



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**COMPARACION ADHERENCIA TERAPEUTICA  
POLIPILDORA CONTRA TRATAMIENTO ESTANDAR  
PARA PREVENCION SECUNDARIA EN PACIENTES CON  
ANTECEDENTES DE INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:  
CARDIOLOGIA  
PRESENTA A:**

**DR. SERGIO VILLARROEL ESPINOZA**



**ASESORES:**

Dr. Martin Rosas Peralta  
Dra. Gabriela Borrayo Sánchez  
Dr. Erick Ramírez Arias

**CIUDAD DE MEXICO**

**2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina  
División de estudios de posgrado  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Dirección de Prestaciones Médicas  
Unidad de Atención Médica  
UMAE Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI**

**Título:**

**Comparación adherencia terapéutica polipíldora y terapia estándar para prevención secundaria en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio.**

**Tesista:**

**Dr. Sergio Villarroel Espinoza**

Médico Residente en Cardiología. UMAE, Hospital de Cardiología. CMN Siglo XXI. Domicilio: Av. Cuauhtémoc Col. Doctores 330 C.P. 06720. Teléfono: 56276900 ext. 22061-64. Correo electrónico: [drsevies@gmail.com](mailto:drsevies@gmail.com)

**Asesores de tesis:**

**Dr. Martin Rosas Peralta.**

Enc. de la División de Investigación en Salud. UMAE, Hospital de Cardiología. CMN SIGLO XXI. Domicilio: Av. Cuauhtémoc Col. Doctores 330 C.P. 06720. Teléfono: 56276900 ext. 22061-64. Correo electrónico: [mrosas\\_peralta@hotmail.com.mx](mailto:mrosas_peralta@hotmail.com.mx)

**Dra. Gabriela Borrayo Sánchez**

Coordinadora Nacional del Programa "A Todo Corazón y Código Infarto". Área de adscripción: UMAE, Hospital de Cardiología. CMN Siglo XXI. Domicilio: Av. Cuauhtémoc Col. Doctores 330 C.P. 06720. Teléfono: 56276900. Correo electrónico: [gabriela.borrayo@imss.gob.mx](mailto:gabriela.borrayo@imss.gob.mx)

**Dr. Erick Ramírez Arias.**

Jefe del Departamento de Urgencias. UMAE Hospital de Cardiología del CMN SXXI, Domicilio: Av. Cuauhtémoc Col. Doctores 330 C.P. 06720. Teléfono: 56276900 ext. 22061-64. Correo electrónico [erick.ramirez@imss.gob.mx](mailto:erick.ramirez@imss.gob.mx)

**Sede:**

UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

## AUTORIZACION DE TESIS

---

Dr. Efraín Arizmendi Uribe  
Director General, UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dr. Guillermo Saturno Chiu  
Director médico, UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dr. Eduardo Almeida Gutiérrez  
Director de educación en salud, UMAE Hospital de Cardiología Centro Médico  
Nacional Siglo XXI

---

Dra. Karina Lupercio Mora  
Jefe de la división de educación e investigación en salud de la UMAE Hospital de  
Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dr. Martin Rosas Peralta  
Asesor de tesis  
Encargado de la División de Investigación en Salud. UMAE, Hospital de Cardiología.  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dr. Gabriela Borrayo Sánchez  
Asesor de tesis  
Coordinadora Nacional del Programa “A Todo Corazón y Código Infarto”. Área de  
adscripción: UMAE, Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

Dr. Erick Ramírez Arias  
Asesor de tesis  
Jefe del Departamento de Urgencias. UMAE Hospital de Cardiología del Centro  
Médico Nacional Siglo XXI

## **Agradecimientos:**

A Dios porque está conmigo en cada momento y cada paso que doy, cuidándome y dándome fortaleza para continuar.

A la doctora Gabriela Borrayo Sánchez, gran profesional y ejemplo a seguir, icono de la Cardiología en México, gracias por todas sus enseñanzas.

Al doctor Martin Rosas Peralta, gracias por su confianza en mi persona, por invitarme a ser parte de este trabajo de investigación.

Al doctor Erick Ramírez Arias, amigo y excelente profesional, gracias a su paciencia y enseñanzas, apoyo incondicional para la elaboración del este trabajo de investigación.

A mis padres y hermanos, Felipe, Alcira, Dennis, Dadeiva y Carola, quienes me brindan su apoyo y confianza, preocupándose siempre por mi bienestar, pilares fundamentales para mi formación profesional, haciendo posible el sueño de ser Cardiólogo.

Finalmente a mis compañeros, maestros y amigos, quienes me brindaron su apoyo incondicional para mi formación profesional y para la elaboración de la tesis.

## INDICE

---

	<b>Paginas</b>
1. RESUMEN.....	7
2. MARCO TEÓRICO.....	8
3. JUSTIFICACION.....	11
4. HIPOTESIS.....	11
5. OBJETIVO GENERAL.....	12
6. DISEÑO.....	12
7. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	15
8. TRATAMIENTO .....	18
9. EVALUACION DEL ESTUDIO.....	29
10. GESTION DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	37
11. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	41
12. RESULTADOS.....	45
13. DISCUSION.....	55
14. CONCLUSION.....	56
15. BIBLIOGRAFÍA.....	57

## 1. RESUMEN

### **Comparación adherencia terapéutica polipíldora y terapia estándar para prevención secundaria en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio.**

Dr. Sergio Villarroel Espinoza. Dr. Martin Rosas Peralta. Dra. Gabriela Borrayo Dr. Erick Ramírez Arias.

**Introducción:** La enfermedad cardiovascular es la primera causa de la morbilidad en los países desarrollados y en vías de desarrollo. En México, el INEGI reporta más de 116, 002 muertes por enfermedades del corazón solo en el año 2013, de los cuales alrededor de 79,301 son por enfermedades isquémicas del corazón. La prevención secundaria farmacológica habitual se da con el uso de un beta bloqueador, una estatina, un inhibidor de ECA o ARA2, así como de aspirina. La Polipíldora cardiovascular es hoy una realidad y ha sido aprobado para su comercialización en México hace más de 3 años sin existir un estudio sobre su eficacia en la población mexicana.

**Objetivo:** Identificar el impacto en la adherencia terapéutica de prevención secundaria en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio con terapia estándar versus polipíldora.

**Material y Métodos:** Ensayo clínico aleatorio, abierto, prospectivo longitudinal se reclutaron pacientes de Julio a Octubre del 2016 en la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de 18-85 años, se formó un grupo de casos en quienes se haya implementado el código infarto y se formaran de forma aleatoria 1:1 dos grupos para recibir la Polipíldora o bien la terapia estándar por separado de los medicamentos otorgados para prevención secundaria. Todos los pacientes fueron seguidos a 3, 6 y 9 meses después de al menos 3 meses de haber sufrido el evento isquémico.

**Resultados:** Se reclutaron un total de 176 pacientes de los cuales por criterios se excluyeron 37 pacientes por tos secundaria a IECAS, 14 pacientes no aceptan ingresar al estudio, 9 pacientes por cirugía de revascularización y necesidad de anticoagulación, 5 pacientes con enfermedad renal severa, 2 pacientes con alergia a ácido acetil salicílico, 2 pacientes con incapacidad de autocuidado y 1 paciente por insuficiencia cardiaca congestiva. En total ingresaron al estudio un total de 106 pacientes de los cuales 59 corresponde al grupo de polipíldora y 47 al grupo de control con terapia convencional. Se aplicó la escala de adherencia Morisky, con puntuación mínima de 0 (alta adherencia) y máxima de 8 (baja adherencia). Los resultados obtenidos al año de seguimiento se evidencia alta adherencia en el grupo polipíldora en relación a la terapia convencional con un valor de  $p= 0.000$ .

**Conclusiones:** La terapia con polipíldora se constituye en una adecuada alternativa para prevención secundaria en paciente con antecedentes de infarto agudo de miocardio. La satisfacción y calidad de vida después del año de seguimiento mejora de manera favorable para el grupo polipíldora en relación al grupo de terapia estándar

**Palabras Clave:** Prevención Secundaria, Infarto Agudo de Miocardio con elevación del Segmento ST, Adherencia Terapéutica, México, IMSS



## 2. MARCO TEORICO

La Enfermedad cardiovascular (ECV) se ha convertido en la causa número una de muerte entre los hombres y mujeres de más de 65 años en Europa<sup>1</sup> y en América, sobre todo en países de medianos ingresos como México es la primera causa global de Muerte. Con el agravante de afectar principalmente a la población económicamente activa. La magnitud de la carga de enfermedades cardiovasculares se espera que crezca en paralelo con el de la población.<sup>2</sup> Por otra parte, el envejecimiento general de la población (proyectado a casi el doble para 2060 – pasando de 85 millones en 2008 a 151 millones en 2060 en la unión europea)<sup>2</sup> y la mejora en supervivencia de pacientes con enfermedad cardíaca coronaria (CHD) ha creado una gran población de adultos mayores elegibles para la prevención secundaria.

Existe amplia evidencia en la brecha en el tratamiento masivo y margen de mejora en prevención secundaria. La acción europea sobre la prevención secundaria a través de la intervención para reducir eventos (EUROASPIRE III) demostró que el 54% de los pacientes con un infarto de miocardio previo (IM) no había logrado niveles objetivo de presión arterial (PA) y 51% de los pacientes no había logrado niveles objetivo de colesterol (LDL-C) lipoproteína de baja densidad.<sup>3</sup>

A escala mundial, el escenario es aún más preocupante y existen amplias variaciones en el uso de terapias de drogas cardioprotectoras entre países. Datos del estudio de Epidemiología prospectiva urbana Rural (PUREA) mostraron que entre los participantes con antecedentes de enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular, sólo el 25% estaban tomando fármacos antiplaquetarios, 17% estaban tomando betabloqueantes, 20% estaban tomando inhibidores de la enzima (IECA) de angiotensina o los bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARBs) y 15% estaban tomando estatinas 5 años después de su evento coronario.<sup>4</sup> En países de bajos y medianos ingresos (México) en el mismo estudio , el uso de estos fármacos era tan bajo como 3%.

A pesar de los avances innovadores en las intervenciones terapéuticas, las tasas de mortalidad de enfermedad cardiovascular (ECV) siguen siendo elevadas, principalmente porque los pacientes no están siguiendo tratamiento médico ideal. Las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre medicamentos CV (es decir: las estatinas, los agentes antihipertensivos y antitrombótico) sigue siendo la intervención médica más común para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares. Se ha estimado que estos medicamentos solo pueden ser responsables de la mitad de la reducción general del 50% de la mortalidad por arteriopatía coronaria (CAD) observada en los últimos 20 años en algunos países occidentales.<sup>1</sup>

Sin embargo, la eficacia de la pauta recomienda tratamiento es seriamente obstaculizado principalmente debido a la no-adherencia. Varios registros han demostrado que los tratamientos de prevención CV se prescriben casi universalmente al momento del egreso después de un evento coronario, cambiando el enfoque de los prescriptores a guías de práctica clínicas sobre los múltiples factores que impiden la adherencia a los medicamentos por los pacientes. Se estima que 20% a 30% de los

pacientes no se adhieren a los regímenes de medicamentos y 30% a 40% no sigue las guías diseñadas para prevenir problemas de salud.

Cuando se prescribe medicación a largo plazo, 50% de los pacientes no se adhieren al régimen prescrito. Desafortunadamente a pesar de la eficacia establecida de medicamentos de la CV, adherencia en pacientes que toman estos medicamentos para la prevención de la ECV se ha estimado en sólo el 57% en un metanálisis reciente de casi 400.000 pacientes.<sup>5</sup>

La adherencia subóptima reduce la efectividad de estos medicamentos esenciales y es el motivo principal del bajo nivel óptimo de beneficio clínico, contribuyendo significativamente al empeoramiento de enfermedades y muertes en las evaluaciones de riesgo absoluto y relativo<sup>6</sup> Ocasionando en la población una proporción considerable de todos los eventos de ECV (~9% en Europa) mismas que podrían atribuirse a la mala adherencia a medicamentos<sup>7</sup>. Además, el incumplimiento de la medicación lleva una enorme carga económica y médica. Según el grupo farmacéutico de la Unión Europea (PGEU), se ha estimado que hay 194.500 muertes al año en la UE debido a la dosis no adecuada y la no adherencia a la medicación prescrita, resultando en un costo estimado en 125 billones de € anualmente<sup>8</sup>.

La adhesión es un fenómeno complejo y las barreras a la adherencia incluyen factores relacionados con el paciente, el prescriptor y el propio sistema sanitario<sup>6</sup>. Ciertas características inherentes a la población adulta madura y mayor (como complejidad de tratamiento, polifarmacia, deficiente accesibilidad a la atención médica y la falta de accesibilidad de tratamiento) vuelve a esta población especialmente vulnerable a las enfermedades cardiovasculares y la excluye de una adecuada prevención CV.

Aunque el no cumplimiento con la medicación en el adulto maduro y mayor está bien descrito en la literatura, la mayor frecuencia de dosificación y complejidad del tratamiento han repetidamente demostrado que disminuye la adherencia.<sup>6</sup> por lo tanto, una mejor comprensión de la carga de la falta de adherencia a la medicación de la CV en los pacientes, donde la evidencia es incompleta, así como en desarrollo y escala las intervenciones para mejorar los niveles de cumplimiento en esta población, parece razonable para la economía y el impacto en la salud.

Las estimaciones de incumplimiento en los más viejos o ancianos con enfermedades crónicas varían de 40% a 75%.<sup>9</sup> el incumplimiento a los regímenes de medicamentos en la mayor edad, independientemente del estado de la enfermedad, es una causa común de ingresos hospitalarios. Once por ciento de las hospitalizaciones en el grupo de edad  $\geq 65$  años son el resultado de falta de adherencia, y esto aumenta al 26% en el grupo de edad  $\geq 75$  años. Un porcentaje aún mayor (33%) de la hospitalización en mayores de edad tiene antecedentes de incumplimiento.<sup>9</sup>

Además de hospitalizaciones, rehospitalizaciones y admisión atención residencial resultante de la falta de adherencia en los pacientes son responsables de los costos directos a la sociedad. En muchos casos, parece probable que el ahorro en la utilización profesional de la salud o mejoras en los resultados de salud pagará los costos de mejorar la adherencia.

Una de las barreras a la adhesión que ha sido demostrado en los registros, estudios y ensayos es el número de pastillas y complejidad del tratamiento.<sup>10, 11</sup> en este aspecto, en la última década se ha visto una oleada de innovación técnica con el fin de proponer una estrategia de la polipíldora para efectivamente mejorar la adherencia al mismo tiempo que sirve como vehículo terapéutico para mejorar la accesibilidad en países.<sup>12</sup>

Recientemente se ha publicado un gran número de datos sobre los efectos de la polipíldora sobre la adherencia. Tres importantes ensayos clínicos aleatorios han probado recientemente el efecto de este enfoque de la adherencia, dando resultados espectaculares. Kanyini GAP,<sup>13</sup> IMPACT<sup>14</sup> y UMPIRE<sup>15</sup> encontraron los riesgos relativos de ser adherente de la polipíldora en comparación con el habitual cuidado de 1,49 (IC del 95%: 1.30-1.72;  $p < 0.001$ ); 1,75 (IC 95%: 1,52 2,03;  $p < 0.001$ ); y 1,33 (IC del 95% 1.26-1,41;  $p < 0.001$ ) respectivamente.

Más allá de los resultados de estos estudios, el estudio FOCUS (fármaco de combinación de dosis fija para la prevención Cardiovascular secundaria), financiado dentro del séptimo programa marco, ha intentado responder a la pregunta fundamental de que factores impiden la adecuada adherencia a los medicamentos de la prevención secundaria cardiovascular, así como llevar a cabo un ensayo clínico aleatorio (ECA) para estudiar el impacto de la polipíldora sobre cumplimiento (medido a través de la directa, píldora cuenta así como métodos indirectos autoinformados) en población post IAM.<sup>16</sup> el estudio consistió en un estudio transversal (fase 1) dirigido a dilucidar los factores que interfieren con la adecuada adherencia a los medicamentos de CV para la prevención secundaria después de un IAM.

Además, se aleatorizaron a 695 pacientes de fase 1 en un ensayo clínico controlado (fase 2) para probar el efecto de un polipíldora (contiene aspirina 100 mg, simvastatina 40mg y ramipril 2.5, 5 ó 10 mg) en comparación a las tres drogas administradas en forma separada sobre la adherencia, la presión (PA) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), así como de seguridad y tolerabilidad durante un período de 9 meses de seguimiento. En la fase 1, se analizó una cohorte de 5 países (Argentina, Brasil, Italia, Paraguay y España) de los 2118 pacientes. Pacientes fueron asignados al azar a la polipíldora o los tres fármacos por separado para la fase 2. Punto final primario fue la adherencia al tratamiento, medido en la visita final por el cuestionario de Morisky-Green autoinformada (MAQ) y la cuenta de píldoras (pacientes debían cumplir ambos criterios para la adhesión a la visita en persona para poder ser considerado adherente).

En la fase 1, total cumplimiento con la medicación CV definido como una puntuación de MAQ de 20 fue de 45,5%. En un modelo de regresión multivariable, el riesgo de ser no adherentes (MAQ < 20) se asoció con edad más temprana, la depresión, en un régimen de medicación compleja, pobre cobertura de seguro de salud y un menor nivel de apoyo social, con resultados consistentes a través de países.

En la fase 2, el grupo de la polipíldora demostró mejorar la adherencia en comparación con el grupo que recibió medicamentos separados después de 9 meses de seguimiento: 50.8% vs 41% ( $p = 0.019$ ; población intención de tratar) y 65,7% vs 55.7% ( $p = 0.012$ ; por habitantes de protocolo) cuando se utiliza el criterio de

valoración principal, asistir a la final visita con MAQ = 20 y píldora alta (80-110%) en combinación, para evaluar la adherencia. Adherencia fue mayor en el grupo FDC cuando se mide por MAQ sola (68% vs. 59%,  $p=0.049$ ). Se encontró ninguna diferencia de tratamiento en la carta recordativa en media PAS (mmHg 129,6 vs 128.6), significa que los niveles de LDL-C (89,9 vs 91,7 mg/dL), los eventos adversos graves (23 [6.6%] vs 21 [6%]) o muerte (1, 0.2% en cada grupo).

Los datos colectivos de estos cuatro ensayos clínicos aleatorios (ECA) han demostrado un beneficio significativo de la polipíldora sobre la adhesión de medicamentos de protección CV. Algunos resultados en ensayos clínicos de estudios multinacionales muestran francas diferencias en diversas regiones del mundo. Sobre todo, en lo que se refiere a usos y costumbres.

