

Congreso de la **SAC24**
Sociedad Asturiana
de **Cardiología** **17 y 18 de mayo**



**PAPEL DE LA POLYPILL
EN CARDIOPATÍA
ISQUÉMICA**

*LUIS GUTIÉRREZ DE LA VARGA
CARDIOLOGÍA HUCA*

#AsturCardio2024

INTRODUCCIÓN

- Uno de los factores más relevantes en la prevención secundaria de la enfermedad vascular ha sido la falta de adherencia a los tratamientos.
- Además de la cronicidad, **la escasez de una sintomatología clara de la enfermedad cardiovascular, los copagos de medicamentos, la complejidad de los esquemas de tratamiento y el bajo acceso a programas educativos** para profesionales y pacientes contribuirían al bajo cumplimiento del tratamiento.
- La poca adherencia terapéutica está relacionada a una **mayor proporción de complicaciones cardiovasculares mayores**, lo que contribuye a la mortalidad.
- Implica también un **incremento tanto en la carga asistencial como en el costo sanitario** debido a la necesidad de hospitalización por complicaciones mayores.
- La adherencia se puede mejorar a través de la **reducción del copago, la automatización del sistema de recordatorios, farmacias online, asesoramiento profesional de atención médica** y la implementación de tratamientos combinados de dosis fija

Masjuan J, Gállego J, Aguilera J, Arenillas JF, Castellanos M, Díaz F, et al.
Uso de la polipíldora cardiovascular en la prevención secundaria de la enfermedad cerebrovascular.
Neurología [Internet]. 2021 [cited 2023 Mar 31];36(1):1–8.

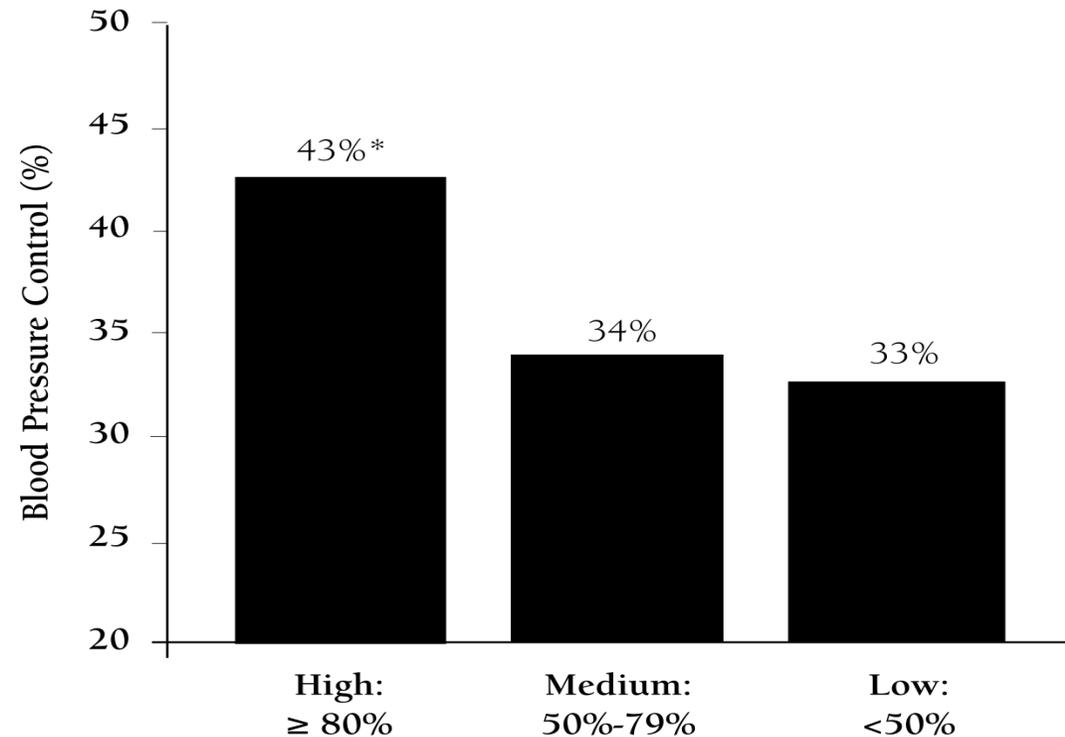
INTRODUCCIÓN

Medication	Self-Reported Adherence, %	Consistent Adherence, %*
Aspirin	83	71
Lipid-lowering agents	63	46
β -blockers	61	44
Aspirin+ β -blocker	54	36
Aspirin+ β -blocker+lipid-lowering agent	39	21

***More than 2 consecutive follow-up surveys over 6±12 months.**

INTRODUCCIÓN

FIGURE 1 Blood Pressure Control According to JNC 6 by Category of Medication Adherence



* $P=0.06$ prior to adjustment; $P=0.026$ in regression analysis.

Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations.

J Manag Care Pharm. 2006; 12: 239-245.

