



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL DE MORELIA “DR. MIGUEL SILVA”

**EFICACIA Y ADHERENCIA DE LA POLIPILDORA EN PACIENTES
HIPERTENSOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR.**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. LUIS ALBERTO ANDALCO SERRATO

ASESORES DE TESIS

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA.

DRA. MARÍA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO.

MORELIA MICHOACÁN, SEPTIEMBRE 2019.



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.

DIRECTORIO:

DR. RAUL LEAL CANTU

Director del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DR. CARLOS ARTURO AREAN MARTÍNEZ

Jefe de enseñanza e investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DRA. ASTRID SALCEDO GÓMEZ

Jefa del Departamento de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Miguel Silva”

Médico especialista en Medicina Interna.

Asesor de tesis

DRA. ANA ROSA ESCOBEDO ORTIZ

Médico especialista en Medicina Interna-Endocrinología, titular del curso en el

Departamento de Medicina Interna, Hospital General “Dr. Miguel Silva”

DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA

Médico especialista en Medicina Interna- Cardiología Clínica

Asesor de tesis

DRA. MARÍA TERESA SILVIA TINOCO ZAMUDIO

Asesora metodológica

Miembro del comité de revisión de tesis del hospital general “Dr. Miguel Silva”

DR. LUIS ALBERTO ANDALCO SERRATO

Médico residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna en el Hospital General

“Dr. Miguel Silva”.

AGRADECIMIENTOS

A **mis padres** a quien debo todo lo que soy, que siempre me dieron las alas para poder volar, y la fuerza para no quebrarme aun cuando ya no quería seguir adelante, siempre estaré eternamente agradecido por tenerlos como guías en éste viaje.

A mi esposa Aleida Sofia por confiar en que podíamos formar un hogar aunque las cosas pintaran imposibles, que estuvo conmigo incluso cuando yo no lo estaba, que creyó en mí aún viéndome temblar de miedo, y que me dio lo mejor que me ha pasado, mi hijo, gracias amor.

A ti Darío, eres mi mejor motivo, mi inspiración, aquello que me invita a ser mejor persona día a día, gracias por quererme con mis ausencias y malos ratos, te amo hijo.

A mis hermanos Ana Karen Andalco, Israel Montoya, Bernardo Pérez, Antonio Sosa, porque gran parte de los mejores momentos de mi vida, tienen que ver con ustedes.

A mis compañeras de residencia, Mónica Solís y Nayeli Zepeda, no pude encontrar mejor escuadrón suicida jaja. A mis residentes y amigos, Erick Sánchez, Félix Pineda, Christopher Platas, Roberto Vargas, Juan Carlos Alvarado y el buen Juanito Ángeles, hicimos un equipo de galácticos.

A mis maestros Dr. Juan Manuel Vargas, Dra. Ana Rosa Escobedo, Dra. Astrid Salcedo, gracias por sus consejos y por apoyarme cuando estuve a punto de caer, jamás lo olvidaré! aun con sus agridulces momentos de mi residencia jamás me dieron la espalda, son excelentes médicos y personas.

A todos mis profesores del departamento de Medicina Interna por sus enseñanzas y tenerme paciencia.

*Al cien veces heroico Hospital General "Dr. Miguel Silva" por abrirme sus puertas,
y mostrarme el arte de la Medicina.*

Finalmente a los pacientes, nos debemos a ellos.

DEDICATORIA

A MIS PADRES

GRACIELA SERRATO HURTADO

JUAN LUIS ANDALCO LOPEZ

Gracias por confiar en mí y quererme siempre, los amo papás.

Con afecto y admiración de su hijo.

CONTENIDO

RESUMEN	7
MARCO TEORICO	9
JUSTIFICACION	14
OBJETIVOS	15
HIPOTESIS	16
MATERIAL Y METODOS DE DISEÑO	17
- TIPO DE ESTUDIO Y DISEÑO	17
- UNIVERSO DE TRABAJO	17
- DEFINICION DE UNIDADES DE OBSERVACION	17
- CRITERIOS DE SELECCIÓN	18
- DEFICION DE VARIABLES, INDICADORES Y ESCALAS DE MEDICION	19
- METODOS Y PROCEDIMIENTOS	22
- ANALISIS ESTADISTICO	23
- CONSIDERACIONES ETICAS	24
RESULTADOS	27
DISCUSION	36
CONCLUSIONES	38
BIBLIOGRAFIA	39
ANEXOS	42

RESUMEN

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables del 30% de la mortalidad mundial, en Latinoamérica las ECV son la principal causa de incapacidad y muerte, y en México las enfermedades cardiovasculares son causa del 23% de todos los fallecimientos en hombres y el 28% en mujeres. Se estima que un 50% de los pacientes con riesgo cardiovascular elevado no toma adecuadamente los medicamentos. La actual estrategia poblacional para la prevención de la ECV, se basa en una evaluación multifactorial del riesgo cardiovascular, para aplicar intervenciones dirigidas en función de ello. El Dr. Valentín Fuster, ha promovido una poli píldora para la prevención primaria con 3 medicamentos: Estatina, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y ácido acetilsalicílico. En la actualidad no existen estudios en nuestro estado sobre la eficacia de la poli píldora.

Objetivo: Comparar la eficacia del tratamiento con la polipíldora y el tratamiento convencional, en el control de la presión arterial y niveles de LDL-c, en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular, así como la adherencia al tratamiento.