Así, la adherencia terapéutica debe explorarse en cada región para tratar de realizar acciones acordes a la circunstancia y la idiosincrasia de los pacientes en una región dada.

### **3. JUSTIFICACION**

Junto con el aumento de los costos del tratamiento de enfermedades cardiovasculares, este complejo problema requiere el uso de intervenciones innovadoras, sencillas y rentables que disminuirá la carga de enfermedades cardiovasculares. En este escenario complejo, el concepto de la polipíldora aparece como una idea atractiva y novedosa que puede mejorar significativamente la prevención CV disminuyendo los costos y mejorando el cumplimiento de los pacientes al tratamiento.<sup>17</sup> por otra parte, mejorar la adherencia ha consistentemente demostrado disminuir los MACE (eventos cardiovasculares mayores) y mejorar las estrategias de supervivencia.<sup>18</sup> Abordar el problema de mala adherencia y simplificar los regímenes de tratamiento siguen ofreciendo las intervenciones necesarias, tales como la polipíldora, la cual en teoría debe mejorar la gestión y cumplimiento de los pacientes y en última instancia, mejorar los resultados. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha realizado ningún Estudio Clínico Aleatorio para estudiar el impacto de una estrategia de la polipíldora sobre los resultados para la prevención secundaria de la CV. Esta es una pieza crucial de información que actualmente carece y es necesario, para probar una estrategia eficaz.

### **4. HIPOTESIS.**

El uso de la polipíldora es una estrategia que incluye tres componentes con probada eficacia como impacto positivo demostrado sobre la adherencia terapéutica y por ende puede ser capaz de reducir eventos cardiovasculares mayores en pacientes con historia reciente (> 3 meses y menos de un año) de infarto de miocardio (IM) por reducir la complejidad del tratamiento, la falta de adherencia y lograr el mejor control de factores de riesgo, reduciendo el riesgo de enfermedad recurrente y muerte en pacientes mayores con enfermedades cardiovasculares y reduciendo la carga de enfermedades cardiovasculares. Además de la pregunta clave sobre eficacia clínica, un ECA que compare una polipíldora con el tratamiento estándar de atención en IMSS-México también debería permitir recoger información sobre la salud y los resultados económicos en diferentes pacientes y comparar las diferencias en la

eficacia de una estrategia de la polipíldora entre los pacientes egresados de la estrategia Código Infarto (sistema de reperfusión temprana) que se lleva a cabo en la UMAE Hospital de Cardiología del CMN SXXI.

## **5. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

Valorar la eficacia de un polipíldora contiene aspirina (100 mg), ramipril (2,5, 5 o 10 mg) y Simvastatina (40mg o 20mg), para la prevención cardiovascular secundaria en los pacientes con edades entre 18 y 85 años con un infarto de miocardio reciente (3 meses).

### **5.1 Objetivo Primario**

- Evaluar la adherencia terapéutica y el confort de los pacientes de una estrategia de la polipíldora que contienen aspirina (100 mg), ramipril (2,5, 5 o 10 mgs) y Simvastatina (40 o 20 mgs) en comparación con el estándar de tratamiento (fármacos individuales con dosis ad-hoc).

### **5.2. Objetivos Secundarios**

**Los objetivos secundarios del estudio son:**

- Evaluar los factores relacionados con la adherencia en ambos brazos de tratamiento.
- Para evaluar si una estrategia de la polipíldora es eficaz en mejorar el cumplimiento de la terapéutica de base.
- Evaluar si una estrategia de la polipíldora es eficaz en la mejora de la línea base de calidad de vida.
- Evaluar si una estrategia de la polipíldora es capaz de mejorar el control de factores de riesgo cardiovascular. (Colesterol LDL y presión arterial sistólica y diastólica).
- Evaluar el desempeño de la estrategia de la polipíldora en la población a través de los diferentes estratos socio-económico de educación y de comorbilidad.
- Para evaluar la seguridad y la tolerabilidad de la estrategia de la polipíldora y la seguridad y la tolerabilidad de los medicamentos prescritos en el brazo de atención habitual.
- Evaluar la satisfacción del paciente en tomar la polipíldora.

## **6. DISEÑO DEL ESTUDIO**

### **6.1. Descripción del diseño del estudio**

Es un estudio de dos brazos en paralelo que compara la eficacia de una estrategia de la polipíldora versus el tratamiento farmacológico estándar (atención habitual según las prácticas clínicas locales) unicéntrico, prospectivo, al azar, abierto, dosis repetida en prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con un Infarto de Miocardio reciente (tres meses).

Un número total de 520 pacientes será aleatorio (1:1) a los brazos de tratamiento. Se reclutarán pacientes de un solo centro (UMAE hospital de cardiología del CMN SXXI, ciudad de México) pertenecientes al programa Código I (reperfusión temprana) con al menos 3 meses post evento agudo.

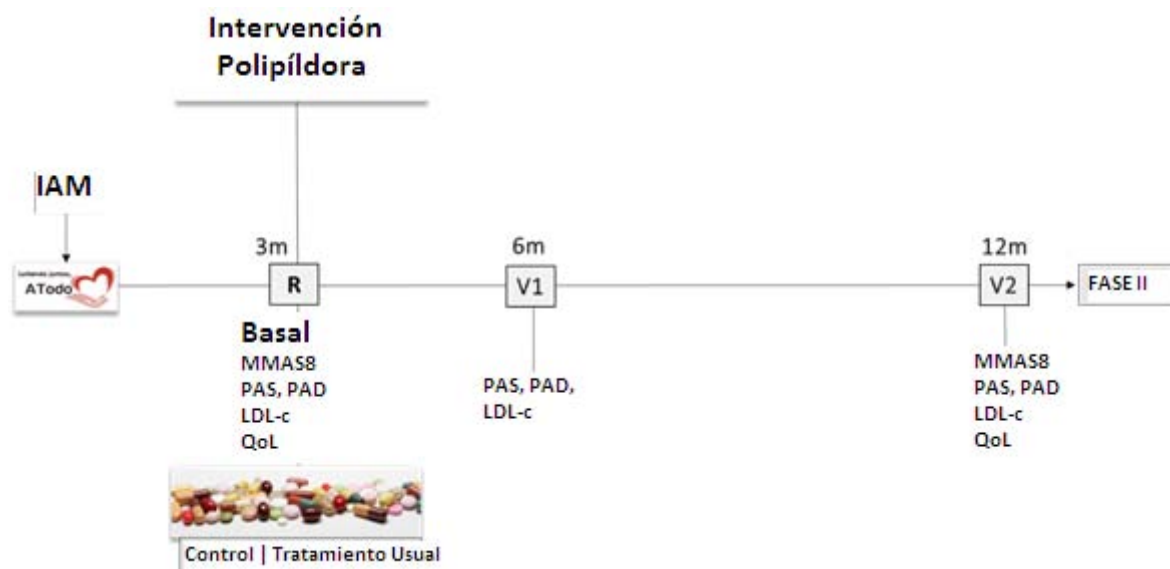
La edad de los pacientes será  $\geq 18$  años y diagnosticados con un infarto del miocardio de tipo 1, 3 meses previos de la matrícula de estudio. Una vez que se confirman los criterios de inclusión y exclusión, se incluirán pacientes en el estudio después de firmar el consentimiento informado. La Asignación al azar llevará a cabo a los tres meses del evento índice (IAM tipo I) en una proporción de 1:1 a uno de los dos brazos:

- Polipíldora
- Tratamiento estándar por separado

Pacientes asignados al azar al brazo de polipíldora comenzará el tratamiento al término de la semana 12 del evento índice (IAM tipo I) a discreción del médico.

Los Pacientes se someterán a seguimiento hasta un año post IAM. Habrá 3 visitas en el mes 3 (ingreso y aleatorización), seguimiento al 6 y 12 mes. (Figura 1)

Figura 1. Diseño del estudio



### R: Aleatorización

## 6.2 Diseño del estudio

Es un estudio unicéntrico, prospectivo, paralelo de dos brazos al azar, abierto, dosis repetidas, que se considera adecuado para comparar ambas estrategias. (Polipíldora vs. Tratamiento Estándar)

### 6.3 Duración de la participación en el estudio.

La duración de seguimiento de 1 año desde su inclusión en el estudio ha sido elegida para alcanzar el número de eventos necesarios.

Meta 3   Accesibilidad, la adherencia y la asequibilidad de los medicamentos. Estudio PRIMMEX								
	Año 1				Año 2			
Trimestre	1	2	3	4	1	2	3	4
<b>Estudio Piloto</b>								
Reclutamiento								
Seguimiento								
Análisis								
Difusión								

## 7. SELECCION DE PACIENTES

### 7.1 Número de Pacientes

Un total de 520 pacientes será al azar (260 pacientes por brazo de estudio).

### 7.2 Escrutinio de pacientes

Los pacientes pueden ser examinados en cualquier momento dentro de las primeras 12 semanas después del evento (infarto del miocardio de tipo 1) siempre que esté clínicamente estable y listo para recibir tratamiento de prevención secundaria, incluyendo la fase de hospital. Pacientes con arritmias ventriculares que necesitan más evaluación de terapia o en pacientes con fibrilación auricular no serán elegibles. Pacientes programados para revascularización coronaria (PCI o CABG) no pueden ser seleccionados al azar hasta que el procedimiento se realice siempre y cuando esto suceda dentro de las primeras 12 semanas del evento índice.

### 7.3 Criterios de inclusión

Para ser elegible para entrar en el estudio los candidatos deben cumplir todos los criterios siguientes:

1. Dar su consentimiento después de la información.
2. pacientes diagnosticados de infarto de miocardio tipo 1 dentro de las 12 semanas anteriores.
3. los sujetos deben ser  $\geq 35$  años de edad y menores de 85, de cualquier género.
  - a. Leve a moderada disfunción renal: definida como la depuración de creatinina (CrCl) 60-30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>.
  - b. Infarto de miocardio previo: definido como un infarto de miocardio que ocurre dentro de las 12 semanas previas a su ingreso.

### 7.4 Criterios de exclusión

1. Incapaz de firmar el consentimiento informado.
2. Contraindicaciones a cualquiera de los componentes de la polipíldora.

3. Enfermedad Mental que limite la capacidad de autocuidado.
4. Participando en otro ensayo clínico.
5. Severa insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA III-IV).
6. Severa enfermedad renal (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 30ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
7. Severo deterioro hepático, hígado con cirrosis ó las aminotransferasas superiores a 3 veces el límite superior del límite normal.
8. Alergia a la lactosa, maní o soya.
9. Necesidad de anticoagulación oral en el momento de la aleatorización o proyectadas en el futuro cercano.
10. Cualquier condición que limite la esperanza de vida < 2 años, incluyendo pero no limitado a la malignidad activa.
11. Importantes arritmias (incluyendo arritmias ventriculares sin resolver las o fibrilación atrial) que conduzcan a inestabilidad hemodinámica.
12. Programado de revascularización coronaria (pacientes pueden ser al azar después de revascularización final si se completa dentro del plazo antes especificado).
13. No acepta la solicitud, expedición y uso de datos bajo seudónimo
14. Personas dependientes del patrocinador, investigador o institución sitio en fase de investigación.

Pacientes que cumpliendo con criterios de inclusión y no presenta ninguno de los criterios de exclusión en momento de la detección preventiva será invitados a participar en el ensayo clínico.

### **7.5 El consentimiento informado.**

Se proporcionará al paciente una hoja de información (HI) para facilitar este proceso. Donde se explica adecuadamente el objetivo del ensayo tratamiento, beneficios previstos y los riesgos potenciales de tomar parte en el juicio al participante. Haciendo hincapié en que el paciente está totalmente libre de negarse a participar o retirarse en cualquier momento del ensayo.

Debe dar tiempo para que el paciente lea sin prisa la hoja de información y preguntas, que deben ser contestadas a satisfacción de los pacientes. Debe expresar el paciente continuo interés en participar en el ensayo, al paciente además se le pedirá que firme y feche la última versión de la forma de consentimiento informado (ICF). El investigador también firma y fecha el Consentimiento informado. El paciente recibirá una copia del consentimiento informado, otra copia de la CIF será presentada en las notas de hospital (si corresponde), y el original colocado en el archivo de sitio de investigador (ISF).

### **7.6 Asignación al azar.**

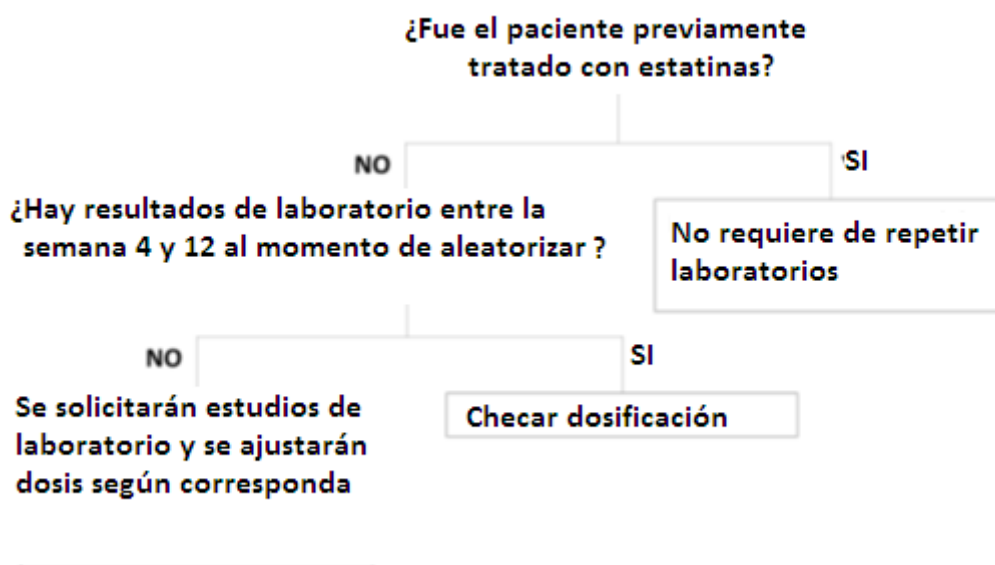
Después de firmar el formulario de consentimiento informado (ICF), los pacientes serán incluidos (< 3 meses) y aleatorizados al tercer mes del evento (1:1) estratificado para recibir la polipíldora o tratamiento estándar para la prevención cardiovascular. Un sistema centralizado en línea se utilizará para generar aleatorización



## 7.7 Evaluación de seguridad post aleatorización.

Para maximizar el control de efectos adversos del tratamiento y cumplir con las guías actuales, se realizará un análisis de laboratorio de 4-6 semanas (para la seguridad y eficacia de las estatinas y los IECA). Se espera que una gran proporción de los pacientes estarán ya con la estatina desde su egreso post IAM y el tratamiento de IECA también y puede por lo tanto no necesitar más análisis en 4-6 semanas para verificar la eficacia o la seguridad. Como alternativa, para aquellos pacientes que requieran vigilancia estrecha debido a la iniciación de las estatinas o aspirina, los pacientes pueden ser registrados antes el análisis de laboratorio de 4 a 6 semanas o después. Para los pacientes inscritos después del análisis de 4-6 semanas, el médico tratante valorara estatinas e IECA según guías de práctica clínica, creatinina, CPK, electrolitos y niveles de colesterol total y LDL.

El siguiente algoritmo describe el seguimiento de los pacientes en la fase subaguda:



## 7.8 Retirada de los pacientes del estudio

Los pacientes son libres de retirarse del estudio en cualquier momento sin dar razón para el retiro y con la seguridad de que su decisión no influirá en atención médica posterior. El motivo de retiro debe documentarse en el formulario de informe de caso electrónico (ICE). La Retirada del estudio los pacientes serán alentados a completar las evaluaciones finales mismo como pacientes completando el estudio según el protocolo, especialmente evaluaciones de seguridad. Se realizarán esfuerzos razonables en contacto con pacientes que se pierden durante el seguimiento. Cada retiro del paciente debe ser documentada en la escritura en el ICE.

Los pacientes pueden interrumpir el estudio tratamiento y ser retirados del estudio por cualquiera de las siguientes razones:

1. Petición del paciente.
2. Perdidos durante el seguimiento.
3. Si a las 4-6 semanas el laboratorio indica que el tratamiento no es seguro para el paciente

4. ocurrencia de los eventos adversos no compatibles con la continuación de la participación de pacientes en el estudio, en opinión del investigador, que puede incluir, pero no está limitados a:
  - a) Muerte.
  - b) Amenaza para la vida.
  - c) Requiere hospitalización o prolonga la hospitalización existente.
  - d) Resultados en incapacidad persistente o significativa o discapacidad.
  - e) Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
5. Es cualquier otro evento de importancia médica que pueda poner en peligro el bienestar del paciente o puede requerir intervención para prevenir el uno del otro por encima de los resultados.

Los pacientes quienes suspendan o se suspendan del seguimiento para el estudio PRIMMEX no podrán ser reemplazados.

### **7.9 Criterios para discontinuación del estudio**

La interrupción del estudio puede ocurrir debido a lo siguiente:

1. Reacción adversa: Si el paciente presenta una reacción adversa que dada su gravedad o la naturaleza, justifica la interrupción del estudio.
2. No cumplir con cualquier y todos los criterios de inclusión o exclusión.
3. Violación del protocolo clínico.

El investigador del estudio incluirá la información correspondiente en el expediente en cuanto a las razones de la discontinuación del estudio.

### **7.10 Fin del estudio**

El Final del ensayo se define como la última visita del último paciente, que tendrá lugar dependiendo de los tiempos de reclutamiento.

### **7.11 Criterios para la interrupción del ensayo**

Terminación anticipada de la prueba se llevará a cabo en los siguientes casos:

- El objetivo primario es alcanzado durante el análisis interino
- Debido a problemas de seguridad.
- Si persistente bajo reclutamiento, adhesión pobre al protocolo, la tasa de eventos baja u otros problemas con la realización de la prueba que pueden limitar su capacidad para proporcionar una clara respuesta a la pregunta de investigación. Decisión en base a estos criterios sólo se hará después de que se agoten todas las medidas para mejorar los problemas de limitación.

## 8. Tratamientos

### 8.1 Identidad de los medicamentos en investigación (IMPs)

La combinación Polipíldora contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico, simvastatina 40 mg y 2.5, 5 ó 10 mg de ramipril.