INTRODUCCIÓN

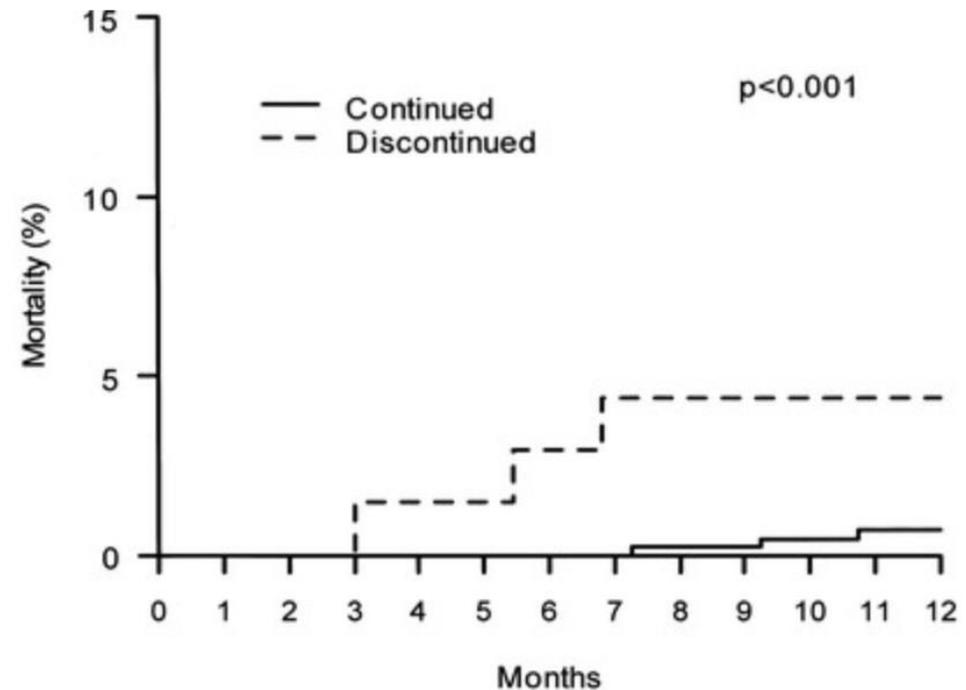
Table 2. Unadjusted Association Between Medication Nonadherence and Outcomes

Outcome	Adherent Patients	Nonadherent Patients	P Value
All-cause mortality, %	4.0	5.9	<.001
All-cause hospitalization, %	19.2	23.2	<.001
Blood pressure, mean (SD), mm Hg			
Systolic	131.4 (15.9)	132.1 (17.1)	.09
Diastolic	74.2 (9.5)	75.8 (9.9)	<.001
Low-density lipoprotein cholesterol, mean (SD), mg/dL	85.5 (26.6)	98.2 (34.5)	<.001
Glycosylated hemoglobin, mean (SD), %	7.7 (1.5)	8.1 (1.9)	<.001

SI conversion factor: To convert cholesterol levels to millimoles per liter, multiply by 0.0259.

Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006; 166: 1836–1841.

INTRODUCCIÓN



N at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Continued	431	431	431	431	431	431	430	429	429	429	429	429	420
Discontinued	68	68	68	67	66	66	65	65	65	65	65	65	62

Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, Decker C, Jones PG, Rumsfeld JS, Messenger JC, Khanal S, Peterson ED, Bach RG, Krumholz HM, Cohen DJ. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation*. 2006; 113: 2803–2809.

INTRODUCCIÓN

Para los pacientes que discontinúan la AAS, estatinas y betabloqueantes dentro del primer año después del infarto, en un año la supervivencia se reduce del 97,7% al 88,5%.

Circulation

Volume 119, Issue 23, 16 June 2009; Pages 3028-3035
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986>



KEY ISSUES IN OUTCOMES RESEARCH

Medication Adherence

Its Importance in Cardiovascular Outcomes

P. Michael Ho, MD, PhD, Chris L. Bryson, MD, MS, and John S. Rumsfeld, MD, PhD

INTRODUCCIÓN

- Lancet, octubre-22.
- Diferente efecto de las terapias si se tomaban por la mañana o por la noche, especialmente centrada en pacientes con HTA.
- Datos de un posible beneficio de su uso por la noche, demuestra que no existen beneficios por la toma en diferentes horarios pero sí, probablemente, una mejor adherencia de la toma por la mañana.

