prevention with a fixed-dose combination drug. Study design and objectives. Am Heart J **2011**; 162: 811-7.
81. Gaziano TA, Opie LH, Weinstein MC. Cardiovascular disease prevention with a multidrug regimen in the developing world: a cost-effectiveness analysis. Lancet **2006**; 368: 679-86.
82. Laslett LJ, Alagona P Jr., Clark BA 3rd, Drozda JP Jr, Saldivar F, Wilson SR, et al. The worldwide environment of cardiovascular disease: Prevalence, diagnosis, therapy, and policy issues: A report from the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol **2012**; 60: S1-49.
83. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Euroaspire iii: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation **2009**; 16: 121-37.
84. Fuster V, Martinez F. Las intervenciones terapéuticas que generan más expectativa para la próxima década. Rev Fed Arg Cardiol **2015**: 44: 67-76.
85. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J **2016**; 37: 2315-81.
86. González-Juanatey J, Mostaza J, Lobos J, Abarca B, Llisterri JL, Barón-Esquivias G et al. Nuevo enfoque terapéutico para la prevención secundaria del riesgo cardiovascular Documento de consenso del uso clínico de la Polypill, **2016**. En: www.revespcardiol.org/contenidos/static/docs/Consenso%20Polypill_v4_2.pdf
87. WHO. 19th WHO model list of essential medicines. Geneva: World Health Organization, **2015**. http://www.who.int/medicines/ publications/essentialmedicines/EML2015_8-May-15.pdf (accessed Feb 13, 2017).
88. Thom S, Field J, Poulter N, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events (UMPIRE): rationale and design of a randomised controlled trial of a cardiovascular preventive polypill-based strategy in India and Europe. Eur J Prev Cardiol **2014**; 21: 252-61.
89. Hayek A, Joshi R, Usherwood T, Webster R, Kaur B, et al. An integrated general practice and pharmacy-based intervention to promote the use of appropriate preventive medications among individuals at high cardiovascular disease risk: protocol for a cluster randomized controlled trial. Implement Sci **2016**; 11: 129.
90. Webster R, Patel A, Selak V, Billot L, Bots ML, Brown A, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. Int J Cardiol **2016**; 205: 147-56.
91. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical non adherence. Global Heart **2013**; 8: 263-271.
92. Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, Gharravi M, Aslani 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 Prac **2010**; 64: 1220-27.
93. Park J-S, Shin J-H, Hong TJ, Seo HS, Shim WJ, Baek SH, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combination therapy with olmesartan medoxomil and rosuvastatin in Korean patients with mild to moderate hypertension and dyslipidemia: an 8-week, multicenter, randomized, double-blind, factorial-design study (OLSTA-D RCT: OLmesartan rosuvaSTAtin from Daewoong). Drug Des Devel Ther **2016**; 10: 2599-609.

FAC

La cardiología que late por el país y se proyecta al mundo.

FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

VISION

FORTALECER EL FEDERALISMO CIENTIFICO EN EL AREA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, SUSTENTANDO LA EDUCACIÓN MEDICA CONTINUA Y COORDINANDO LA LABOR DE TODAS LAS SOCIEDADES FEDERADAS, DELEGACIONES Y COMITES, ESTIMULANDO LA APLICACIÓN DEL CONOCIMIENTO A LA COMUNIDAD.

VALORES

EXCELENCIA ACADEMICA, SOLIDARIDAD, IGUALDAD, FEDERALISMO, INTEGRACION, SENSIBILIDAD SOCIAL, AMISTAD.

MISION

PROMOVER EL DESARROLLO ARMONICO E INTEGRADO DE LA CARDIOLOGÍA, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, APORTANDO BENEFICIOS A LA SALUD PÚBLICA.