Tratamiento estándar con 100 mgrs de ácido acetil salicílico, Simvastatina 40 mgrs y enalapril 10 mgrs

### 8.2 Contraindicaciones terapéuticas

- Hipersensibilidad a las sustancias activas, a cualquiera de los excipientes, a otros salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), a otros inhibidores de la ECA (enzima convertidora de angiotensina) o tartrazina.
- Hipersensibilidad para la soya o maní.
- En el caso de historia de anteriores ataques de asma u otras reacciones alérgicas a ácido salicílico o a otros analgésicos no esteroideos / anti-inflamatorios.
- Úlceras gástricas y entéricas agudas.
- Hemofilia y otros trastornos hemorrágicos
- Disfunción renal o hepática severa.
- Pacientes en diálisis.
- Severa Insuficiencia Cardíaca.
- Tratamiento concomitante con metotrexato a dosis de 15 mg o más por semana.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma inducido o exacerbado por el ácido acetilsalicílico.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes inexplicables de transaminasas del suero superior a 3 veces el límite superior del normal.
- Debido al riesgo de rabdomiólisis tratamiento concomitante con tipranavir o ritonavir.
- Debido al riesgo de rabdomiólisis tratamiento concomitante con ciclosporina.
- Historia de angioedema (hereditario, idiopático o debido a angioedema previo con inhibidores de la ECA o antagonistas del receptor de angiotensina II (AIIRAs).
- Estenosis significativa de arteria renal bilateral o estenosis de la arteria renal en un riñón de funcionamiento único.
- Ramipril no debe utilizarse en pacientes con Estados hipotensos o hemodinámicamente inestables.
- Contraindicación existente a los productos que contiene Aliskiren.

**Ácido acetilsalicílico** es un salicilato con el nombre químico ácido 2-ethanoylhydroxybenzoic.

Los efectos adversos de la aspirina han sido bien estudiados y caracterizados. Perforación del tracto gastrointestinal, ulceración y sangrado son los efectos adversos

asociados con la terapia de aspirina a largo plazo. Debido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas es el mecanismo común para los efectos beneficiosos de trombofilácticos y los efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal, es poco probable que los beneficios pueden lograrse sin algún grado de riesgo.

El riesgo principal de la aspirina, al igual que con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), es el sangrado. Aunque los efectos antiagregantes de la aspirina probablemente contribuyen a un aumento en el riesgo de sangrado, como destacaba un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico de 0,2 eventos por 1000 pacientes-year<sup>19</sup>, la mayor parte del aumento del riesgo de sangrado tiene una etiología del tracto gastrointestinal. Una relación entre dosis de aspirinas y úlcera gástrica sangrante como crónica ha sido demostrada en ensayos clínicos. Por desgracia, preparaciones de aspirina tamponada o entérica no parecen influir en el riesgo de hemorragia grave en el tracto gastrointestinal superior. De hecho, se han encontrado diferencias en la frecuencia de complicaciones gastrointestinales con el uso de dosis bajas de aspirina ya sea como cubierta con capa entérica o tabletas simples.<sup>20</sup>

Mientras que la sangría gastrointestinal se incrementa con el uso de aspirina, en los estudios de prevención secundaria este resultado es raro, manejable y no utiliza para causar muertes. Además, la posibilidad de que este resultado adverso debe compararse con el hallazgo de muy importante y clínicamente significativo de una reducción en todo-causan mortalidad (el estándar de oro para la efectividad de la droga). Este beneficio, junto con reducciones sustanciales y comparables en los eventos vasculares no fatales, conduce a la conclusión de que la relación beneficio-riesgo de aspirina en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares y cerebrovasculares es muy favorable.<sup>21</sup>

### **Contraindicaciones para el ácido acetilsalicílico**

Hipersensibilidad a los salicilatos o AINEs; hemofilia, sangrado de úlceras o Estados hemorrágicos.

**Ramipril** es un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina con el nombre químico (2S, 3aS y 6aS) -1 [(S) - N-[(S) -1-carboxi-3fenylpropyl] Alanil] octahydrocyclopenta [b] pirrol-2-carboxílico, 1-etil-ester.

El perfil de seguridad del ramipril parece ser consistente con la de otros IECAS. Efectos adversos asociados con estos agentes en entornos de ensayo clínicos fueron generalmente leves y raramente requieren discontinuación de la terapia. Conocidos los efectos adversos incluyen angioedema, tos, hiperpotasemia y disfunción renal. En general, el ramipril tiene un buen perfil de seguridad y es generalmente bien tolerado.

**Renal:** El tratamiento con Ramipril puede deteriorar la función renal y en casos aislados puede haber progresión a insuficiencia renal aguda.

**Alérgicas:** Reacciones de hipersensibilidad acompañan de prurito, erupción, falla de la respiración y a veces fiebre puede ocurrir, pero se suele resolver espontáneamente tras la retirada del Ramipril. Además, pueden ocurrir las siguientes reacciones cutáneas y mucosas: enrojecimiento de las zonas de piel con el acompañamiento de

sensación de calor, conjuntivitis, prurito, urticaria, otros la piel o mucosa erupciones (máculo-papular y exantema liquenoide y enantema, eritema multiforme), pronunciado a veces caída del cabello, exacerbación de disturbios de perfusión por estenosis vasculares y precipitación o intensificación del fenómeno de Raynaud. Se han observado en casos aislados, pénfigo, exacerbación de psoriasis, del psoriasisiform y penfigoide exantema y enantema, síndrome de Stevens – Johnson, necrosis epidérmica tóxica, hipersensibilidad de la piel a la luz y Onicolisis.

**Reacciones hematológicas:** rara vez, un suave - en casos severos – reducción del recuento de glóbulos rojos y hemoglobina contenida, recuento de glóbulos blancos o plaquetas en la sangre puede desarrollar. En casos aislados, puede ocurrir depresión de la médula, pancitopenia y agranulocitosis. En casos aislados se puede desarrollar anemia hemolítica. Puede ocurrir vasculitis, dolores musculares y articulares, fiebre y eosinofilia. Títulos elevados de anticuerpos antinucleares se han visto con otros inhibidores de la ECA.

**Tracto respiratorio:** puede ocurrir una tos seca de cosquillas. Esto es posiblemente debido a la inhibición de ACE deseada como son los siguientes efectos adversos: rinitis, sinusitis, bronquitis y, sobre todo en pacientes con cosquillas tos, broncoespasmo. Otras reacciones adversas: trastornos del equilibrio, dolor de cabeza, nerviosismo, inquietud, temblor, sueño trastornos, confusión, pérdida de apetito, estado de ánimo depresivo, sensación de ansiedad, parestesias, infrecuente, puede ocurrir alteraciones del olfato y del gusto o pérdida parcial, a veces completa de sabor, calambres musculares, impotencia eréctil y deseo sexual reducido.

**Resultados de la prueba de laboratorio:** aumentos en la creatinina de suero y nitrógeno de urea de sangre pueden ocurrir, en particular con insuficiencia renal o en pacientes previamente tratados con un diurético. Puede deteriorarse proteinuria preexistente (aunque los inhibidores de la ECA generalmente reducen la proteinuria), o puede haber un aumento en la diuresis.

**Contraindicaciones de Ramipril.** Ramipril cápsulas están contraindicados en pacientes hipersensibles al producto o a cualquier otro inhibidor de la ECA (por ejemplo, un paciente que ha experimentado angioedema durante la terapia con cualquier IECA).

**Simvastatina:** es un fármaco hipolipemiente completamente sintético perteneciente a la clase de fármacos denominada estatinas [(1"S",3"R",7"S",8"S", 8a"R")-8-[2-[(2"R",4"R")-4-hydroxy-6-oxooxan-2-yl] ethyl]-3,7-dimethyl-1,2,3,7,8, 8a-hexahydronaphthalen-1-yl] 2,2-dimethylbutanoate.

Las reacciones adversas más comunes efectos Colaterales de la Simvastatina en los pacientes tratados que condujeron a la interrupción del tratamiento y se produjo a una tasa mayor que el placebo en los datos de ECA fueron:

- -Mialgia (0,7%).
- -Diarrea (0.5%).
- -Náuseas (0.4%).
- -Aumento de alanina aminotransferasa (0.4%).

- -Aumento de la enzima hepática (0.4%).

Datos están disponibles sobre la seguridad de Simvastatina de ensayos clínicos aleatorios, posteriores análisis e informes para organismos reguladores. Simvastatina es generalmente bien tolerado en toda la gama de dosis terapéuticas, con la excepción de una tasa ligeramente mayor de elevaciones de enzimas hepáticas con Simvastatina 80 mg/día, que no parece conferir un mayor riesgo de eventos adversos clínicamente importantes. Simvastatina se asocia con una baja incidencia de toxicidad muscular. No se asocia con efectos adversos neurológicos, cognitivos o renales y no requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal, debido a su perfil farmacocinético favorable.

En los años de pacientes  $\geq 65$  años de edad, Simvastatina es bien tolerada sin aumento dependiente de la dosis en los eventos adversos hasta la dosis máxima diaria de 80 mg/día. Así, la Simvastatina es una estatina seguro y bien tolerado para el uso en una amplia gama de pacientes. Los siguientes eventos adversos se describen:

**Músculo esquelético:** Miopatía es más referente a efectos adversos de las estatinas. El síntoma más común de miotoxicidad por estatinas es mialgia (dolor muscular, debilidad o calambres) con los niveles de normales de creatina fosfocinasa (CK). Afortunadamente, miopatía y rabdomiólisis son muy raros con monoterapia. El riesgo de miopatía durante el tratamiento con estatinas se incrementa con administración concurrente de ciclosporina, derivados del ácido fibríco, eritromicina, claritromicina, la hepatitis C telaprevir de inhibidor de proteasa, combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH, como saquinavir más ritonavir, lopinavir más ritonavir, tipranavir más ritonavir, darunavir más ritonavir, fosamprenavir y fosamprenavir más ritonavir, niacina o antifúngicos azoles.

Casos raros de rabdomiólisis con insuficiencia renal aguda secundaria a mioglobinuria se han divulgado con Simvastatina y con otros fármacos de esta clase. Antecedentes de insuficiencia renal pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de rabdomiólisis. Estos pacientes merecen más vigilancia para los efectos del músculo esquelético. Simvastatina, como otras estatinas, causa ocasionalmente Miopatía, definida como dolores musculares o debilidad muscular junto con aumentos en los valores de creatina fosfoquinasa (CPK)  $> 10$  veces LSN. El uso concomitante de dosis más altas de Simvastatina con ciertas drogas como ciclosporina o inhibidores fuertes de CYP3A4 (p. ej., claritromicina, itraconazol e inhibidores de la proteasa de VIH) aumenta el riesgo de miopatía/rabdomiólisis. Ha habido raros informes de miopatía necrotizante (IMN) y miopatía autoinmune, asociada con el uso de estatinas. IMN es caracterizada por: debilidad muscular proximal y creatincinasa elevada del suero, que persisten a pesar de la discontinuación del tratamiento; con estatinas biopsia del músculo muestra Miopatía necrotizante sin inflamación significativa; mejora con agentes inmunosupresores.

**Disfunción hepática:** Estatinas, como otras terapias hipolipemiantes, se han asociado con anomalías bioquímicas de la función hepática. Elevaciones persistentes ( $> 3$  veces el límite superior normal [ULN] que ocurre en 2 o más ocasiones) en el suero de las transaminasas ocurrieron en 0,7% de los pacientes que recibieron LIPITOR en

ensayos clínicos. La incidencia de estas anomalías fue de 0.2%, 0.2%, 0.6% y 2.3% para 10, 20, 40 y 80 mg, respectivamente.

**Función endócrina:** Se han reportado aumentos en HbA1c y niveles de glucosa en ayunas suero con inhibidores de HMG-CoA reductasa, incluyendo Simvastatina. Las estatinas interfieren con la síntesis de colesterol y teóricamente podrían embotar producción de esteroides suprarrenal y gonadal. Estudios clínicos han demostrado que Simvastatina reduce la concentración plasmática basal de cortisol ni afectar reserva suprarrenal. Los efectos de las estatinas sobre la fertilidad masculina no han estudiado en un número adecuado de pacientes. Los efectos, si los hubiere, en el eje hipofisario-gonadal en mujeres premenopáusicas son desconocidos.

Debe tener precaución si una estatina se administra concomitantemente con fármacos que pueden disminuir los niveles o la actividad de las hormonas esteroides endógenas, tales como ketoconazol, espironolactona y cimetidina.

**Otras reacciones adversas en estudios controlados con placebo incluyen:**

**Cuerpo como un todo:** malestar general, pirexia;

**Sistema digestivo:** malestar abdominal, eructos, flatulencia, hepatitis, colestasis;

**Sistema musculoesquelético:** dolor musculoesquelético, fatiga muscular, dolor de cuello, conjunto hinchazón;

**Sistema metabólico y nutricional:** aumento de transaminasas, pruebas de función hepática anormal, aumento de fosfatasa alcalina sanguínea, aumento de creatina fosfocinasa, hiperglucemia;

**Sistema nervioso:** pesadilla.

**Sistema respiratorio:** epistaxis.

**Piel y apéndices:** urticaria.

**Sentidos especiales:** visión borrosa, tinnitus; Sistema urogenital: orina leucocitos positivo. El efecto adverso de la Simvastatina se resume a continuación:

**Efectos secundarios comunes** (afecta de 1 a 10 usuarios en 100) incluyen: inflamación de los conductos nasales, dolor en la garganta, sangrado de nariz de alergias aumenta la azúcar en la sangre los niveles (si usted tiene diabetes continuar monitoreo cuidadoso de los niveles de alteraciones), aumento de náuseas de dolor de cabeza y de la creatina de sangre, estreñimiento, viento, indigestión, dolor común de la diarrea, dolor muscular y resultados de la prueba de sangre de dolor de espalda que indican su función hepática pueden ser anormales

**Efectos secundarios poco comunes** (afecta de 1 a 10 usuarios de 1000) incluyen: anorexia (pérdida de apetito), aumento de peso, disminución en los niveles de azúcar en la sangre (si usted tiene diabetes debe seguir un monitoreo cuidadoso de los niveles de azúcar en la sangre) teniendo pesadillas, insomnio mareos, entumecimiento u hormigueo en los dedos y dedos de los pies, reducción de sensación de dolor o

toque, cambio del sentido del gusto, pérdida de la memoria borrosa visión, zumbido en los oídos o cabeza vómitos , eructo, abdominales dolor superior e inferior, pancreatitis (inflamación del páncreas conduce a dolor de estómago) hepatitis (inflamación del hígado) Erupción, erupción cutánea y prurito, urticaria, dolor de cuello de pérdida de cabello, fatiga de fatiga muscular, sensación de malestar, debilidad, dolor en el pecho, hinchazón sobre todo en los tobillos (edema).

**Efectos adversos raros** (afecta de 1 a 10 usuarios en 10.000) incluyen: disturbio visual inesperado sangrado o moretones colestasis (coloración amarillenta de la piel y la esclerótica de los ojos) lesión del tendón

**Efectos adversos muy raros** (afecta a menos de 1 usuario en 10.000) incluyen: reacción alérgica - los síntomas pueden incluir sibilancias repentinas y dolor en el pecho o tirantez, hinchazón de los párpados, cara, labios, boca, lengua o garganta, dificultad respiratoria, colapso ginecomastia de pérdida de audición (agrandamiento de las mamas en hombres y mujeres).

**Posibles efectos secundarios** registrados con algunas estatinas (medicamentos del mismo tipo): dificultades sexuales, depresión, respiración problemas incluyendo tos persistente y/o dificultad para respirar o fiebre, colestasis (coloración amarillenta de la piel y la esclerótica de los ojos), lesión del tendón

#### **Contraindicaciones para Simvastatina**

- -Enfermedad hepática activa, que puede incluir elevaciones persistentes inexplicables de los niveles de transaminasas hepáticas.
- -Hipersensibilidad a cualquier componente de este medicamento

#### **Presentaciones**

Los pacientes asignados a polipíldora iniciarán tratamiento con:

- ASA 100 mg, Simvastatina 40 mg, ramipril 2.5mg
- ASA 100 mg, Simvastatina 40 mg, ramipril 5 mg
- ASA 100 mg, Simvastatina 40 mg, ramipril 10 mg

Pacientes asignados al azar para recibir atención habitual seguirán la terapia estándar (que se iniciará en la admisión), según las guías clínicas y la práctica clínica local.

#### **Cegamiento del Estudio**

**El estudio no es cegado.**

El principal objetivo de PRIMMEX es probar la eficacia de la estrategia de tratamiento simple de principios activos bioequivalentes en un modo fácil de usar, la cápsula una vez al día versus el régimen de tratamiento multi-píldora. Para probar esta hipótesis, el diseño no permite el cegamiento de los tratamientos.



## Medicación

Suministro de medicamentos en el brazo de intervención

- Las drogas serán enviadas a la central de abasto de la UMAE Hospital de cardiología del CMN SXXI, Ciudad de México; por un suministro de medicamento empresa especializada.
- se proporcionará a todos los pacientes en el brazo de la polipíldora.
- A los participantes se les proporcionarán los medicamentos en cuestión según corresponda para cubrir el período de tratamiento y tendrán la dosis asignada. (un total de 105 dosis para cubrir 3 meses + dos semanas de suministro de la polipíldora). Los pacientes se proveerán con una fecha de recarga de prescripción a los 90 días. Si los pacientes no cumplen después de 104 días serán contactados por teléfono. El suministro de medicamentos en el brazo de la atención habitual

## Devolución o destrucción de suministro de medicamentos

Al finalizar el estudio, la reconciliación final de la droga en estudio (enviado, consumido y restante) debe realizarse. La reconciliación final de la droga se registrará en el formulario correspondiente, firmada y fechada. Cualquier discrepancia será investigada, resuelta y documentada antes de la destrucción de retorno o drogas. De drogas destruidas en el sitio, un certificado de destrucción de cavado se emitirá y se proporcionó al patrocinador y una copia en los archivos de estudio.

### 8.2 Régimen de Dosis

Un total de 260 pacientes recibirá una dosis oral una vez al día de la Polipíldora CNIC-Ferrer para toda la duración del estudio. Un total de 260 pacientes asignados al azar al brazo de atención habitual a seguir tratamiento estándar para la prevención secundaria de la CV, según las guías de práctica clínica. Ajuste de dosis debe realizarse con precaución en ambos grupos. Se proporcionan pautas generales para pacientes que ya recibían estatinas e IECA antes de la inserción y para pacientes:

1. Los que ya toman estatinas o ramipril antes de la inscripción: recambio de la medicación anterior por el estudio de las drogas debe realizarse teniendo en cuenta las diferencias en potencia, propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas de las diferentes drogas.

#### a. Tratamiento con estatinas:

Los pacientes asignados al azar al brazo de la polipíldora: empezar con la combinación (40 mg de Simvastatina) a menos que este contraindicado. Los Pacientes asignados al azar al brazo de control: los médicos deben individualizar dosis de estatina según Perfil de factor de riesgo individual de pacientes, nivel de colesterol y la historia de efectos secundarios

#### b. Tratamiento con IECA:

Pacientes asignados al azar al brazo de la polipíldora: pacientes con tratamiento previo de los IECA deben ser tratados con las dosis bioequivalentes de ramipril.