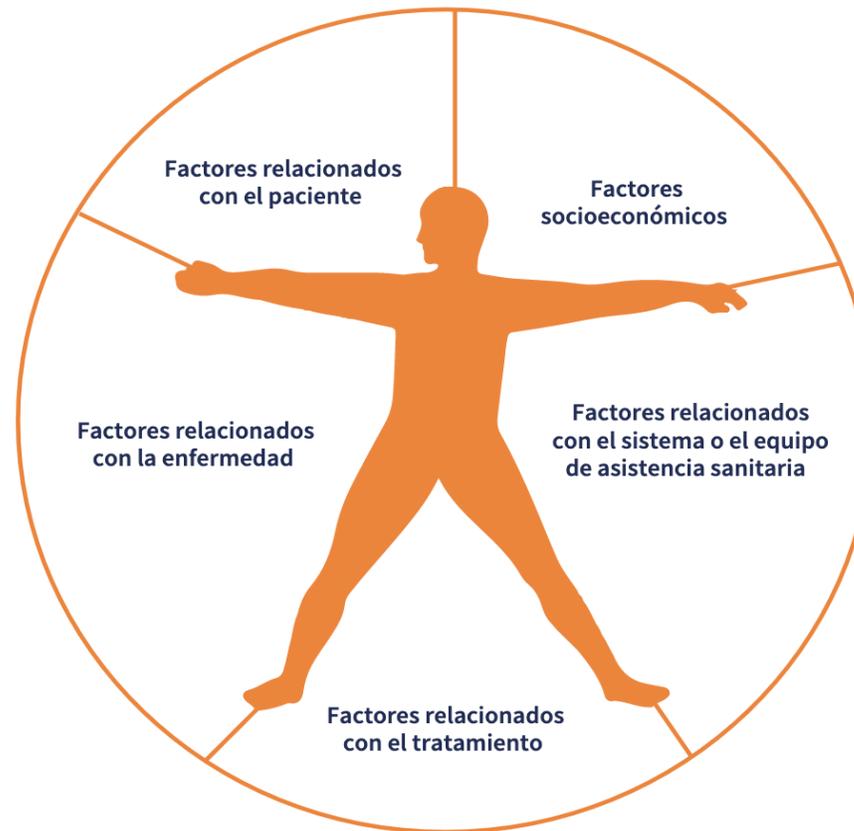
Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial

*Isla S Mackenzie, Amy Rogers, Neil R Poulter, Bryan Williams, Morris J Brown, David J Webb, Ian Ford, David A Rorie, Greg Guthrie, J W Kerr Grieve, Filippo Pigazzani, Peter M Rothwell, Robin Young, Alex McConnachie, Allan D Struthers, Chim C Lang, Thomas M MacDonald, on behalf of the TIME Study Group**



CAUSAS DE FALTA DE ADHERENCIA

Figura 1. Factores relacionados con la adherencia terapéutica según la OMS



CAUSAS DE FALTA DE ADHERENCIA

- **Relacionados con la enfermedad:**

- Escaso conocimiento del paciente sobre su enfermedad y sus consecuencias.
- Enfermedad silente o asintomática.
- Enfermedades crónicas
- Enfermedades recidivantes

CAUSAS DE FALTA DE ADHERENCIA

- **Relacionados con el paciente:**

- La actitud despreocupada hacia la enfermedad o el tratamiento, y hacia las consecuencias que ello puede suponer.
- El entorno social y cultural.
- El nivel de educación
- Creencia de que no ha sido tratado correctamente, sin escuchar sus dudas.
- Creencia de que el medicamento no es efectivo.

CAUSAS DE FALTA DE ADHERENCIA

- **Relacionados con la terapia farmacológica:**

- Complejidad del tratamiento.
- Efectos adversos del fármaco.
- Ausencia de instrucciones claras y precisas sobre la medicación, sobre qué se puede esperar a corto y medio plazo, como efectos no deseados o interacciones con otros fármacos

CAUSAS DE FALTA DE ADHERENCIA

- **Relacionados con el personal sanitario:**

- Pobre relación y falta de empatía con los profesionales sanitarios.
- Escasa dedicación en consulta por tiempo reducido.
- Deficitaria implementación de actividades de educación sanitaria.
- Falta de confianza recíproca.
- Problemas en la continuidad asistencial.

CAUSAS DE FALTA DE ADHERENCIA

- **Relacionadas con el factor socioeconómico:**

- Distancia al centro sanitario donde se recibe el tratamiento o se dispensa.
- Alto coste económico de la medicación.
- Bajo nivel socioeconómico.
- Disfunción familiar.
- Falta de redes de apoyo social efectivas.
- Condiciones de vida inestables.

¿PODEMOS MEDIR LA ADHERENCIA?