10 RAZONES

por las que te conviene ser **MIEMBRO de FAC**

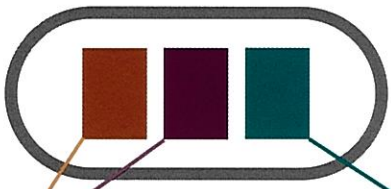
1. Podrás participar en el **Congreso Nacional de Cardiología** sin abonar inscripción.
2. Recibirás la **Revista** de la Federación Argentina de Cardiología en tu domicilio.
3. Realizar tu Residencia de Cardiología en más de **40 centros formadores** habilitados por la Federación Argentina de Cardiología.
4. Obtener la **certificación en sub especialidades** cardiológicas como Ecocardiografía, Insuficiencia Cardíaca, Electrofisiología y muchas más.
5. Podrás asociarte a la Sociedad Española de Cardiología sin abonar la cuota anual lo que te habilita para ser miembro de la **Sociedad Europea de Cardiología.**
6. Tendrás derecho a solicitar un **fellowship** entre los centros médicos más relevantes de la Sociedad Interamericana de Cardiología.
7. Recibir la **Beca al Curso Practicum Script**, que otorga puntaje para certificar y recertificar en nuestro país y en la Comunidad Económica Europea.
8. Podrás recibir una beca para participar del **Curso Intensivo de Cardiología** para Menores de 40 años.
9. Ser invitado al **Curso de Formación de Líderes Emergentes** de la Federación Argentina de Cardiología
10. Solicitar sin cargo servicio bibliográfico de **RIMA**, Red Informática de Medicina Avanzada.

www.fac.org.ar

trinomia

ácido acetilsalicílico • simvastatina • ramipril

Combinación fija basada en la **evidencia científica** y en las principales **recomendaciones internacionales**



Ácido acetilsalicílico[2]

Antiagregación plaquetaria
-20% REDUCCIÓN DE TASA ANUAL DE EVENTOS MAYORES
Metanálisis colaborativo

Simvastatina[3,4]

Estabilización de la placa
-18 % MORTALIDAD CORONARIA
-20 % INCIDENCIA IAM
Estudio HPS

Ramipril[5,6]

Remodelado miocárdico
-26% MORTALIDAD CV
-20% INCIDENCIA IAM
Estudio HOPE

- **+ 44%** de adherencia vs. las 3 medicaciones por separado.[7]
- **- 71%** de riesgo relativo de un segundo IAM.[8]
- **- 38%** de mortalidad asociada a la buena adherencia.[9]

1: Prospecto Trinomia - 2: ATT Collaboration, Baigent C. y col., Lancet 2009 - 3: MRC/BHF HeartProtectionStudy, Lancet 2002 - 4: Schönbeck U. y col., Circulation 2004 - 5:Yusuf S. y col., N Engl J Med 2000 - 6: Sutton MG. y col, Circulation 2000 - 7: Huffman MD. y col, Lancet 2017 - 8: Hippisley-Cox J. y col., BMJ 2005 - 9: Chowdhury R. y col., EurHeart J 2013

0235-17-00

ferrer

Laboratorios RICHMOND

trinomia

ácido acetilsalicílico • simvastatina • ramipril

Tratamiento y adherencia al alcance de todos

- **1ª polypill** con una **formulación galénica innovadora** que suministra en una sola cápsula **3 fármacos de elección** en prevención cardiovascular.
- **Opción terapéutica** para pacientes que no acceden al tratamiento convencional o no lo cumplen adecuadamente.
- Una sola toma diaria, el tamaño adecuado de la cápsula y el blíster calendario **favorecen la adherencia.**



PAP Preserfar **2 X 1**

Trinomia®
100 mg/40 mg/5 mg
100 mg/40 mg/10 mg
Envases conteniendo
28 cápsulas duras

Información completa del producto a disposición de los Profesionales:
Dirección Médica de Laboratorios Richmond S.A. - Elcano 4938 (C1427CIU), Buenos Aires
Tel. (011)5555-1600 - www.richmondlab.com.ar - infodoc@richmondlab.com.ar

0236-17-00

ferrer

Laboratorios RICHMOND