Pacientes asignados al azar al brazo de control: continuar con el tratamiento prescrito anteriormente a menos que este contraindicado por la situación hemodinámica del paciente.

**2. Pacientes de Novo:** Usar guías locales de prevención primaria:

**a. Tratamiento con Estatinas:**

Las guías ESC recomiendan tratamiento estatina alta intensidad independientemente de la línea de base nivel LDL-C y continuar indefinidamente. "Este tratamiento comenzó temprano durante el ingreso, es como esto aumenta el cumplimiento de los pacientes después de la descarga y dado en altas dosis, es como ésta se asocia con beneficios clínicos tempranos y sostenidos. El objetivo del tratamiento es una concentración de colesterol LDL de 1.8 mmol/L (70 mg/dL). El uso de la terapia con estatinas de menor intensidad se debe considerar en pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios de las estatinas (por ejemplo, los ancianos, pacientes con deterioro hepático o renal, con anterior los efectos secundarios de las estatinas o las posibilidades de interacción con la terapia concomitante esencial)."<sup>1</sup>

Importante: Pautas de la ESC exprese claramente que "los lípidos deben ser re-evaluados 4 – 6 semanas después de la Asignación de la terapia, para determinar si se han alcanzado los niveles de blanco y con respecto a temas de seguridad; la dosis de estatina puede entonces ajustarse por consiguiente." 1 teniendo en cuenta el alto riesgo población de edad avanzada de la prueba, participan centros debe cumplir con esta recomendación con el fin de lograr una valoración eficaz y seguro.

**b. Tratamiento con IECA**

Los IECA reducen la mortalidad total, IAM, ictus e insuficiencia cardiaca en subgrupos específicos de pacientes, incluyendo aquellos con insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular previa solo o diabetes de alto riesgo. Por lo tanto, es apropiado considerar inhibidores de la ECA para el tratamiento de los pacientes con SCAD, especialmente con hipertensión coexistente, FEVI  $\leq$  40%, diabetes, CKD, a no ser contra-indicado.<sup>1</sup>

**Para los pacientes de novo**, la dosis inicial recomendada de Ramipril cápsulas es 2,5 mg diarios. Beneficios clínicos del uso de Ramipril se ha demostrado que aumentan con la dosis mayor (si tolera) a una dosis objetivo de 10 mg diariamente, con la dosificación aumenta siendo aproximadamente 3 semanas.

Si por titulación es necesario ramipril, dos dosis se permiten reducciones en una manera stepwise (inicialmente 5 mg y posteriormente a 2,5 mg, si es necesario). La dosis puede entonces aumentarse poco a poco a 5 mg y 10 mg en las próximas visitas programadas o no programadas después de monitorear durante 3 semanas en cada paso si efectos secundarios no reaparecer o empeorar.

La dosis de ramipril en el brazo de la polipíldora será ajustada por el investigador y adaptada a las necesidades de los pacientes durante todo el período de estudio.

Medicación complementaria para lograr objetivos de prevención secundaria adecuada es permitir y deja a discreción de los investigadores. Esto incluye la presión arterial y fármacos hipolipemiantes de lípidos.

### **8.3 Descontinuación de la droga**

La polipíldora contiene ASA, ramipril y Simvastatina. Por lo tanto, la discontinuación de la droga puede ser secundaria a cualquiera de los motivos de interrupción de todos sus componentes. Los médicos deben seguir práctica estándar para la interrupción de la droga cualquiera de los componentes individuales en el brazo de atención estándar.

Uso de drogas debe suspenderse permanentemente en cualquier paciente (intervención o control) si presenta con un evento adverso que:

1. Pone en peligro la vida.
2. Requiere hospitalización o prolonga la hospitalización existente.
3. Resultados en la incapacidad persistente o significativa o incapacidad.
4. Es cualquier otro evento de importancia médica que puede poner en peligro el bienestar del paciente o puede requerir intervención para prevenir el uno del otro por encima de los resultados.

Si tratamiento del sujeto ha sido interrumpida durante más de 14 días debido a la toxicidad o a razones que no sean de toxicidad (viaje imprevisto o vacaciones o falta de transporte en el sitio), el investigador debe comunicarse con el seguro médico Monitor para revisar la condición del sujeto con el fin de reiniciar el tratamiento.

#### **Definiciones de discontinuación de la droga:**

A discreción del Medico

#### **Discontinuación temporal.**

- Breve interrupción temporal de la polipíldora se define como un período de 1 a 5 días.
- Interrupción temporal de la polipíldora se define como un período de 6 a 30 días.

Interrupciones temporales deberán indicarse en el formulario de informe de caso, junto con tiempo y razones de discontinuación.

Discontinuación permanente de la polipíldora se define como cualquier periodo de 30 días se considerarán interrupción permanente. Pacientes a seguimiento según protocolo habitual hasta el final del periodo de seguimiento.

Interrupciones permanentes deberán indicarse en el formulario de informe de caso (ICI), junto con tiempo y razones de discontinuación.

### **8.4 Terapia previa o concomitante**

Detalles de todos los medicamentos previos y concomitantes y terapias administradas antes de la aleatorización se registrarán en el expediente electrónico.

### **8.5 Adherencia al tratamiento**

Adherencia a los tratamientos será evaluado por el cuestionario de 8 preguntas autoinformada de adherencia a la medicación Morisky (MMAS-8), que ha sido validado en diferentes escenarios de tratamiento de CV como una indirecta, la medida de la adherencia. (87)

### **8.6 Calidad de Vida**

Calidad de vida se evaluó con la escala validada de EQ - 5D. (Anexo 10)

### **Procesos del estudio**

#### **8.7 Esquema de visitas**

Ver sección 3. Diagrama de flujo al principio del Protocolo de estudio.

### **Estado Basal**

En la visita de evaluación y línea base, se obtendrá consentimiento informado antes de cualquier evaluación. Todos los pacientes serán evaluados para la elegibilidad según los criterios de inclusión y exclusión.

Historial médico completo del paciente, incluyendo laboratorios anteriores (cuenta de sangre completa, perfil de lípidos completo, HbA1c, hemoglobina, creatinina sérica y aclaramiento de creatinina, CK, pruebas de función hepática y electrolitos séricos), enfermedades concomitantes y uso de medicamentos se documentarán. Datos demográficos, como la raza, edad y sexo y datos históricos de la enfermedad e información diagnóstica se registrará en el expediente.).

Siguiendo pautas de la ESC, los pacientes se someterán a análisis de laboratorio (hemograma completo, completo lípidos perfil, HbA1c, hemoglobina., creatinina sérica y pruebas de función hepática de la separación, CK, creatinina y electrolitos séricos) 4-6 semanas post IAM para monitorear la toxicidad de la respuesta y el potencial de la droga al tratamiento farmacológico.

Una vez que los criterios de elegibilidad se confirman los pacientes se asignará al azar a los tres meses post IAM a uno de los brazos de tratamiento. Suministro de medicamentos se proporcionará a los pacientes asignados al azar al brazo de polipíldora y receta para recoger el medicamento en la farmacia local se dará al brazo de la atención habitual.

### **ALEATORIZACION E INICIO DEL SEGUIMIENTO**

Los pacientes reclutados después del egreso hospitalario serán invitados si cumplen los criterios de inclusión, y entonces se seguirán hasta el tercer mes post IAM fecha en la que ocurrirá la aleatorización a **Brazo Polipíldora o Brazo de Terapia estándar. Pacientes con 3 a 6 meses del evento coronario podrán ser incluidos y en máximo 2 semanas realizar la aleatorización**

### **Visita 1 (a 3 meses Post aleatorización ± 2 semanas)**

- Información sobre los resultados.
- visita para cambios concomitantes de enfermedades/enfermedades y medicamentos desde la línea de base.
- los eventos adversos.
- signos vitales (presión arterial y pulso después de 5 min descanso sentado).
- Cuestionario del uno mismo-cumplimiento con la medicación, MMAS-8.
- Cuestionario de calidad de vida EQ - 5D.
- Cuestionario de satisfacción de tratamiento de medicación (TSQM).

### **Visita 2 (en 9 meses Post aleatorización ± 2 semanas) (SE CUMPLE UN AÑO POST IAM)**

- Información sobre los resultados.
- Cambios en las enfermedades/enfermedades concomitantes y medicación desde entonces 1 de visita.
- Los eventos adversos.
- Signos vitales (presión arterial y pulso después de 5 minutos sentada el resto).
- Muestra de sangre será recogida y analizada por el laboratorio local vinculado con cada centro de ensayo: o hemograma completo.
- perfil lipídico completo (colesterol total, LDL-colesterol y HDL-colesterol).
- HbA1c. o hemoglobina. o la creatinina sérica y aclaramiento de creatinina.
- CK o pruebas de función del hígado (ALT, AST y fosfatasa alcalina).
- ionograma

### **Se contempla tener**

- Información sobre los resultados (MACE).
- Cambios en las enfermedades/enfermedades concomitantes y medicación desde entonces.
- Signos vitales (presión arterial y pulso después de 5 minutos sentada el resto).
- Muestra de sangre será recogida y analizada por el laboratorio local vinculado con cada centro de ensayo (sección 9.1.3).
- Medicación cuestionario auto-adherencia, MMAS-8.
- Cuestionario de calidad de vida EQ - 5D.
- Preferencia del paciente, cuestionario de satisfacción del tratamiento de medicamentos

### **Duración del Tratamiento**

La duración del tratamiento será un mínimo de 9 meses y un máximo de 14 meses.

El tratamiento con los componentes de la polipíldora se considera a largo plazo, y así las guías clínicas recomiendan el tratamiento crónico con estatinas, ASA e IECA a menos que presentan efectos adversos.

## 9. Evaluaciones del Estudio

### 9.1 Esquema de Evaluación

Las evaluaciones previstas a realizarse durante el curso del estudio:

#### Metas Primarias

La meta final primaria será la tasa de adherencia a los diferentes brazos de exploración.

**Se registrarán no con fines de evaluación de adherencia, pero sí de importancia clínica:**

#### *Muerte Cardiovascular*

- incluye cualquier muerte resultante de infarto agudo de miocardio, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular u otras causas cardiovasculares.
- infarto de miocardio No fatal: evidencia de necrosis miocárdica espontánea relacionada con la ruptura de la placa aterosclerótica, ulceración, fisuras, erosión o disección con intramural resultante trombo en uno o más de las arterias coronarias lleva a disminución de flujo sanguíneo o émbolos distales plaquetaria con la consiguiente necrosis del miocito en un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica aguda con un aumento o caída de los valores de biomarcadores cardiacos [preferiblemente troponina con al menos un valor por encima del límite de referencia superior percentil 99 (URL) y con al menos uno de los siguientes:
  - Síntomas de la isquemia.
  - Nuevos o presuntamente nuevo del segmento ST o T onda cambios significativos o nuevo bloqueo de rama izquierda (BRI).
  - Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG.
  - Proyección de imagen de prueba de pérdida nueva de miocardio viable o anormalidad del movimiento regional de la pared nueva.

**Ictus isquémicos no fatales:** episodio agudo de disfunción neurológica focal o global causada por el cerebro, la médula espinal o lesión vascular retiniana como resultado infarto documentado por proyección de imagen técnica (CT o MRI).

#### Revascularización coronaria urgente

- revascularización coronaria (PCI o CABG) de una lesión o lesiones con estenosis diámetro > 50% por QCA accionado por la presencia de isquemia clínica o funcional con síntomas isquémicos severos y conduce a hospitalización urgente y la intervención

#### Metas secundarias

- Evaluación de calidad de vida
- Confort o Satisfacción del paciente
- Cambio en los factores de riesgo

1. **Adherencia al Tratamiento:** Cambios en la adherencia al tratamiento al año se medirá por el cuestionario de ocho puntos de la escala de medicación de Morisky-(MMAS-8), que ha sido validado en diferentes escenarios de tratamiento de CV como una indirecta, la medida de la adherencia (8).

2. **Satisfacción del paciente:** Evaluados con el cuestionario validado de satisfacción del tratamiento de medicamentos (TSQM) versión 1.4 (Anexo 9)

### 3. Cambio en los factores de riesgo al año

- a. **Presión arterial sistólica y diastólica (PAS y la PAD):** BP se medirá utilizando un esfigmomanómetro. Después de 5 minutos sentado resto se tomarán un promedio de dos lecturas. Los pacientes deben evitar beber café o bebidas que contienen cafeína por lo menos una hora antes de visitas de estudio. Los pacientes también están obligados a abstenerse de fumar durante al menos una hora antes visitas de estudio.
- b. **Nivel de colesterol LDL** serán recogidos y analizados por el laboratorio local vinculado con cada centro de ensayo.

### Calidad de Vida

1. Se evaluará la calidad de vida con las escalas de EuroQol EQ - 5D (3L). Partituras EQ - 5D se convertirá en años de vida de calidad ajustada (AVAC). Anexo 10.

### 1. Eventos Adversos

- a. **Hemorragia:** Según investigación académica sangrado consorcio Definition22 (anexo 5).
- b. **Disfunción renal** (aumento de creatinina en 0.5 mg/dl o más) o hiperpotasemia (K 5.5 mEq/L) reportados por el médico a cargo y que conduce a un cambio en la dosis o la interrupción de la droga.
- c. **Alergias a medicamentos.**
- d. **tos refractaria** que genere la discontinuación de la droga.

El número total de pacientes con al menos un AE y el número de EAs se incluirán en las listas y tabulaciones. EAs deben codificarse utilizando MedDRA, clasificado por clase de órgano del sistema (SOC) y término preferido y tabulados por intensidad y causal relación para cada tratamiento.

### 9.2 Definiciones Operacionales

#### Evento Adverso

Un EA es cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o estudio clínico paciente administrando una lata de un EA por lo tanto ser cualquier suceso médico desfavorable y no deseado en un paciente del estudio, incluyendo un valor anormal en una evaluación de laboratorio, una anomalía ECG o un resultado anormal en el examen físico.

Criterios para evaluar un resultado anormal en una prueba complementaria como una EA son los siguientes (uno es suficiente): se asocia a signos o síntomas, requiere pruebas de diagnóstico, intervención médica o quirúrgica, requiere modificación de la dosis IMP o su discontinuación, requiere la administración de medicamentos o de otro tipo de tratamiento o cuando el investigador o el patrocinador considera como clínicamente significativo.

Las intervenciones quirúrgicas previstas o hospitalizaciones planificadas antes de firmar el consentimiento informado pero lleva a cabo durante el estudio no deben considerarse como EAs.

### **Reacción Adversa a la droga (RAD)**

Un RAD es una respuesta adversa y accidental relacionada con cualquier dosis administrada. Por lo tanto, es un EA evaluado a la luz de estar relacionado con el fármaco administrado.

### **Serios eventos adversos o Serias reacciones adversas**

Un Serio Evento Adverso es cualquier evento o reacción adversa que:

- Resulte en muerte.
- Sea peligroso para la vida.
- Requiere hospitalización o prolonga la hospitalización existente.
- Resulta en discapacidad persistente o significativa o incapacidad.
- Es una anomalía congénita o defecto de nacimiento.
- Es cualquier otro evento de importancia médica que puede poner en peligro el bienestar del paciente o puede requerir intervención para prevenir el uno del otro por encima de los resultados.
- **Peligrosa para la vida** en este contexto se refiere a una reacción en la que el paciente estaba en riesgo de muerte en el momento del evento; no se refiere a un acontecimiento que hipotéticamente podría haber causado muerte si eran más severo.
- **Hospitalización** se define como una noche de estancia en el hospital o en urgencias. Producto de medicina que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento.
- **Prolongación de la hospitalización** se define como extensión de una hospitalización más allá de la estancia prevista/necesario en relación con la razón original de la admisión inicial, según lo determinado por el investigador o médico tratante.

### **Evaluación de lo Inesperado.**

Un EA es definido como esperado o inesperado según la lista de EAs en el folleto válido del investigador (o la información del producto de referencia) y no sobre la base de lo que podría ser esperado de sus propiedades farmacológicas.

Un inesperado AE refiere a un evento de la naturaleza o la gravedad de que no es consistente con la información del producto de referencia para el IMP (información de producto folleto de referencia del investigador).



## **Evaluación de Intensidad**

Para la clasificación de la intensidad de un AE se considerará las siguientes 3 categorías:

- Leve: significa el conocimiento de los síntomas o signos, pero fácilmente tolerado (aceptable).
- Moderado: significa suficientes molestias para interferir con la actividad habitual (molestar).
- Severa: significa incapacidad para trabajar o realizar actividades usuales (inaceptables).

## **Evaluación de Causalidad**

Causalidad de una AE a los procedimientos IMP o estudio se aplicará en 5 categorías según la información proporcionada a continuación:

- Probable: se aplica cuando hay una relación temporal plausible, una plausibilidad biológica y explicaciones adicionales tales como medicaciones concomitantes, interacciones de la droga, o carecen de enfermedades intercurrentes. Además, el evento debe seguir una respuesta clínicamente razonable sobre el retiro de producto.
- Posible: la droga para ser aplicado cuando existe una relación temporal plausible y una plausibilidad biológica, pero el evento pudo haber sido por otra causa igualmente probable como medicaciones concomitantes, interacciones o enfermedades intercurrentes.
- Para ser aplicado cuando la relación temporal es plausible, pero el evento es probable ser explicado por otra causa que puede, por sí mismo, explicar la ocurrencia del evento.
- No relacionadas con: A se aplica cuando la relación temporal no es plausible o por sí mismo, otra causa puede explicar la ocurrencia del evento.

## **Reglas de excepción para informes de Eventos Adversos Serios**

Un AE observado durante la realización de un estudio se considera un problema imprevisto que impliquen riesgo para los sujetos humanos e informó a la Comisión de ética (CE,) sólo si fuera inesperado, graves y tendría implicaciones para la realización del estudio (por ejemplo, que requiere un cambio significativo y generalmente relacionadas con la seguridad, en el protocolo de revisión de criterios de inclusión/exclusión como incluyendo un nuevo requisito de monitoreo consentimiento informado, o del investigador). Una ocurrencia de AE individual normalmente no cumple con estos criterios porque, como un evento aislado, no se puede entender sus implicaciones para el estudio.