Método	Ventajas	Inconvenientes
Determinación de niveles (plasma u orina)	Método directo de adherencia. Las concentraciones plasmáticas determinan directamente la respuesta. Permite detectar o prevenir la toxicidad por fármaco. Ventajas en población con farmacocinética alterada (embarazo, disfunción hepática...).	Caro e invasivo. Los niveles pueden estar disminuidos por factores ajenos a la adherencia (por ejemplo, interacciones). Ofrece información de un periodo limitado. No está estandarizada la recogida ni la interpretación.
Evaluación clínica de la respuesta al tratamiento	Método indirecto fácil de monitorizar. La respuesta al tratamiento es el efecto principal buscado.	El efecto puede deberse a otros factores ajenos a la adherencia. No da información real de adherencia y no se diferencia de la falta de eficacia. Complicado en plurimedcados.
Registros de dispensación de farmacia	Datos fáciles de obtener en organizaciones cerradas con dispensación únicas. Correlación moderada con resultados.	Sobrestimación. No mide la frecuencia horaria. Asume que recogida de medicación equivale a adherencia. No diferencia tipos de adherencia (olvidos puntuales, interrupciones, etc.). Menos fiable en dispensación automática o para periodos largos.
Recuento de medicación	Bajo coste. Correlación moderada con resultados.	Requiere mucho tiempo. Sobrestimación. Necesidad de colaboración del paciente (traer la medicación). Asume que no se almacena medicación.
MEMS/ dispositivos electrónicos	Buena correlación con resultados clínicos. Analiza dosis y frecuencia de administración. Patrones de adherencia en el tiempo.	Sistema muy caro. No disponible en muchos centros. Infraestimación. Vulnerable a fallos tecnológicos.
Cuestionario/ adherencia autorreferida	Bajo coste. Fácil de implementar. Correlación moderada con resultados. Permite investigar los motivos de la no adherencia. Mide la adherencia cualitativa.	Múltiples cuestionarios disponibles, poco estandarizados. Sobrestimación de la adherencia. Especificidad alta, sensibilidad baja. Información de la adherencia reciente.

Fuente: adaptada de Ibarra *et al.*⁵, Osterberg *et al.*⁸, Amado *et al.*⁹, Stegemann *et al.*¹⁰.

Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristána JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 2009; 41(6): 342-348.