Muchos tipos de EAs generalmente requieren una evaluación de su relevancia y significación para el estudio, incluyendo un análisis agregado de otras ocurrencias del evento mismo (o similar), antes de que puede ser determinados a ser un problema imprevisto que impliquen riesgo para los sujetos humanos. Por ejemplo, un análisis global de una serie de EAs que están comúnmente asociados con el proceso de

enfermedad subyacente que la intervención de estudio se pretende tratar, o son otra forma común en la población de estudio independiente de la exposición de la droga (por ejemplo, los eventos cardiovasculares en una población de edad avanzada) puede revelar que la tasa de eventos es mayor en el grupo de tratamiento de drogas en comparación con el brazo de control. En este caso, la AE sería considerado un problema imprevisto. En ausencia de tal hallazgo, el evento es interpretable.

Las principales excepciones a la regla general de que un evento aislado no es informativo son EAs graves que son poco frecuentes y fuertemente asociado con la exposición de la droga, tales como angioedema, Agranulocitosis, anafilaxia, lesión hepática o síndrome de Stevens Johnson. En la mayoría de los casos, un acontecimiento inesperado, único de este tipo de eventos se consideraría un problema imprevisto que impliquen riesgo para los sujetos humanos y, por lo tanto, deben ser reportadas a la ECEC. Del mismo modo, uno o un pequeño número de eventos graves que no están comúnmente asociados con la exposición de la droga, pero si no son infrecuentes en la población de estudio debe considerarse un problema imprevisto que impliquen riesgo para los sujetos humanos.

Porque se han observado previamente con un fármaco, el EAs que aparecen en el folleto del investigador, por definición no se considerarían inesperado y así no habrá problemas imprevistos. Posibles excepciones incluyen situaciones en que la especificidad o gravedad del evento no es consistente con la descripción en el manual del investigador, o se puede determinar que la tasa observada de ocurrencia para un serio, esperaba que AE en el ensayo clínico representa un aumento clínicamente importante en la tasa esperada de ocurrencia.

Sólo las EAs siguientes deben considerarse como problemas imprevistos que deben ser reportadas a la Coordinación de seguimiento de PRIMMEX.

- A de un evento inesperado serio que es infrecuente y fuertemente asociado con la exposición de la droga (tales como angioedema, Agranulocitosis, daño hepático o síndrome de Stevens – Johnson).
- A ocurrencia solo, o más a menudo a pequeño número de ocurrencias de un evento inesperado seria que no se asocia comúnmente con la droga la exposición, pero infrecuente en la población de estudio (p. ej., ruptura de tendón, leucoencefalopatía multifocal progresiva).
- Múltiples ocurrencias de una EA que, basado en un análisis global, se determina que un problema imprevisto. Debe haber una determinación de que la serie de EAs representa la señal que la EAs no era ocurrencias sólo aisladas e involucrar riesgo para seres humanos (p. ej., comparación de tipos de tratamiento grupos revela mayor tasa en el brazo de tratamiento de drogas versus control). Recomendamos que un resumen y análisis de la determinación de apoyo acompañan el informe.
- Un AE que es descrito o dirigido en folleto, protocolo o documentos de consentimiento informado, del investigador, pero ocurre en una especificidad o gravedad que sea incompatible con las observaciones anteriores. Por ejemplo, si aparece elevación de transaminasas en el folleto del investigador y la necrosis hepática se observa en sujetos de estudio, necrosis hepática se

consideraría un problema imprevisto que impliquen riesgo para los sujetos humanos. En ese caso se recomienda una discusión de la divergencia de la especificidad esperada o severidad acompañan el informe.

- Un EA grave que se describe o dirigidos en folleto, protocolo o consentimiento informado el investigador documentos, pero para que la tasa de ocurrencia en el estudio representa un aumento clínicamente significativo en la tasa esperada de ocurrencia (normalmente, informes sólo se puede activar si hubiera una tasa base creíble para la comparación). Se recomienda que una discusión de la divergencia de la tasa prevista acompañar el informe.
- Cualquier otro EA o seguridad hallazgo (por ejemplo, en base a animales o epidemiológicos datos) que haría que el patrocinador modificar el folleto del investigador, protocolo o documentos de consentimiento informado del estudio o impulsaría a otros de acción por la CE para garantizar la protección de sujetos humanos. Recomendamos que acompañan a una explicación de la conclusión del informe.

### **9.3 Registro de los Eventos Adversos**

EAs se sacarán de la firma del consentimiento informado para la realización del estudio clínico (incluyendo la visita de seguimiento) o retiro prematuro del paciente del estudio.

EAs se produce mediante preguntas los pacientes no-líder (por ejemplo, "¿Cómo sientes?) y recogiendo EAs espontáneamente por el paciente para el investigador o un delegado. También se se produce a través de la examinación física, evaluaciones de laboratorio o resultados de otras pruebas complementarias.

Todas EAs provocadas por el investigador durante el periodo de recolección definido AE deben ser registradas en la página de Registro de EA, independientemente de su gravedad y su relación causal con la IMP. Si ningún EA ha ocurrido durante el período considerado, debe marcarse la casilla correspondiente en la página de registro de EA.

Además, si el AE cumple los criterios de gravedad (EAS) se también se registrarán en el formulario SAE, que es independiente de la CRDe (ver requisitos para mares).

EAs se registrarán preferentemente como diagnóstico. Si no disponible al momento de la grabación el AE, correspondientes signos y/o síntomas se grabará, aunque el paciente será objeto de seguimiento con el fin de obtener el diagnóstico. Una vez obtenida, la forma AE de CRD se modificará en consecuencia.

EAs se evaluarán por su seriedad, intensidad y relación causal con el IMP, según las definiciones anteriormente indicadas.

### **Seguimiento de Eventos Adversos**

Como regla general, todos los pacientes con EAs se seguirán hasta la resolución completa de la AE, resolución completa o la estabilización confirmada de su progresión.

EAs que siguen presentes después de la última visita de los pacientes programados seguirán dentro de 30 días de recibir al último plan de medicamentos por medio de una llamada telefónica o una visita, como considere oportuno. Después de ese momento la necesidad de seguimiento adicional de curso EAs se discutirá entre el investigador y drogas seguridad persona de contacto del patrocinador, aunque en caso de discrepancia prevalecerá el criterio del investigador.

Todo sin resolver, EAs no graves más allá de esta fecha serán considerados como curso y registrado en la página de registro de EA con un resultado de "recuperar" (si el evento se mejora comparada con la observación anterior), "no recuperada" (si los eventos no variaron o empeoró en comparación con la observación anterior) o "desconocido" (si el paciente se pierde para el seguimiento y la información anterior no está disponible).

#### **9.4 Requerimientos para el reporte de Eventos Adversos Serios (EAS)**

Informes durante el estudio. En el caso de un EAS el investigador o un delegado será:

##### **1. Llenar inmediatamente la forma de EAS en español.**

##### **2. La información mínima que debe incluirse en el informe inicial es:**

Un evento cumple con los criterios de EAS.

- A calificado investigador, definido como un investigador de este estudio o su delegado.
- Un calificado paciente, definido como un paciente que ha dado su consentimiento para este estudio.
- Sospecha de medicamento (prueba o referencia), si se inicia.
- Evaluación de la causalidad del investigador o del delegado.

**3. Presentar información inmediatamente en el Expediente** (dentro de las 24 horas del momento del investigador o delegado primero de él) y notificar al Centro Coordinador y al Investigador Responsable de farmacovigilancia (ver datos de contacto abajo). Debe la notificación inicial se llevará a cabo por teléfono, confirmación de la información tiene que ser siempre por escrito en el correspondiente formulario del SAE dentro del día calendario posterior.

##### **Detalles del Contacto para Seguridad**

- Línea directa: Número de teléfono se proporcionará antes de la iniciación del sitio
- EE-mail: Dirección de correo electrónico se facilitará antes de la iniciación del sitio

##### **5. Archivar los documentos originales en el archivo del investigador.**

**6. Información de seguimiento.** A menos que el SAE se ha documentado suficientemente en el informe inicial, el investigador debe proporcionar toda la información adicional disponible en informes de seguimiento utilizando una nueva

forma y adhiriéndose a la misma ruta y plazos como se define en el informe inicial. Esto continuará hasta que el evento ha sido completamente documentado y divulgado

7. **Anulación.** Un evento informado al patrocinador que no cumplen los criterios de la EAS deberá anularse por el investigador enviando un informe de seguimiento.

#### **Informes después de la finalización o discontinuación prematura del estudio.**

Cualquier EAS viene al conocimiento del investigador que se ha producido a un paciente después de su participación en el estudio será recogido y registrados hasta 30 días después de la última administración del IMP, pero solamente si el investigador juzga que está relacionado con la IMP o los procedimientos de estudio. Aplicarán el mismo procedimiento de notificación y plazos como durante el estudio.

Sumisión rápida a las autoridades competentes y los investigadores.

El centro regulador presentará el informe sobre reglamentación a las autoridades competentes y de los comités de ética tan pronto como sea posible pero no más tarde de 7 días (fatales o peligrosos para la vida) o 15 días (otros eventos), después de darse cuenta de la información. También se informará a todos los investigadores.

**Otros resultados de seguridad.** Además, el CNIC se notificar de inmediato a las autoridades competentes y los comités de ética de los resultados que podrían o afectar la seguridad de los pacientes, en la realización del estudio de impacto o alterar la opinión favorable/aprobación del CE del estudio, así como los investigadores.

#### **9.5 Sospecha de reacción adversa grave inesperada (SUSARs)**

Un SUSAR es una reacción adversa que es inesperado (no coherente con la información correspondiente al producto) y también cumple con la definición de una reacción adversa grave y debe cumplir los siguientes criterios:

1. el evento debe ser serio, es decir independientemente de la dosis el evento:
  - a. es fatal, o
  - b. es mortal para el paciente, o;
  - c. Genera ingreso al hospital o una extensión de la admisión es necesario, o
  - d. causa persistente o significativa de invalidez o discapacidad trabajo.
2. debe haber un cierto grado de probabilidad que el evento es perjudicial y un indeseable, reacción a medicamento ser investigación, independientemente de la dosis administrada. En otras palabras, hay una reacción adversa.
3. la reacción adversa debe ser inesperada. Es decir, la naturaleza y la gravedad de la reacción adversa no están de acuerdo con la información del producto en:
  - a. de un medicamento autorizado: el texto de la IMPD.
  - b. para un medicamento no autorizado: el folleto del investigador.

#### **9.6 Definición de SUSAR.**

Se considera una sospecha de evento adverso grave inesperado si la naturaleza o severidad no es consistente con la información de seguridad de referencia correspondiente al producto. Por si no aparece en el folleto del investigador la

polipíldora CV, se determinará lo inesperado de un evento adverso. Agente de comparador y fondo/combinación con una autorización de comercialización, es decir, ASA, ramipril, Simvastatina lo inesperado de un evento adverso se determinará por si aparece en el prospecto.

### **9.7 Reporte de un SUSAR**

En el caso de un SUSAR el investigador o un delegado informará el patrocinador o delegado partido inmediatamente de cada evento en el estudio que "toma un curso que es significativamente más desfavorable a los participantes del estudio lo previsto en el protocolo de investigación". Lo mismo se aplica a todos los efectos indeseables que son serios e inesperados o constituyen un riesgo para el tema de investigación. El investigador o un delegado están obligados a reportar toda la información sobre SUSARs, incluyendo SUSARs relacionada con el producto comparativo que se han producido en un grupo de control.

SUSARs dentro del estudio que ponen en peligro la vida o han tenido consecuencias fatales deben notificarse, a más tardar, dentro de 7 días después de que el patrocinador tome conciencia de ellos. Toda la información sobre las consecuencias de esto deberá indicarse en un periodo de más de 8 días. Otros informes de SUSARs deben hacerse dentro de 15 días después de que el patrocinador tome conciencia de ellos. SUSARs de otro estudio con el mismo producto se presentará dentro de la línea mensual, a menos que existan consecuencias directas para el tema dentro del estudio. En ese caso urgente informes dentro de los mismos términos como se señaló anteriormente es necesario.

## **10. GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **10.1 Gestión de datos y codificación.**

Los datos se capturarán en una base de datos electrónica y el investigador es responsable de asegurar la pronta y exacta información de datos del estudio en el expediente. Preparará la documentación de administración de datos por el centro coordinador. Anteriores y concomitantes de medicamentos (como medicación de rescate) se codifican utilizando el último disponible que drogas referencia Diccionario. Enfermedades coexistentes y EAs se codificada usando el diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA). Cuando la base de datos ha sido declarado para ser completa y precisa, la base de datos se bloquearán. Cualquier cambio en la base de datos después de ese tiempo sólo se puede hacer por acuerdo escrito entre el equipo de proyecto CNIC, Mount Sinai y UMAE Hospital de Cardiología CMN SXXI.

10.2 métodos estadísticos. Análisis estadístico se realizará por la División de Investigación en Salud de la UMAE de Cardiología del CMN SXXI, Ciudad de México, MEXICO.

Bajo la supervisión de la **Dra. Gabriela Borrayo Sánchez.**

En términos generales, se presentarán datos categóricos como frecuencias absolutas y relativas y se presentarán las variables continuas como media, mediana, desviación estándar (SD), mínimo, máximo y número de pacientes con una observación (n). En

general, mínimos y máximos se registrarán el número de lugares decimales como registrada en el CRF; medias, medianas y SDs se registrará con un decimal adicional. Porcentajes serán redondeados a un decimal.

El análisis inferencial se limitará a la incidencia del objetivo primario del punto final combinado (ocurrencia de MACE). Otros análisis incluyen el cambio en las variables presión arterial (PSS y PSD), lípidos perfil (LDL-colesterol, HDL-colesterol, colesterol total y triglicéridos) y adherencia (MMAS-8). Otras variables se analizarán de forma descriptiva. Todas las pruebas estadísticas serán de 2 lados y se realizará utilizando un nivel de significancia de 5% si no se indica lo contrario.

Se listarán todos los datos de pacientes individuales.

### **Planes estadísticos y analíticos.**

Se definirán los siguientes conjuntos de datos:

**Conjunto de datos de seguridad:** todos los pacientes que han dado el consentimiento informado.

**Conjunto de datos de intención de tratar (ITT):** todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de medicamentos asignados en forma aleatoria. Se trata de la población para el análisis primario.

**Por conjunto de datos de protocolo (PP):** todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de IMP tienen línea de base y tiempo final punto de medición y no que ninguna desviación importante protocolo demográfica y otras características basales

Se resumirá por grupo de tratamiento las siguientes variables demográficas: edad, sexo, raza, altura, peso y BMI. Historia de tabaquismo también será resumido por grupo de tratamiento. Ninguna prueba de hipótesis estadística de demográfico o base de datos se realizará.

Se resumirá la historia de la enfermedad y otra información diagnóstico. Otras características basales en el CRD se resumirán según corresponda.

Medicamentos concomitantes durante el estudio se resumirá.

### **10.3 Variables.**

#### **Definición de Meta Primaria**

La primera ocurrencia de incumplimiento con al menos 10 % de la medicación asignada en forma aleatoria en la visita 1 o 2:

#### **También se registrarán**

- Infarto de miocardio no fatal: definido por la presencia de cambios electrocardiográficos o biomarcadores elevados por lo menos 1 medida de un ictus isquémico no fatales troponina T nivel  $\geq 0,1$  ng/mL.

- Episodio agudo de disfunción focal cerebral, espinal o retina causada por el infarto de tejido del sistema nervioso central, no dando por resultado muerte.
- Revascularización coronaria urgente: episodio/s de persistir o aumentar pecho dolor (con o sin cambios del ST-T o biomarcadores elevados) que requieren urgente hospitalización y revascularización coronaria urgente (PCI o CABG), durante la misma hospitalización.
- Muerte cardiovascular: incluye cualquier muerte resultante de infarto agudo de miocardio, muerte súbita, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular o cualquier otra causa cardiovascular

***Definición de criterios de valoración secundarios.***

1. Control de los factores de riesgo
2. Confort o satisfacción del paciente
3. Calidad de Vida

**10.4 Métodos de Análisis**

Para el punto final primario en primer lugar la no inferioridad se probará mediante regresión de riesgos proporcionales de Cox con el margen de no inferioridad pre especificado de HR = 1.373. Si se confirma esta hipótesis de no inferioridad, será precedida con la prueba de superioridad mediante una prueba de log-rank.

Criterios de valoración secundarios definidos como tiempo para el evento se analizará mediante una prueba de log-rank. Adherencia al tratamiento entre los grupos se compararon mediante una prueba de Mann-Whitney. Diferencias entre los grupos en las variables de Perfil de Pas, Pad y lípidos después del tratamiento serán analizadas por ANCOVA, incluyendo términos fijos para el tratamiento, centro y base SBP o LDL-colesterol por consiguiente como covariable. Una estimación de punto se construirá mediante la varianza de error obtenido en el ANCOVA.

**10.5 Variables de seguridad.**

Exposición y el cumplimiento de la IMP se resumirá.

EAs se codificada usando el Diccionario MedDRA (versión más reciente), por clase de órgano del sistema (SOC) y término preferido. Único tratamiento EAs emergentes (es decir comenzando después de la dosis con el IMP) serán incluidos en las tablas de resumen. Recibido el tratamiento que EAS emergentes serán asignados al tratamiento anterior inicio del evento. Todas EAs, si tratamiento emergente o no serán incluidos en la lista de datos.

EAs relacionados con la IMP se define como eventos consideradas que tiene una relación causal probable, posible o improbable a la IMP. EAs a retiro se define como eventos donde el IMP fue retirado como resultado de la AE. Si falta la relación intensidad o causal a la IMP de un AE, se asumirá el peor (es decir se establecerá a severa o probablemente relacionados con).

El denominador utilizado para el cálculo de los porcentajes será el número de pacientes en el conjunto de datos de seguridad (N) para el grupo de tratamiento.



El siguiente resumen del tratamiento se proporcionará EAs emergentes. Se presentará el número y porcentaje de pacientes, informes de EAs, EAs graves, EAs relacionadas con IMP, EAs hacia retiro y EAs conduce a la muerte y el número de EAs, EAs graves, EAs relacionadas con IMP, EAs hacia retiro y EAs conduce a la muerte.

Además, se presentará en las siguientes tablas Resumen.

- Resumen de EAs por sistema órgano clase y término preferido.
- Resumen de EAs por la intensidad del evento.
- Resumen de EAs por gravedad.
- Resumen de EAs relacionados con la IMP.
- Resumen de EAs por relación causal con el IMP.

Variables de laboratorio (Hematología y química clínica) se resumirá al inicio y punto final, incluidos los cambios de línea de base. También se presentarán mesas de cambio de referencia al punto final (con respecto al número y porcentaje de pacientes con valores por debajo, dentro o por encima del rango de referencia). Se indicará con valores fuera de los rangos de referencia en la lista de datos.

Signos vitales datos serán resumidos en cada punto, incluyendo los cambios de línea de base (es decir, trampa). Datos del examen físico se resumirá en el transcurso del estudio.

#### **10.6 Tamaño de la Muestra:**

Anticipamos un 20% de beneficio mínimo (diferencia absoluta de adherencia) en el grupo de la Polipíldora en comparación con el grupo control, y hemos asumido que la adhesión en el grupo control será 50%. El objetivo es asegurar el suficiente poder estadístico, debido a nuestro limitado conocimiento de las tasas de cumplimiento en todos los países y la alta variabilidad esperada entre los países. Asumiendo una probabilidad nominal de error tipo I ( $\alpha$ ) de 0.05 (2-sided) y aplicando la corrección de Bonferroni para cada uno de los dos puntos finales primarios (ajustar  $\alpha = 0,025$ ) con 204 pacientes por brazo del grupo, calculamos el 80% de poder estadístico para detectar una diferencia absoluta entre los grupos en la adhesión del 20%. Suponiendo una tasa de deserción de 25%, se necesitará un tamaño de muestra de 260 pacientes por grupo.

Consideramos que es importante para mantener el poder por lo menos el 80% de los objetivos secundarios: PAS, Pad y LDL-C. Con los mismos supuestos descritos para el punto final primario, incluyendo la tasa de deserción de 25%, el siguiente número de participantes tendría que ser al azar por Grupo: (a) 206 para SBP, asumiendo una SD de 15 mm Hg y un tratamiento beneficio de al menos 4 mm Hg; (B) 217 para DBP, asumiendo una SD de 8 mm Hg y un beneficio del tratamiento de al menos 2 mm de Hg; y (c) 220 para el LDL-C, suponiendo que una SD de 1 mmol / L (39 mg/dL) y un tratamiento benefician de al menos 0.25 mmol / L (10 mg/dL). Porque todos estos tamaños de muestra están por debajo del tamaño de muestra requerido para los resultados primarios, no son pacientes adicionales inscritos para estos extremos.

## **Procedimientos para informar cualquier Deviation(s) del Plan Estadístico**

**Original.** Cualquier deviation(s) del plan estadístico original será descrito y justificado en una enmienda de protocolo o en un plan de análisis estadístico, en el informe final, según corresponda.

## **Responsabilidades del investigador y del patrocinador.**

### **11. Ética.**

**Comité de ética.** Antes de iniciar el estudio, el investigador debe tener por escrito y fecha de aprobación de la ética Comité (CE) para el protocolo del estudio, escrito de consentimiento informado, procedimientos de reclutamiento de pacientes (por ejemplo, anuncios) y cualquier otra información escrita para los pacientes. Aprobación de la CE debe ser documentado en una carta al investigador especificando el número de protocolo, la versión del Protocolo, los documentos revisados, fecha en que se reunió el CE, fecha de la CE la homologación, la fecha de vencimiento de la aprobación y la lista de miembros de la CE. Una lista de todos los ECs se incluirán en el archivo maestro del ensayo.

En caso de que la opinión favorable/aprobación de la CE requiere un cambio en cualquier aspecto del estudio (por ejemplo, modificación del Protocolo), el patrocinador debe proporcionarse con una copia de todas las modificaciones solicitadas. Si el patrocinador está de acuerdo con las modificaciones solicitadas, el patrocinador proporcionará una enmienda de protocolo específico de investigador al investigador para su presentación a la revisión CE. Fecha de documentación, entonces debe ser siempre al patrocinador sobre aprobación/favorable opinión del protocolo basado en la modificación del protocolo específico de investigador por la CE.

### **Conducta ética del estudio**

El estudio se realizará en cumplimiento con el protocolo, requisitos regulatorios, buena práctica clínica (BPC) y los principios éticos de la declaración de Helsinki adoptado por la Asamblea médica mundial, 1996 (y posteriores revisiones)

### **Consentimiento y la información para el paciente.**

El investigador es responsable de asegurar que ningún paciente somete a cualquier examen de estudio o actividad antes de que el paciente ha dado consentimiento informado para participar en el estudio. El consentimiento debe ser dado por el paciente del paciente, después de toda la información sobre el estudio como en conformidad con las disposiciones nacionales sobre la protección de los pacientes del estudio clínico. La explicación verbal cubrirá todos los elementos especificados en la información escrita proporcionada por el paciente.

El investigador o el personal designado informará al paciente de los objetivos, métodos, beneficios anticipados y potenciales riesgos e inconvenientes del estudio. El paciente debe ser dado cada oportunidad para aclarar cualquier punto que no entendemos y, si es necesario, pida más información. Al final de la entrevista, el paciente será dado tiempo para considerar el estudio si es necesario, o si el paciente pide más tiempo. Pacientes deberá firmar y fechar el formulario de consentimiento

informado. Después se obtienen las firmas, el formulario de consentimiento informado será guardado y archivado por el investigador en el archivo de estudio del investigador para posible inspección por parte de las autoridades reguladoras, la CE y el patrocinador.

Se debe enfatizar al paciente que está en libertad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin penalización o pérdida de beneficios a los que el paciente tiene derecho de lo contrario. Pacientes que se niegan a dar o que retirar el consentimiento de informado escrita no deberían ser incluido o continuar en el estudio.

### **11.1 Registros de pacientes y datos de origen.**

Puede haber datos que se registran solamente en el CRD. En estas circunstancias, el investigador no se espera duplicar la información. Con información de este tipo, en que los datos clínicos se asocian con procedimientos específicos de un protocolo y no con la práctica de la atención clínica, la CRDe estará como los documentos de fuente.

El origen de datos de origen en el estudio será más especificado en un documento separado ("origen de datos de origen").

Es responsabilidad del investigador para registrar información esencial de los informes médicos según los requisitos y regulaciones nacionales. Debe incluirse la siguiente información como mínimo:

- Código de Estudio
- número de la fecha cuando el consentimiento informado se obtuvo
- diagnóstico
- todas sus visitas durante el estudio período
- todos los EAs
- tratamientos y medicaciones (incluyendo dosificación)
- fecha de número de identificación de terminación de servicio de estudio
- salud del paciente

El investigador es responsable de asegurar la exactitud, integridad, legibilidad y puntualidad de los datos registrados en la CRDe.

### **Archivos**

Todos los documentos en el archivo prueban de Master (TFM) y el archivo de sitio de investigador (ISF) se cumplan los principios y directrices de buena práctica clínica y con los requisitos aplicables y, en particular con el anexo I de la Directiva 2001/83/CE

El patrocinador y cada investigador (sitios participantes) deberán conservar los documentos esenciales en un ensayo clínico durante al menos quince años después de la finalización o interrupción del ensayo clínico. Investigador también debe obtener la aprobación del patrocinador antes de la destrucción de los documentos esenciales de estudio dentro del período de quince años después de la finalización o interrupción del ensayo clínico.

Retención de documentos por un período más largo deberá producirse, así que exija otros requisitos aplicables.

Documentos esenciales deberán archivar de forma que asegure que están fácilmente disponibles, bajo petición a las autoridades competentes.

Los archivos médicos de los sujetos del estudio serán retenidos con arreglo a la legislación nacional y de acuerdo con el período máximo de tiempo permitido por el hospital, institución o consulta privada.

Acceso a los archivos se limitará a los nombrados responsables de los archivos.

Cualquier modificación a los registros será trazable.

### **11.2 Monitoreo**

Los sitios de estudio serán visitados regularmente para asegurar que el estudio es conducido y documentado conforme a este protocolo, las directrices de la ICH GCP, requisitos reglamentarios y cualquier estudio de documentos específicos como directrices de terminación CRD.

Visitas de monitoreo se llevará a cabo para confirmar por ejemplo que:

- el equipo de investigación es adherirse a este protocolo de estudio
- consentimiento se ha obtenido para todos los participantes han sido EAs recogido y divulgado los datos están siendo exactamente en el expediente
- Los productos en fase de investigación se han guardado correctamente y que la rendición de cuentas de drogas ha sido realizada
- Las instalaciones son y siguen siendo aceptables
- el investigador y el sitio recibieron suficiente información y apoyo

Por otra parte, durante visitas de monitoreo, los datos registrados en el CRFs, documentos fuente y otros registros relacionados con el estudio se compararán entre sí para garantizar datos exactos que reflejan la existencia real del paciente en el estudio, es decir, verificación de datos de fuente.

Desviaciones al Protocolo de estudio serán documentadas en el registro de desviación del Protocolo.

### **11.3 Acceso a datos y documentación**

Todo el personal involucrado en el estudio en el sitio está sujetos a secreto profesional bajo la ley de secreto oficial nacional. Un acuerdo secreto individual se establecerá por representantes de todos los Sponsor y CRO (incluidos los monitores de estudio), auditores independientes y representantes de las autoridades competentes (si corresponde) que tendrán acceso a la información en las historias clínicas de los pacientes participantes. El investigador debe garantizar el acceso a documentos de origen para el monitor y auditores, así como para la inspección por las agencias reguladoras apropiadas.

### **11.4 Auditoría y aseguramiento de la calidad.**

Se ha implementado un sistema de aseguramiento de calidad asegurar que el estudio se realiza y los datos son generados, documentados (grabado) y en conformidad con la BPC según se define en las directrices ICH E6 y el requerimiento de regulación aplicable).

Peos se han creado para asegurar que los estudios clínicos se llevan a cabo en cumplimiento de los requisitos reglamentarios y GCP. Control de calidad se aplicará a cada etapa de manejo para asegurar que los datos son precisas, fiables y procesados correctamente los datos.

Representantes autorizados de CNIC, el patrocinador o una autoridad competente o la CE pueden visitar el centro para realizar auditorías e inspecciones, incluyendo la verificación de datos de fuente.

### **11.5 Enmiendas al protocolo.**

Salvo pacto en contrario, las enmiendas importantes del Protocolo serán aprobadas por las mismas personas que aprobaron el protocolo de estudio. Todas las enmiendas del protocolo sustancial del Protocolo se presentarán a la CE y las autoridades competentes. Modificaciones sustanciales de protocolo en vigencia primero cuando las autoridades competentes o CE ha dado autorización por escrito. Modificaciones no sustanciales serán aprobados por las personas apropiadas.

### **11.6 Financiación y seguros.**

Financiamiento y seguro de este estudio serán descritas en un acuerdo separado.

### **11.7 Informe y publicación.**

Después de la terminación del estudio, un informe de estudio clínico se preparará según la directriz ICH para la estructura y contenido de informes de estudios clínicos (ICH E3) por el CNIC en colaboración con el consorcio de seguros.

Los resultados del estudio se publicarán en una revista de revisión por pares. Todas las publicaciones y presentaciones deben basarse en el informe del estudio clínico. Toda la información suministrada por el patrocinador en relación con este estudio seguirá siendo propiedad exclusiva del patrocinador y debe ser considerada información confidencial. Ninguna información confidencial será divulgada a otros sin obtener el previo consentimiento por escrito del patrocinador y no se utilizarán salvo en la realización de este estudio.

Si un investigador desea publicar los resultados de este estudio clínico, permiso por escrito para publicar deberán obtenerse del patrocinador de antemano. Como parte de la información relativa a las actividades de producto y desarrollo en investigación en el patrocinador pueden ser de carácter estrictamente confidencial, el patrocinador debe primero revisar cualquier manuscrito de la publicación antes de su envío a revistas, reuniones o conferencias.

El patrocinador se publicará y presentará datos de este estudio. Si un investigador se ofrece primera autoría, él o ella le pedirán que comente y apruebe la publicación.

## 12. RESULTADOS

Los pacientes fueron invitados a participar en el estudio después de los tres meses de ocurrido el infarto agudo de miocardio, captados a partir de la base de datos del sistema código infarto del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano de Seguro Social. Se reclutaron un total de 176 pacientes de los cuales por criterios se excluyeron 37 pacientes por tos secundaria a IECAS, 14 pacientes no aceptan ingresar al estudio, 9 pacientes por cirugía de revascularización y necesidad de anticoagulación, 5 pacientes con enfermedad renal severa, 2 pacientes con alergia a ácido acetil salicílico, 2 pacientes con incapacidad de autocuidado y 1 paciente por insuficiencia cardíaca congestiva. En total ingresaron al estudio un total de 106 pacientes de los cuales 59 corresponde al grupo de polipíldora y 47 al grupo de control con terapia convencional. **(Figura 1)**

La edad del total de la población fue de 66 (38-85 años), en el grupo de terapia convencional 64 (46-81 años). En el grupo de polipíldora de 69 (38-85 años).

Participaron en total 83 hombres (78.3%) y 23 mujeres (21.7%). En el grupo convencional se registró 40 hombres (85.1%) y 7 mujeres (14.9%). En el grupo de polipíldora 43 hombres (72.9%) y 16 mujeres (21.7%).

De total de pacientes que ingresaron al estudio un total de 85 personas (80.2%) con hipertensión arterial sistémica. En el grupo convencional 38 personas (80.9%), y en el grupo de polipíldora 47 personas (79.7%).

El total de pacientes con diabetes mellitus fueron 51 personas (48.1%). En el grupo convencional 21 personas (44.7%) y en el grupo de polipíldora 30 personas (50.8%).

Los pacientes con dislipidemia un total de 73 personas (48.1%). En el grupo convencional 21 personas (44.7%), en el grupo de polipíldora 30 personas (50.8%).

La localización más común del infarto agudo de miocardio fue la región inferior en 56 personas (52.8%). En el grupo convencional 25 personas (53.2%) y en el grupo de polipíldora 31 personas (52.5%). La región anterior es la segunda localización más común en 45 personas (42.5%). En el grupo convencional 20 personas (42.6%) y en el grupo de polipíldora 25 personas (42.4%). La región lateral un total de 1 persona (0.9%). En el grupo convencional 1 persona (2.1%) y en el grupo de polipíldora 0 personas.

Antecedente de cardiopatía isquémica previo al infarto índice, solamente en pacientes 5 pacientes (4.7%), en el grupo convencional 1 persona (2.1%) y en el grupo de polipíldora 4 personas (6.8%)

La estrategia de reperfusión más utilizada fue la angioplastia en 67 personas (63.2%). En el grupo convencional 27 personas (57.4%) y en el grupo de polipíldora 40 personas (67.8%). La terapia farmacoinvasiva en 13 personas (12.3%). En el grupo convencional 7 personas (14.9%) y el grupo de polipíldora 6 personas (10.2%). La trombolisis en 9 personas (8.5%). En el grupo convencional (10.6%) y en el grupo de polipíldora 4 personas (6.8%). Ninguna terapia de reperfusión antes de las primeras 12 horas en 17 personas (16%), en el grupo convencional 8 personas (17%) y en grupo de polipíldora (15.3%).

Las complicaciones posteriores a infarto de miocardio fueron insuficiencia cardiaca en 7 personas (6.6%), en el grupo convencional 2 personas (4.3%) y en el grupo polipíldora (8.5%). El sangrado mayor en 2 personas (1.9%), en el grupo convencional (2.1%) y en el grupo polipíldora 1 (1.7%). La insuficiencia mitral severa en 1 persona (0.9%), en el grupo convencional 1 persona (2.1%) y el grupo polipíldora 0 personas. No hubo ninguna complicación en 96 personas (90.6%), en el grupo convencional 43 personas (91.5%) y en el grupo polipíldora 53 personas (89.8%). **(Tabla 1).**

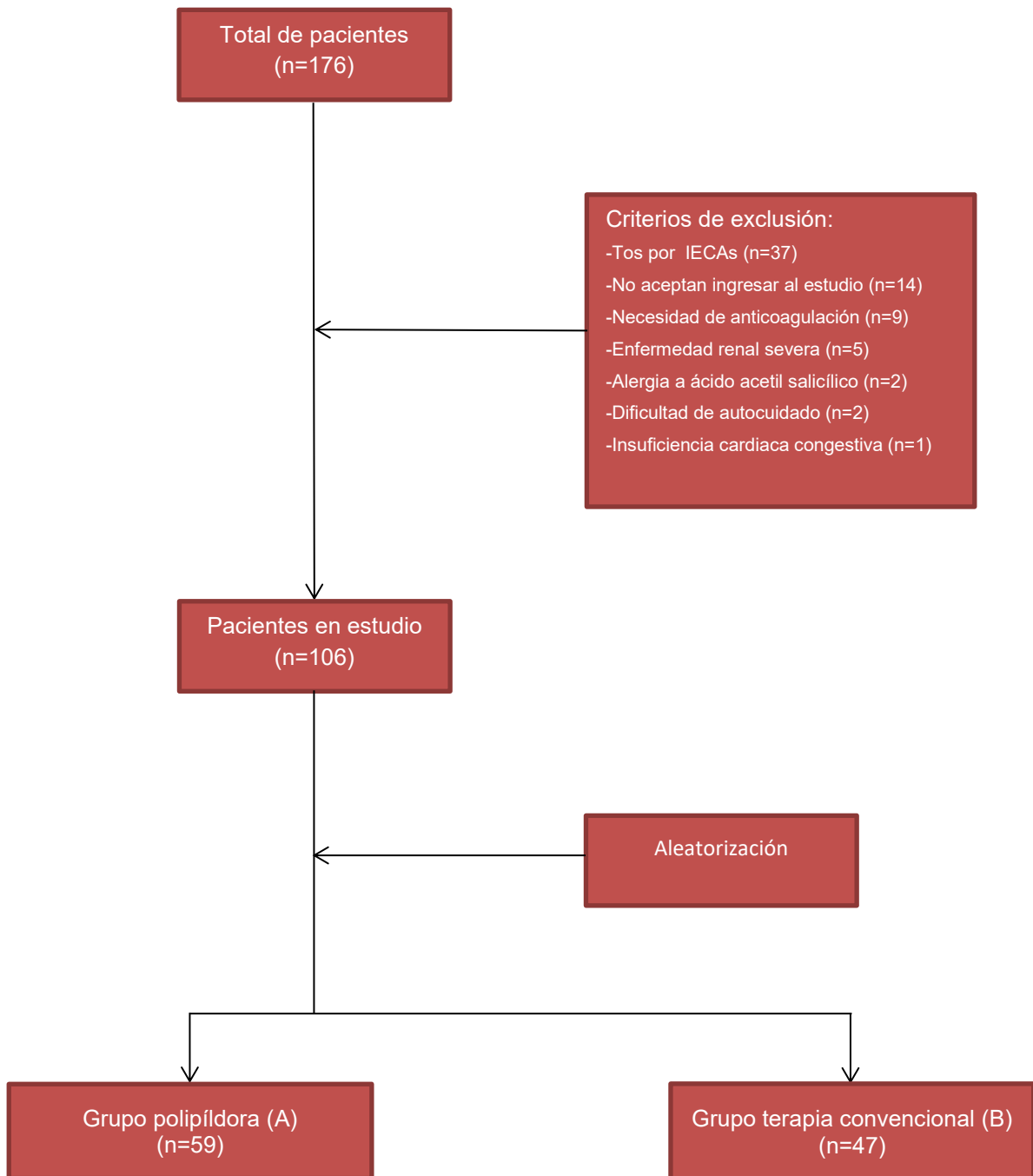
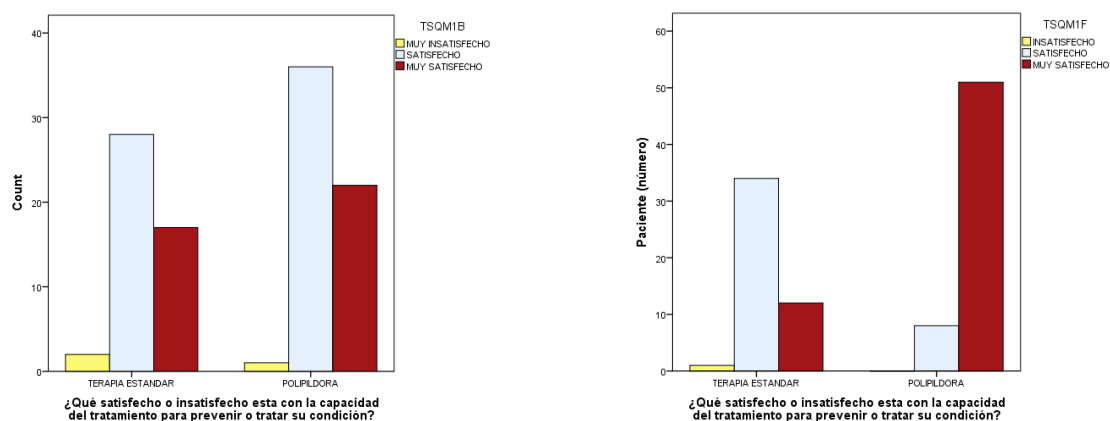


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes para protocolo de estudio.