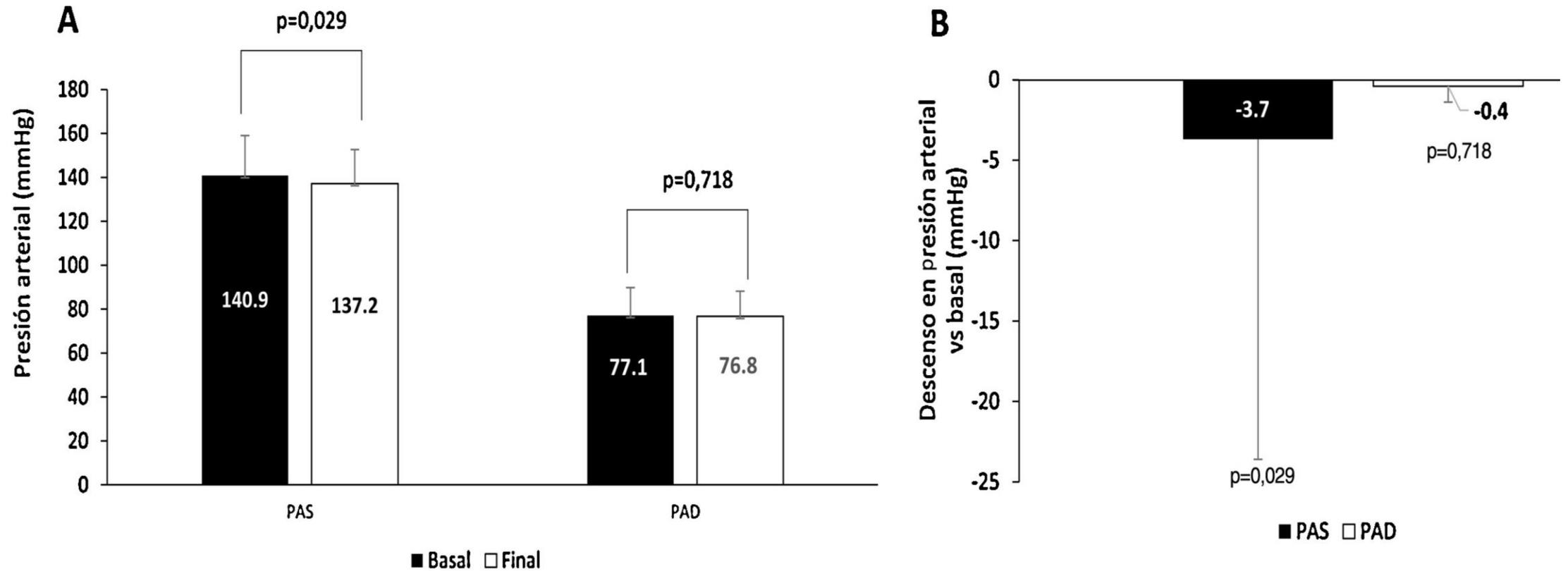
ENSAYOS EN VIDA REAL

	Total (n = 547)	Según composición de polipíldora-CV						p
		AT 20 mg(n = 379)	AT 40 mg(n = 168)	p	RAM 2,5 mg(n = 173)	RAM 5 mg(n = 176)	RAM 10 mg(n = 198)	
Sexo (mujer), n (%)	218 (39,4)	166 (44,0)	50 (29,8)	0,002	52 (30,1)	67 (38,1)	98 (49,5)	< 0,001
Edad (años) (media ± DE)	71,5 ± 11,5	72,5 ± 11,2	69,3 ± 11,8	0,004	70,6 ± 13,3	71,8 ± 10,6	72,2 ± 10,3	0,373
Historia familiar enfermedad CV, n (%)	27 (5,0)	11 (3,0)	16 (9,6)	0,001	9 (5,2)	9 (4,6)	10 (5,1)	0,962
Obesidad, n (%)	225 (41,8)	11 (3,0)	16 (9,6)	0,001	63 (36,6)	75 (42,6)	90 (45,5)	0,223
Hipercolesterolemia, n (%)	473 (86,3)	163 (42,7)	65 (38,7)	0,378	144 (83,2)	159 (90,3)	169 (85,4)	0,139
Hipertensión, n (%)	485 (88,5)	334 (88,0)	138 (82,1)	0,067	136 (78,6)	162 (92,0)	186 (93,9)	0,000
Diabetes mellitus, n (%)	229 (41,8)	162 (42,7)	67 (39,9)	0,531	68 (39,3)	74 (42,0)	87 (43,9)	0,664
Enfermedad CV previa, n (%)	11 (2,1)	8 (2,2)	3 (1,8)	0,796	2 (1,2)	5 (2,9)	4 (2,1)	0,540
Insuficiencia cardíaca, n (%)	42 (7,7)	163 (42,9)	67 (39,9)	0,505	68 (39,3)	74 (42,0)	87 (43,9)	0,664
Enfermedad renal crónica, n (%)	108 (19,7)	29 (7,7)	13 (7,7)	0,998	12 (6,9)	17 (9,7)	13 (6,6)	0,483
Fibrilación auricular, n (%)	15 (2,7)	75 (19,7)	33 (19,6)	0,980	49 (28,3)	25 (14,2)	34 (17,2)	0,002