Tabla 1 Datos demográficos

	Terapia estándar n=47 (%)	Polipíldora n=59 (%)	Total n=106 (%)	Valor P
Edad	64 (46-81)	69 (38-85)	66 (38-85)	0.18
Género:				0.13
Hombre	40 (85.1)	43 (72.9)	83 (78.3)	
Mujer	7 (14.9)	16 (21.7)	23 (21.7)	
HAS	38 (80.9)	47 (79.7)	85 (80.2)	
Diabetes mellitus	21 (44.7)	30 (50.8)	51 (48.1)	0.5
Dislipidemia	33 (70.2)	40 (67.8)	73 (68.9)	0.7
Localización de IAM				0.6
Anterior	20 (42.6)	25 (42.4)	45 (42.5)	
Inferior	25 (53.2)	31 (52.5)	56 (52.8)	
Lateral	1 (2.1)	0 (0)	1 (0.9)	
Ventrículo derecho	1 (2.1)	3 (5.1)	4 (3.4)	
Complicaciones IAM				0.9
Ninguno	43 (91.5)	53 (89.8)	96 (90.6)	
Insuficiencia Mitral	1 (2.1)	0 (0)	1 (0.9)	
Insuficiencia cardiaca	2 (4.3)	5 (8.5)	7 (6.6)	
Sangrado mayor	1 (2.1)	1 (1.7)	2 (1.9)	
Estrategia de reperfusión				0.24
Ninguno	8 (17)	9 (15.3)	17 (16)	
Trombolisis	5 (10.6)	4 (6.8)	9 (8.5)	
Angioplastia	27 (57.4)	40 (67.8)	67 (63.2)	
Farmacoinvasiva	7 (14.9)	6 (10.2)	13 (12.3)	
Infarto previo	1 (2.1)	4 (6.8)	5 (4.7)	0.2

HAS=Hipertensión arterial sistémica. IAM= infarto agudo de miocardio.



En lo que respecta a la satisfacción con la capacidad del tratamiento para prevenir o tratar su condición al inicio del estudio, se evidencia en el grupo terapia estándar, muy insatisfechos 2 pacientes (1.9%), satisfechos 28 pacientes (26.4%) y muy satisfechos 17 pacientes (16%). En el grupo polipíldora muy insatisfecho 1 pacientes (0.9%), satisfecho 36 pacientes (34%) y muy satisfecho 22 pacientes (20.8%) Al año de seguimiento en el grupo terapia estándar muy insatisfechos 1 pacientes (0.9%), satisfechos 34 pacientes (32.1%) y muy satisfechos 12 pacientes (11.3%). En el grupo polipíldora muy insatisfecho 0 pacientes (0 %), satisfecho 8 pacientes (7.5%) y muy satisfecho 51 pacientes (48.1%). (Figura 2)



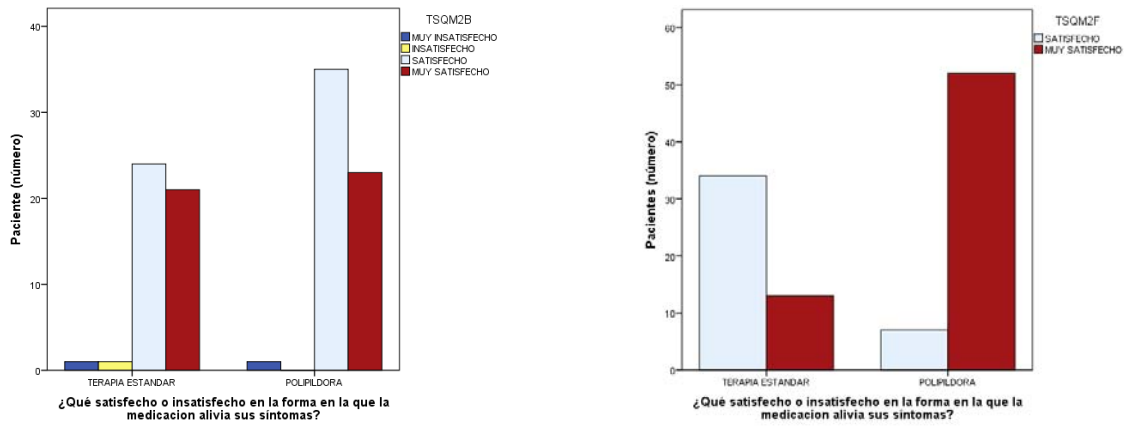


Figura 3. Respuesta en relación en la forma en la que la medicación alivia los síntomas en ambos grupos al inicio y final del estudio

La satisfacción de los pacientes en el alivio de síntomas con el tratamiento para prevención secundaria posterior a infarto agudo de miocardio, al inicio del estudio en el grupo terapia estándar muy insatisfecho 1 paciente (0.9%), insatisfecho 1 paciente (0.9%), satisfecho 24 pacientes (22.6%), y muy satisfecho 21 pacientes (19.8%). En el grupo polipíldora muy insatisfecho 1 paciente (0.9%), insatisfecho 0 paciente (0%), satisfecho 35 pacientes (33%), y muy satisfecho 23 pacientes (21.7%). Al año de seguimiento en el grupo terapia estándar satisfechos 34 pacientes (32.1%) y muy satisfechos 13 pacientes (12.3%). En el grupo polipíldora satisfecho 7 pacientes (6.6%) y muy satisfecho 52 pacientes (49.1%). **(Figura 3).**

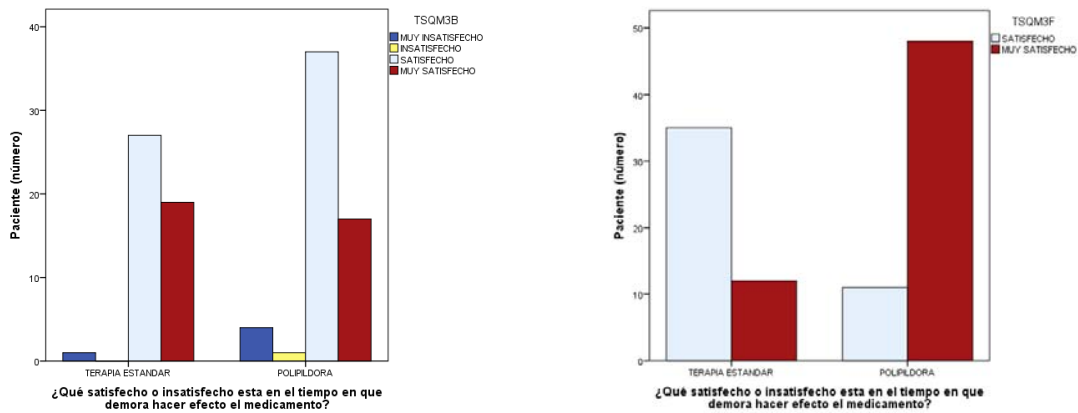


Figura 4. Respuesta en relación al tiempo en que demora hacer efecto de medicamento en ambos grupos al inicio y final del estudio

La satisfacción de los pacientes en el tiempo en el que demora hacer efecto el medicamento, al inicio del estudio en el grupo terapia estándar muy insatisfecho 1 paciente (0.9%), satisfecho 27 pacientes (25.5%), y muy satisfecho 19 pacientes (17.9%). En el grupo polipíldora muy insatisfecho 4 paciente (3.8%), insatisfecho 1 paciente (0.9%), satisfecho 37 pacientes (34.9%), y muy satisfecho 17 pacientes (16%). Al año de seguimiento en el grupo terapia estándar satisfecho 35 pacientes (33%), y muy satisfecho 12 pacientes (11.3%). En el grupo polipíldora satisfecho 11 pacientes (10.4%), y muy satisfecho 48 pacientes (45.3%). **(Figura 4).**

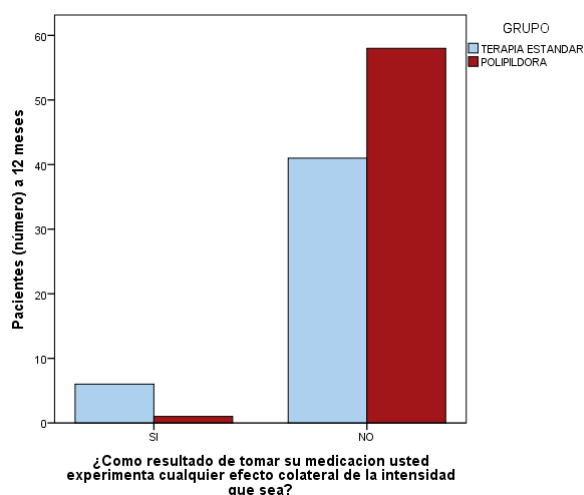


Figura 5. Respuesta en relación a efecto colateral como resultado de tomar su medicación en ambos grupos al final del estudio

Al año de seguimiento los resultados de los pacientes que experimentaron algún efecto colateral en el grupo terapia estándar presentaron efectos colaterales 6 pacientes (5.7%) y sin efectos colaterales en 41 pacientes (38.7%). En el grupo polipíldora presentaron efectos colaterales 1 paciente (0.9%) y sin efectos colaterales 58 pacientes (54.7%). (Figura 5).

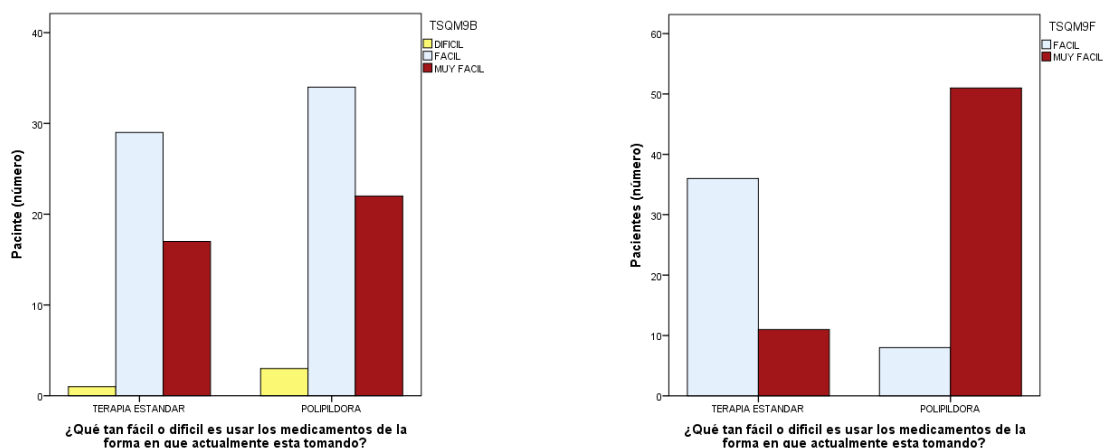


Figura 6. Respuesta en relación a facilidad de usar medicamento como actualmente lo está tomando en ambos grupos al inicio y final del estudio

La facilidad para el uso del medicamento, al inicio del estudio en el grupo terapia estándar difícil 1 paciente (0.9%), fácil 29 pacientes (27.4%), y muy fácil 17 pacientes (16%). En el grupo polipíldora difícil 3 pacientes (2.8%), fácil 34 pacientes (32.1%), y muy fácil 22 pacientes (20.8%). Al año de seguimiento en el grupo terapia estándar fácil 36 pacientes (34%), y muy fácil 11 pacientes (10.4%). En el grupo polipíldora fácil 8 pacientes (7.5%), y muy fácil 51 pacientes (48.1%). (Figura 6).

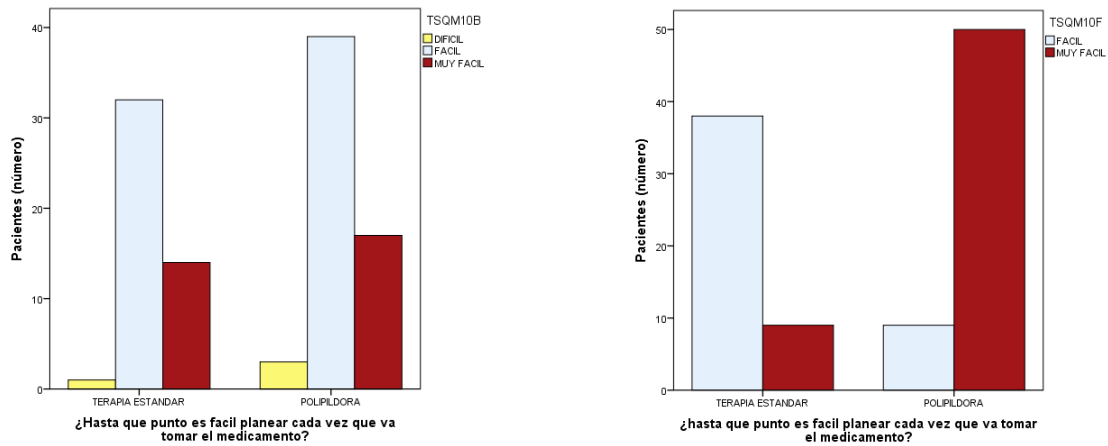


Figura 7. Respuesta en relación a facilidad de planear cada vez que va tomar el medicamento en ambos grupos al inicio y final del estudio

El planear cada vez que va tomar el medicamento, al inicio del estudio en el grupo terapia estándar difícil 1 paciente (0.9%), fácil 32 pacientes (30.2%), y muy fácil 14 pacientes (13.2%). En el grupo polipíldora difícil 3 pacientes (2.8%), fácil 39 pacientes (36.8%), y muy fácil 17 pacientes (16%). Al año de seguimiento en el grupo terapia estándar fácil 38 pacientes (35.8%), y muy fácil 9 pacientes (8.5%). En el grupo polipíldora fácil 9 pacientes (8.5%), y muy fácil 50 pacientes (47.2%) (Figura 7)

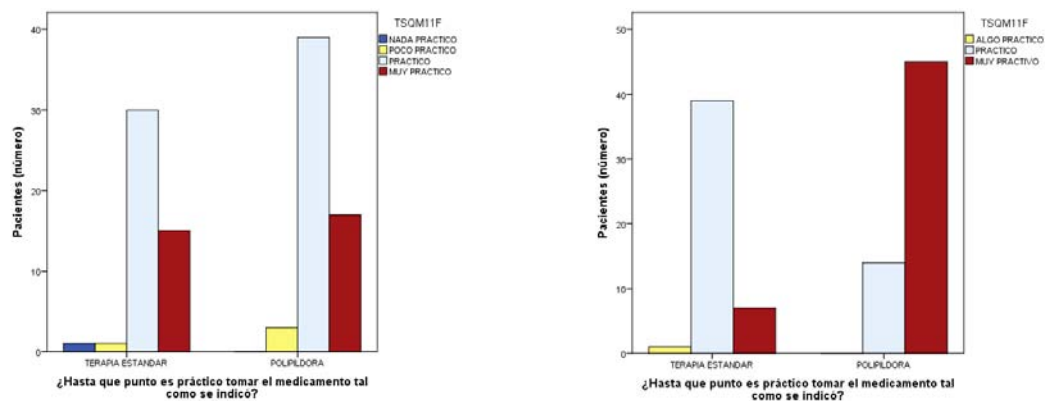


Figura 8. Respuesta en relación si es práctico tomar el medicamento tal como se indicó en ambos grupos al inicio y final del estudio

Según el medicamento que se indicó, los pacientes refieren que es práctico o no práctico tomar el medicamento, al inicio del estudio en el grupo terapia estándar nada práctico 1 paciente (0.9%), poco práctico 1 paciente (0.9%), práctico 30 pacientes (28.3%), y muy práctico 15 pacientes (14.3%). En el grupo polipíldora poco 3 pacientes (2.8%), práctico 39 pacientes (36.8%), y muy práctico 17 pacientes (16%). Al año de seguimiento en el grupo terapia estándar poco práctico 1 pacientes (0.9%), práctico 39 pacientes (36.8%) y muy práctico 7 pacientes (6.6%). En el grupo polipíldora es práctico tomar medicamento en 14 pacientes (13.2%), y muy práctico 45 pacientes (42.5%). (Figura 8).

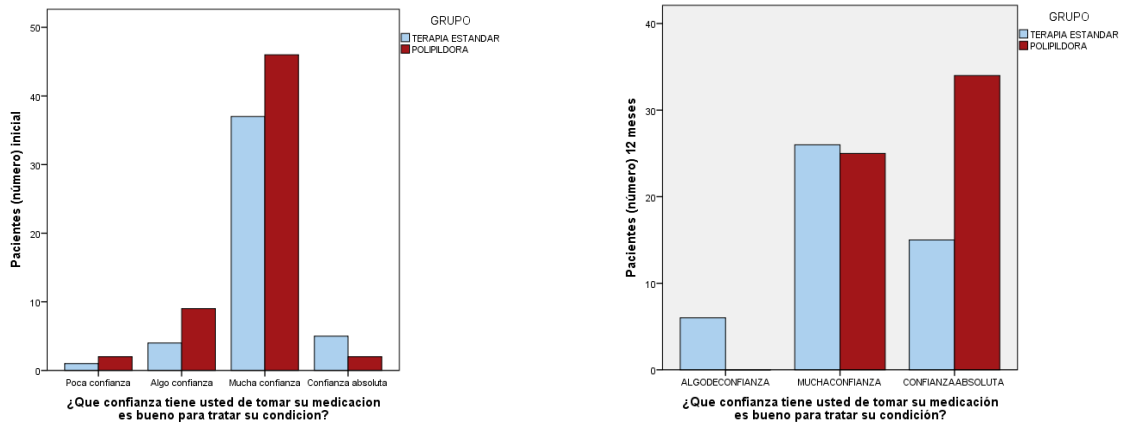


Figura 9. Respuesta en relación a la confianza de tomar su medicación para tratar su condición en ambos grupos al inicio y final del estudio

La confianza de paciente de ambos grupos en que la medicación es buena para tratar su condición. Al inicio del estudio en el grupo de tratamiento estándar poca confianza 1 paciente (33.3%), algo de confianza 4 pacientes (30.8%), mucha confianza 37 pacientes (44.6%), y confianza absoluto 5 pacientes (71.4%). En el grupo polipíldora poca confianza 2 paciente (66.7%), algo de confianza 9 pacientes (69.2%), mucha confianza 46 pacientes (55.4%), y confianza absoluto 2 pacientes (28.6%). Al año de seguimiento en el grupo de tratamiento estándar poca algo de confianza 6 pacientes (100%), mucha confianza 26 pacientes (51%), y confianza absoluto 15 pacientes (30.6%). En el grupo polipíldora mucha confianza 25 pacientes (49%), y confianza absoluto 34 pacientes (69.4%). (Figura 9).

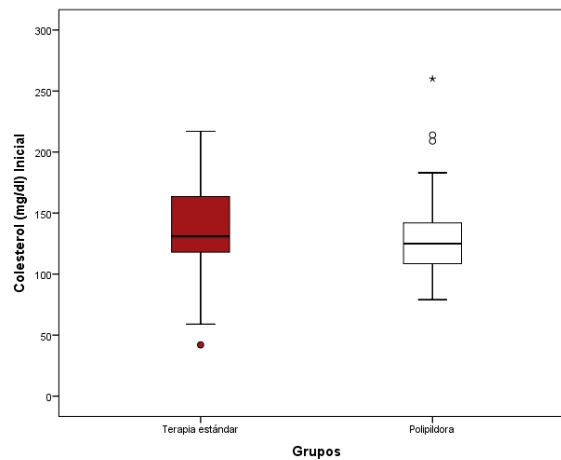


Figura 10. Colesterol inicial en ambos grupos (valor de p=0.15)

Los pacientes tuvieron el seguimiento en los niveles de colesterol al ingreso, 6 meses y al año de estudio. Los valores de colesterol al inicio del estudio son prácticamente similares en ambos grupos. (Figura 10). Al control del año existe descenso de niveles de colesterol total en el grupo polipíldora en comparación con el grupo de terapia convencional. (Figura 13).

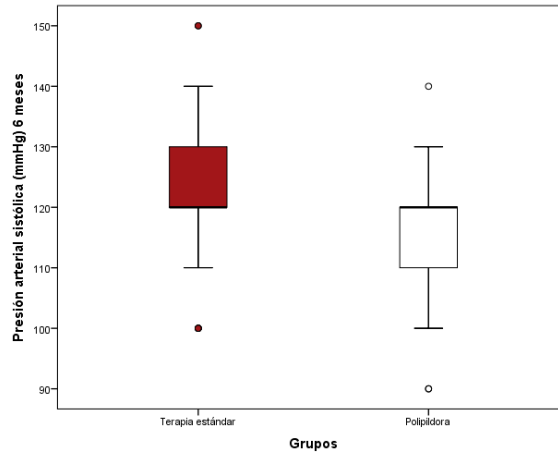


Figura 11. Presión arterial sistólica en ambos grupos a 6 meses (valor de  $p=0.006$ )

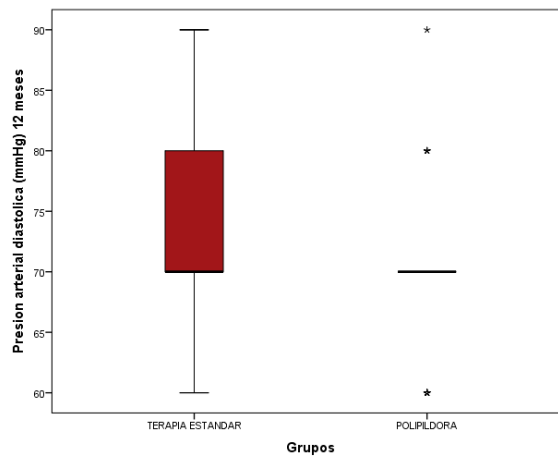


Figura 12. Presión arterial diastólica en ambos grupos a 12 meses (valor de  $p=0.000$ )

En lo que respecta al control de tensión arterial sistémica, en las cifras de registro realizadas a los 6 meses se evidencia mejor control de la tensión arterial sistólica en el grupo polipíldora en relación al grupo control (**figura 11**). Así mismo en el control de presión arterial diastólica a 12 meses, existe mejor control en el grupo polipíldora en relación al grupo convencional (**figura 12**).

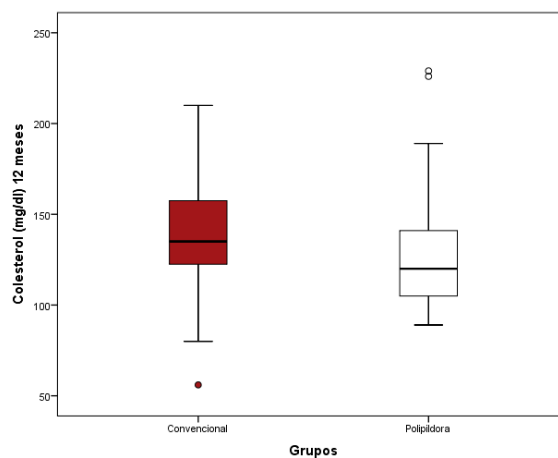


Figura 13. Niveles de colesterol en ambos grupos a 12 meses (valor de  $p=0.005$ )

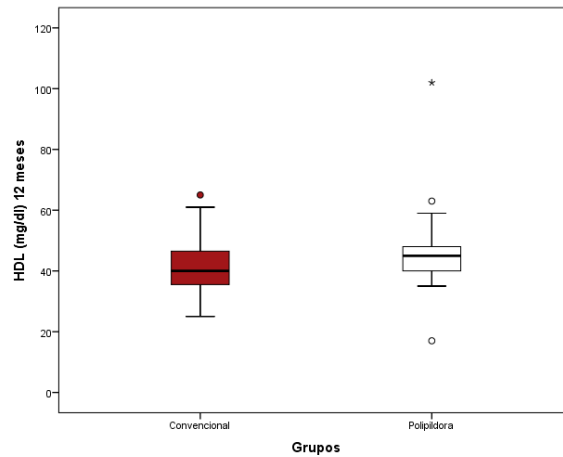


Figura 14. HDL en ambos grupos a los 12 meses (valor de  $p=0.006$ )

Así mismo en los controles a cada paciente se solicitó niveles de HDL, evidenciando ligera mejoría en el grupo polipíldora en relación a grupo convencional en el control a 12 meses (figura 14).

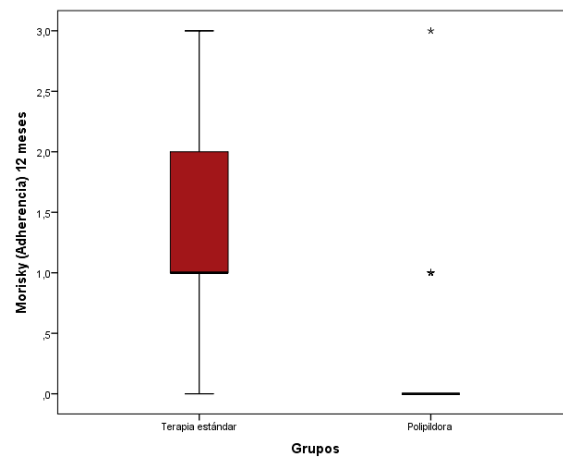


Figura 15: Morisky de adherencia en ambos grupos a 12 meses de estudio (valor de  $p=0.000$ )

**Tabla 2. Morisky en ambos grupos de estudio**

	Terapia estándar inicial	Terapia estándar 12 meses	Terapia Polipíldora inicial	Terapia Polipíldora 12 meses
<b>Personas</b>	<b>47</b>	<b>47</b>	<b>59</b>	<b>59</b>
<b>Media</b>	<b>1,57</b>	<b>1,53</b>	<b>1,85</b>	<b>,25</b>
<b>Mediana</b>	<b>2,00</b>	<b>1,00</b>	<b>2,00</b>	<b>,00</b>
<b>Desv. Tip.</b>	<b>1,557</b>	<b>,718</b>	<b>1,506</b>	<b>,544</b>
<b>Mínimo</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Máximo</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>3</b>
<b>Percentiles</b>				
25	,00	1,00	,00	,00
50	2,00	1,00	2,00	,00
75	3,00	2,00	3,00	,00

Para nuestro estudio se aplicó la escala de adherencia Moryski, con puntuación mínima de 0 (alta adherencia) y máxima de 8 (baja adherencia). Los resultados obtenidos a 12 meses de estudio se evidencia alta adherencia en el grupo polipíldora con media de (0.25), mediana de (0.00) (**tabla 2**).

A los 12 meses de estudio se evidencia alta adherencia en el grupo polipíldora en relación a la terapia convencional con un valor de  $p= 0.000$  (**figura 15**)

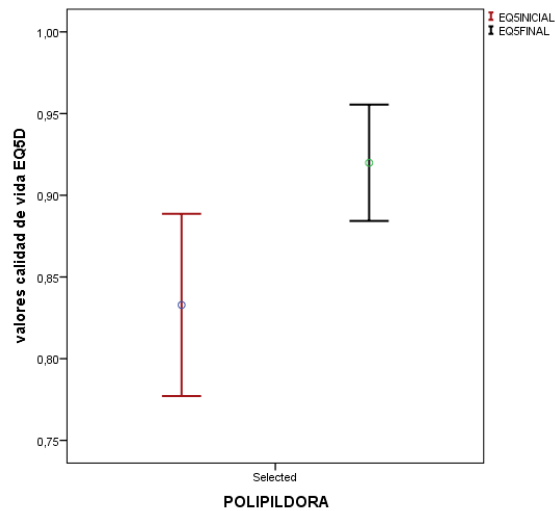


Figura 16. Calidad de vida EQ5D aplicado al grupo polipíldora al inicio y final del estudio

En relación a la calidad de vida se evidencia mejoría en el grupo polipíldora del año de estudio aproximándose al valor 1 el cual es considerado como óptima calidad de vida. (**Figura 16**)

### 13. DISCUSION

Este es un ensayo clínico realizado en pacientes reclutados del sistema código infarto después de tres meses del evento índice del infarto agudo de miocardio en hospital de cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social México.

Se aleatorizaron 106 pacientes en un periodo de estudio de 1 año de Julio de 2016 a julio de 2017. Conformando dos grupos, el grupo terapia estándar y el grupo polipíldora.

Los resultados demuestran al inicio de estudio una población homogénea en ambos grupos. En el estudio participaron más hombres que mujeres. Sigue siendo la hipertensión arterial sistémica un importante factor de riesgo de nuestra población. Del total de la población de estudio aproximadamente la mitad con diabetes mellitus, lo mismo que dislipidemia. La localización del infarto más común es la localización inferior, seguido de infarto anterior. Cardiopatía isquémica previo al infarto índice un pequeño porcentaje de la población de estudio. La estrategia de reperfusión más utilizada la angioplastia, seguida de terapia farmacoinvasiva y la trombolisis. En la mayoría de los pacientes no hubo complicaciones después del infarto de miocardio, un pequeño porcentaje de la población presento después del infarto insuficiencia cardiaca.

En lo que respecta a la satisfacción con la capacidad del tratamiento para prevenir o tratar su condición al año de seguimiento en el grupo polipíldora se encuentran muy satisfechos en relación al grupo de terapia estándar respectivamente. (48.1% vs 11.3%). A la pregunta para ambos grupos de satisfacción de los pacientes en el alivio de síntomas con el tratamiento para prevención secundaria posterior a infarto agudo de miocardio al año de seguimiento en el grupo polipíldora respondieron que se encuentran muy satisfechos (49.1% vs 12.3%). La satisfacción de los pacientes en el tiempo en el que demora hacer efecto el medicamento en el grupo polipíldora se encuentran muy satisfechos en relación al grupo de terapia estándar respectivamente. (45.3% vs 11.3%). Los efectos colaterales al año de seguimiento se presentó más en grupo terapia estándar versus polipíldora (5.7% vs 0.9%). La facilidad para el uso del medicamento indicado al año de seguimiento respondieron que era muy fácil en la mayoría de los pacientes del grupo polipíldora en relación al grupo de terapia estándar (48.1% vs 10.4%). El planear cada vez que va tomar el medicamento al año de seguimiento en grupo polipíldora resulta más fácil que el grupo terapia estándar (47.2% vs 8.5%). Según el medicamento que se indicó, los pacientes refieren que es muy práctico en grupo polipíldora en relación a terapia estándar. (42.5% vs 6.6%). La confianza de los pacientes en relación al tratamiento recibido, existe una clara o absoluta confianza en el grupo polipíldora. (69.4% vs 30.6%).

En lo que respecta al control de niveles de colesterol al año de seguimiento se evidencia adecuado control en el grupo polipíldora en relación al grupo terapia estándar (valor de  $p=0.005$ ). Así mismo existe una clara ventaja del grupo polipíldora versus terapia estándar en relación al control de presión arterial sistémica, mostrando en el grupo polipíldora adecuado control a los 6 meses de presión sistólica (valor de  $p=0.006$ ), y presión diastólica al año de seguimiento (valor de  $p=0.000$ ).



Los niveles de HDL al año de seguimiento evidencian ascenso en el grupo polipíldora en relación a grupo estándar (valor de  $p=0.006$ ).

El resultado de Moryski en ambos grupos, muestra una diferencia importante, ya que existe gran adherencia en el grupo polipíldora versus terapia estándar. (Valor de  $p=0.000$ ). Lo cual es similar a la literatura internacional sobre adherencia de polipíldora para prevención secundaria en infarto agudo de miocardio.

La encuesta de calidad de vida sometida a ambos grupos, da como resultado al año de seguimiento mejoría de la calidad de vida en el grupo polipíldora en relación al inicio del estudio.

#### **14. CONCLUSIONES**

Este estudio demuestra que los factores de riesgo cardiovasculares como la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y dislipidemia siguen siendo factores importantes prevalentes en más del 50% de la población mexicana.

La angioplastia coronaria sigue siendo una estrategia de reperfusión importante en infarto agudo de miocardio. Existe un porcentaje mínimo de complicaciones posterior a infarto de miocardio.

Polipíldora se constituye en una adecuada alternativa para prevención secundaria en paciente con antecedentes de infarto agudo de miocardio, ya que controla adecuadamente los niveles de colesterol, presión arterial sistémica (tanto sistólica como diastólica), y mejora los niveles de HDL.

La satisfacción en relación a tratamiento para prevención secundaria en pacientes posterior a infarto de miocardio, muestra una clara satisfacción en el grupo polipíldora comparado con el grupo estándar.

La calidad de vida después del año de seguimiento mejora de manera favorable para el grupo polipíldora en relación al grupo de terapia estándar.

Mediante este estudio podemos afirmar que la polipíldora (tratamiento con ácido acetil salicílico, ramipril, simvastatina), mejora la adherencia terapéutica para pacientes con prevención secundaria posterior a infarto agudo de miocardio. En este estudio no se reportó muerte como resultado de nuevo infarto agudo de miocardio, muerte súbita, enfermedad cerebrovascular.

Por todo lo anterior la terapia con polipíldora se constituye en una adecuada alternativa para prevención secundaria en paciente con antecedentes de infarto agudo de miocardio. Sin embargo es importante mencionar que el ensayo clínico continúa como se mencionó al inicio de nuestro estudio. Estos son resultados parciales con pacientes que completaron el año de seguimiento.

## 15. BIBLIOGRAFIA.

1. Laslett LJ, Alagona P Jr., Clark BA 3rd, 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.
2. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980–2000. *N Engl J Med* 2007;356:2388–98.
3. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, et al. Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1247–54.
4. Yusuf S, Islam S, Chow CK, et al. Prospective Urban Rural Epidemiology Study I. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011;378:1231–43.
5. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16:121–37.
6. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Metaanalysis on 376,162 patients. *Am J Med* 2012;125:882–7, e881.
7. Marcum ZA, Sevick MA, Handler SM. Medication nonadherence: a diagnosable and treatable medical condition. *JAMA* 2013;309:2105–6.
8. Sanz G, Fuster V. Polypill and global cardiovascular health strategies. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2011;23:24–9.
9. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028–35.
10. Castellano JM, Copeland-Halperin R, Fuster V. Aiming at strategies for a complex problem of medical nonadherence. *Global Heart* 2013;8: 263–71.
11. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:918–29.
12. Patel A, Cass A, Peiris D, 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 Prevent Cardiol* 2014 Mar 27 [E-pub ahead of print].
13. Selak V, Elley CR, Bullen C, 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.
14. Sanz G, Fuster V, Guzman L, et al. 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. e811.

15. Health Action International Foundation (HAI). Available at: <http://www.haiweb.org>. Accessed June 15, 2014.

16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24: 67–74.

17. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101–7.

18. Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications. *J Gen Intern Med* 2002; 17:504–11.

19. Stilley CS, Sereika S, Muldoon MF, Ryan CM, Dunbar-Jacob J. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med* 2004;27: 117–24.

20. Gadkari AS, McHorney CA. Medication nonfulfillment rates and reasons: narrative systematic review. *Curr Med Res Opin* 2010;26: 683–705.

21. Achieng L, Musangi H, Billingsley K, et al. The use of pill counts as a facilitator of adherence with antiretroviral therapy in resource limited settings. *PloS One* 2013;8:e67259.

22. Barker E, Hollingworth C. Nonadherence to medications. *JAMA* 2013;310:1504.