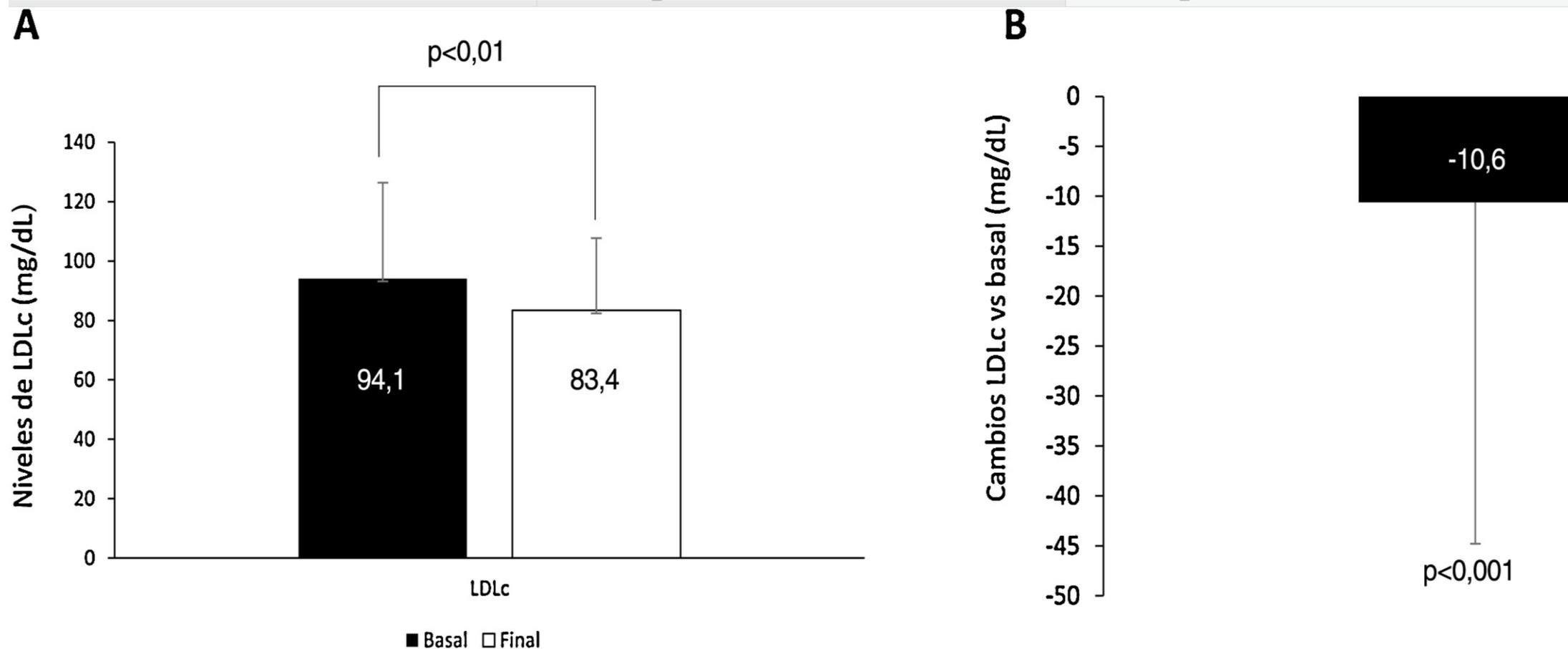
ENSAYOS EN VIDA REAL

	Total (n = 547)	Según composición de polipíldora-CV						
		AT 20 mg(n = 379)	AT 40 mg(n = 168)	p	RAM 2,5 mg(n = 173)	RAM 5 mg(n = 176)	RAM 10 mg(n = 198)	p
IMC (kg/m ² ; media ± DE)	30,6 ± 5,2	30,7 ± 5,4	30,2 ± 4,6	0,311	30,2 ± 5,0	30,4 ± 4,7	30,9 ± 5,6	0,546
PAS (mmHg) (media ± DE)	142,7 ± 18,4	144,9 ± 18,2	137,4 ± 17,5	< 0,001	140,8 ± 19,8	142 ± 17,9	144,7 ± 17,4	0,172
PAD (mmHg) (media ± DE)	79,2 ± 12,1	80,4 ± 11,7	76,3 ± 12,5	0,001	77,7 ± 12,6	79,0 ± 12,3	80,4 ± 11,4	0,164
Colesterol total (mg/dL) (media ± DE)	176,1 ± 80,2	182,2 ± 93,0	163,2 ± 38,3	0,001	173,9 ± 49,2	171,9 ± 43,4	182,0 ± 119,0	0,446
Triglicéridos (mg/dL) (media ± DE)	131,9 ± 73,4	128,3 ± 73,0	140,4 ± 74,7	0,081	135,6 ± 83,1	135,9 ± 75,9	124,9 ± 61,1	0,269
Colesterol HDL (mg/dL) (media ± DE)	48,2 ± 16,6	50,0 ± 18,1	44,3 ± 12,0	< 0,001	47,2 ± 14,2	48 ± 15,8	49,2 ± 19,1	0,532
Colesterol LDL (mg/dL) (media ± DE)	98,8 ± 35,6	102,7 ± 37,0	90,48 ± 31,1	< 0,001	99,4 ± 40,1	96,3 ± 33,3	100,6 ± 33,2	0,528

ENSAYOS EN VIDA REAL



ENSAYOS EN VIDA REAL



ESTUDIO SECURE

- 2500 pacientes, tras IAM, > 65 años.
- Polipildora vs estrategia convencional.
- 3 años de seguimiento (mediana).
- Endpoint primario: Mortalidad CV, IAM tipo 1 no fatal, ictus isquémico no fatal, revascularización urgente.
- Endpoint secundario: Muerte CV, IAM tipo 1 no fatal, ictus isquémico no fatal.

ESTUDIO SECURE

Characteristic	Polypill Group (N=1237)	Usual-Care Group (N=1229)
Age		
Mean — yr	75.8±6.7	76.1±6.5
Distribution — no. (%)		
<75 yr	516 (41.7)	482 (39.2)
≥75 yr	721 (58.3)	747 (60.8)
Sex — no. (%)		
Male	853 (69.0)	848 (69.0)
Female	384 (31.0)	381 (31.0)
Country — no. (%)		
Czech Republic	85 (6.9)	87 (7.1)
France	74 (6.0)	70 (5.7)
Germany	182 (14.7)	184 (15.0)
Hungary	45 (3.6)	45 (3.7)
Italy	366 (29.6)	365 (29.7)
Poland	63 (5.1)	60 (4.9)
Spain	422 (34.1)	418 (34.0)
Race — no. (%)†		
White	1221 (98.7)	1211 (98.5)
Black	3 (0.2)	0
Other	7 (0.6)	10 (0.8)
Missing data	6 (0.5)	8 (0.7)
Education level — no. (%)		
Less than high school	580 (46.9)	576 (46.9)
Some high school	415 (33.5)	424 (34.5)
More than high school	179 (14.5)	162 (13.2)

Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention

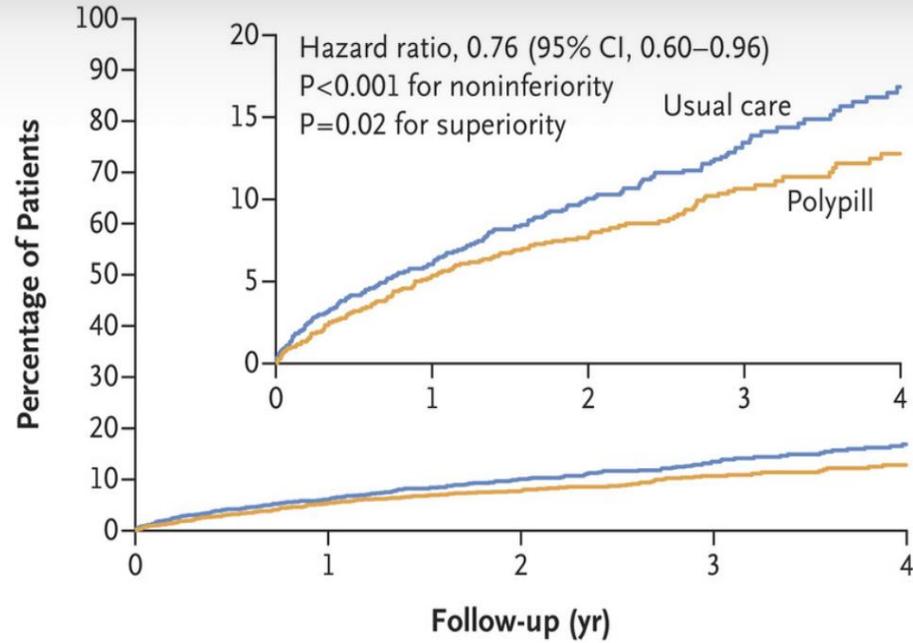
Jose M. Castellano, M.D., Ph.D. Stuart J. Pocock, Ph.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H. Antonio J. Quesada, Ph.D., Ruth Owen, M.Sc., Antonio Fernandez-Ortiz, M.D., Ph.D., Pedro L. Sanchez, M.D., Ph.D.

ESTUDIO SECURE

Treatment Adherence	Polypill Group				No. of Patients
	No. of Patients	Low	Medium	High	
At 6 mo	1077	59 (5.5)	258 (24.0)	760 (70.6)	1057
At 24 mo	881	37 (4.2)	191 (21.7)	653 (74.1)	851

ESTUDIO SECURE

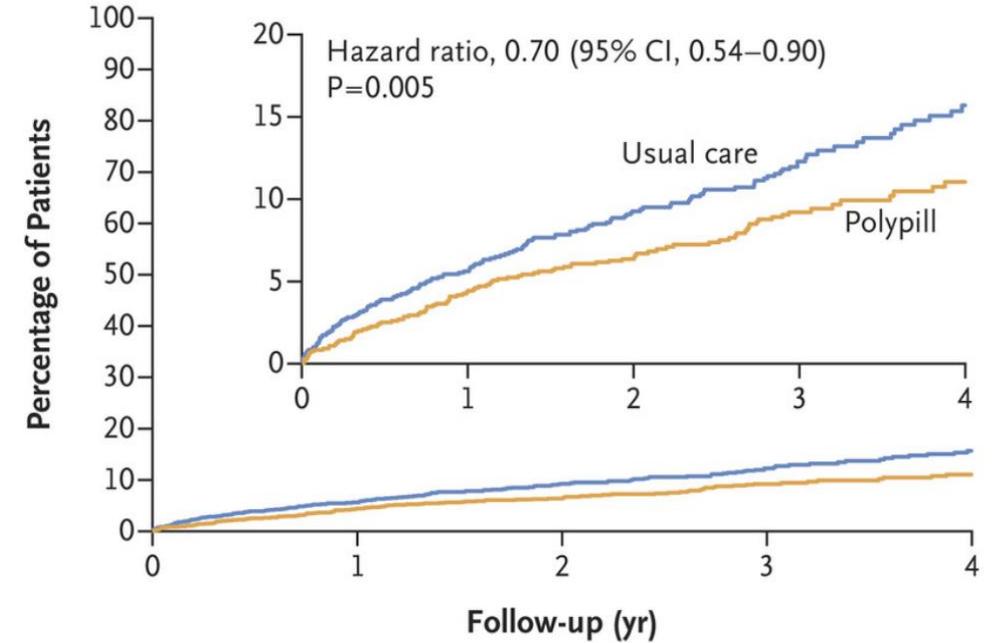
A Primary Outcome



No. at Risk

Usual care	1229	1075	852	518	196
Polypill	1237	1064	848	511	192

B Key Secondary Outcome



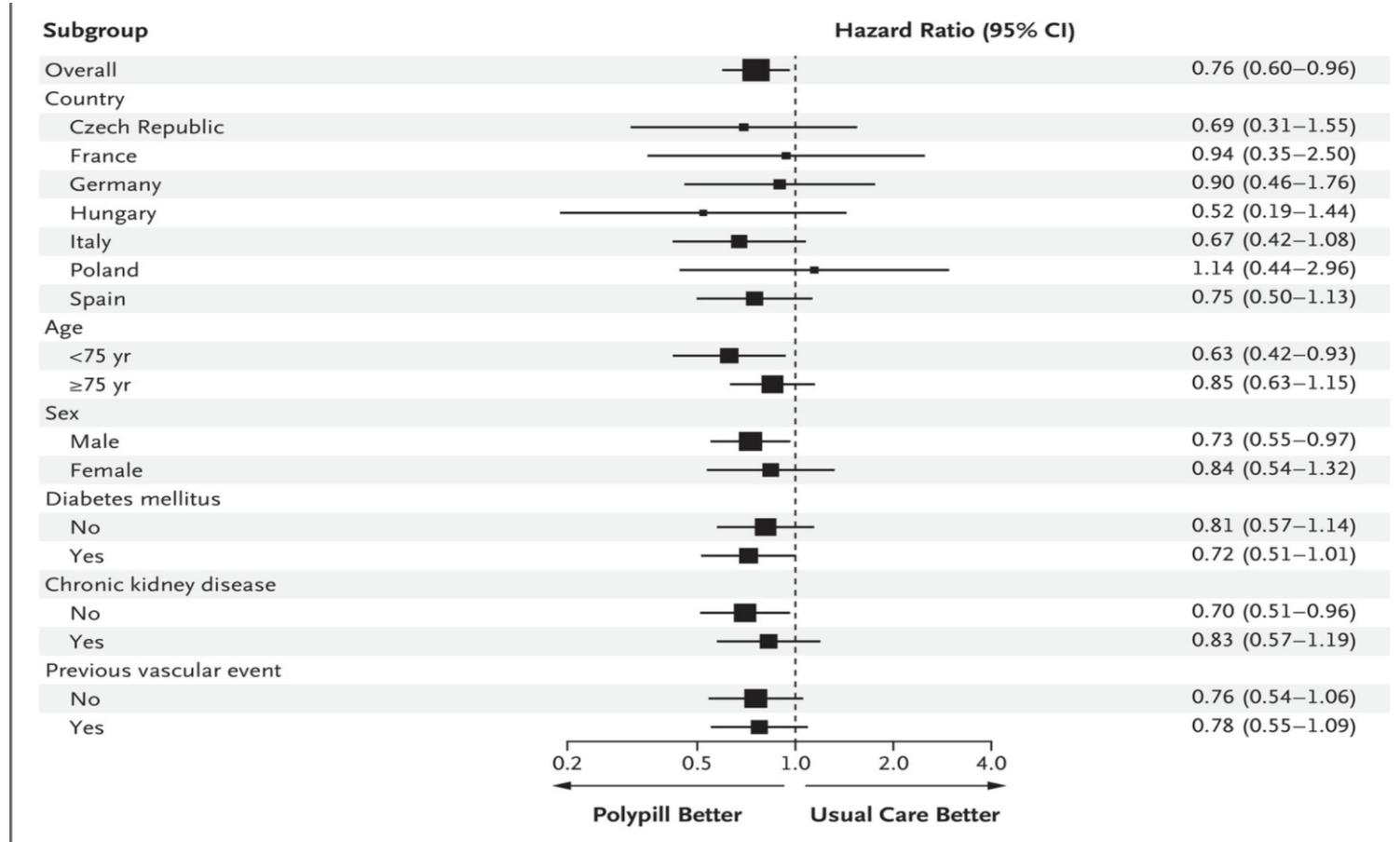
No. at Risk

Usual care	1229	1079	857	522	196
Polypill	1237	1074	859	521	201

ESTUDIO SECURE

Outcome	Polypill (N=1237)	Usual Care (N=1229)	Hazard Ratio (95% CI)*	P Value
	<i>number of patients (percent)</i>			
Primary outcome†	118 (9.5)	156 (12.7)	0.76 (0.60–0.96)	<0.001 for noninferiority; 0.02 for superiority
Key secondary outcome				
Composite of cardiovascular death, nonfatal type 1 myocardial infarction, or nonfatal ischemic stroke	101 (8.2)	144 (11.7)	0.70 (0.54–0.90)	0.005
Components of primary outcome				
Cardiovascular death	48 (3.9)	71 (5.8)	0.67 (0.47–0.97)	
Nonfatal type 1 myocardial infarction	44 (3.6)	62 (5.0)	0.71 (0.48–1.05)	
Nonfatal ischemic stroke	19 (1.5)	27 (2.2)	0.70 (0.39–1.26)	
Urgent revascularization	27 (2.2)	28 (2.3)	0.96 (0.57–1.63)	
Safety				
Death from any cause	115 (9.3)	117 (9.5)	0.97 (0.75–1.25)	
Death from noncardiovascular cause	67 (5.4)	46 (3.7)	1.42 (0.97–2.07)	

ESTUDIO SECURE



CONCLUSIONES (I)

- La falta de adherencia terapéutica es un **problema común por su repercusión sobre la salud y calidad de vida de los pacientes**, así como en el gasto sanitario.
- En situaciones de fracaso terapéutico, **considerar siempre la falta de adherencia**.
- Factores a tener en cuenta: **socioeconómicos, efectos adversos, complejidad del tratamiento**, enfermedades crónicas y asintomáticas, discontinuidad y falta de seguimiento.

CONCLUSIONES (II)

- Cuando el paciente tiene un conocimiento y comprensión adecuados de la enfermedad y de sus consecuencias, existe una mayor adhesión al tratamiento.
- Estrategias prácticas: evaluar la adherencia en nuestras consultas, revisar la receta electrónica (dispensación en farmacia) y polipíldora.
- Evidencia **demostrada en términos de reducción de mortalidad con empleo de polipíldora.**

MUCHAS GRACIAS ;)