Material y métodos: Estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo, aleatorizado, abierto y con evaluación ciega de puntos finales (Diseño PROBE), donde se incluyeron 44 pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular, en control en el Hospital General Dr. Miguel Silva. Se utilizó estadística descriptiva, las variables categóricas se presentan como porcentajes; las variables continuas se presentan como promedios y desviación estándar. La comparación intragrupo se realizó mediante prueba T de Student para grupos pareados y la comparación entre los 2 grupos mediante Prueba T de Student para grupos independientes. Las variables categóricas se compararon mediante prueba de X². Se consideró significativo un valor de $p > 0.05$.

Resultados: Un total de 80 participantes fueron evaluados, 12 fueron eliminados por descontrol de las cifras de presión arterial durante la etapa de lavado, y 24 pacientes no aceptaron suspender el tratamiento para la realización de la fase de lavado. Finalmente 44 fueron aleatorizados entre Mayo del 2017 a Febrero del 2018. Se comenzó la terapia con polipíldora (grupo A) a 24 pacientes correspondientes al 54.54% y se inició tratamiento convencional (grupo B) a 20 pacientes correspondientes al 45.46%.

Las características de los participantes fueron las siguientes: Edad de 64.66 ± 6.57 años, 56.8% del sexo femenino con un Índice de Masa corporal (IMC) de

29.45± 4.48 kg/m², el 67.4% con diagnóstico de DM2 y tabaquismo activo el 23.3%, el riesgo cardiovascular estimado 21.5 ± 12.6% a 10 años, la presión arterial sistólica fue 135.8 ± 14.5 mmHg, y la diastólica de 79.6 ± 9.18 mmHg, el colesterol total de 194.65 ± 31.9 mg/dl, el colesterol LDL-C de 125.73 ± 27.25 mg/dl, los triglicéridos de 177.11 ± 62.3 mg/dl, y la glucosa de 125.32 ± 64.1 mg/dl. Las características basales del grupo de la polipíldora y el tratamiento convencional fueron similares.

Conclusiones:

Se logró realizar el primer estudio prospectivo comparativo sobre prevención primaria en pacientes de riesgo cardiovascular elevado en nuestro país.

Los pacientes que recibieron polipíldora mostraron mayor adherencia al tratamiento, ambos grupos presentaron disminución en cifras de tensión arterial, sin diferencia significativa entre ellos, respecto al nivel de LDL-C tampoco existió diferencia significativa entre ambos grupos.

MARCO TEORICO PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son responsables del 30% de la mortalidad mundial y contribuyen sustancialmente al aumento de los costos en salud. Se estima que en 2030, 23.3 millones de personas podrían morir a causa de una ECV, principalmente de enfermedades del corazón o accidentes cerebrovasculares (ACV)¹. En el caso específico de Latinoamérica las ECV son la principal causa de incapacidad y muerte².

En México, las enfermedades cardiovasculares son causa del 23% de todos los fallecimientos en hombres y el 28% en mujeres. La mortalidad ajustada por la edad, de enfermedades del corazón, es 74 por cada 100.000 habitantes y las cerebrovasculares de 28 por cada 100 000 habitantes. Estos datos permiten afirmar que las enfermedades cardiovasculares son actualmente un problema de salud pública prioritario en este país³.

En enfermedades crónicas, como es el caso de la enfermedad cardiovascular, es muy frecuente que los pacientes no cumplan con el tratamiento prescrito. De hecho, se estima que un 50% de los pacientes no sigue adecuadamente la toma de los medicamentos, tal como su médico lo ha prescrito. Esta mala adherencia es el origen de numerosas hospitalizaciones y de que el riesgo de fallecimiento del paciente se incremente entre un 50 y un 80%. Además, el 80% de eventos coronarios suceden en países en desarrollo como el nuestro. Se conoce que la población de bajos recursos presenta mayor mortalidad, y menor accesibilidad a medicamentos, que sólo 20% de los servicios de salud tienen medicamentos completos y que un trabajador invierte 50% de su salario en tratamiento para un mes⁴.

Utilizando un límite del 20% de la capacidad económica de un hogar con base al ingreso per cápita para definir lo que es potencialmente inaccesible, el 25% de los hogares de países con ingresos altos encontraría los medicamentos inaccesibles, mientras que en los países con ingresos medianos o bajos hasta un 60%⁵.

Hasta el 90% de la población de los países en vías de desarrollo compran medicamentos a través de pagos directos, convirtiendo la medicación en el segundo mayor gasto familiar, después de la alimentación. El alto precio de los medicamentos puede propiciar la renuncia al tratamiento o al endeudamiento familiar. Como resultado, los medicamentos son poco accesibles para gran parte de la población mundial y son además una carga importante para los presupuestos de los estados⁶.

A pesar de que la polipíldora puede reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes hasta en un 50% a un costo muy inferior al precio de sus tres componentes comprados en forma aislada, el uso de la misma es todavía muy bajo a nivel mundial especialmente en los países en vías de desarrollo, donde la prevención cardiovascular se puede definir como inadecuada.

La introducción en México de la polipíldora puede llegar a revertir esta situación. Si bien el uso de la polipíldora en nuestro país ha sido aprobada para su

uso en prevención secundaria, no existe a la fecha ningún estudio a nivel estatal, para prevención primaria en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular. En la actualidad no existen estudios en nuestro estado sobre la eficacia de la polipíldora, sólo algunos esfuerzos aislados que, además, no han cubierto todo el espectro de dudas existentes en torno a la misma.

Se ha visto que juntar tres fármacos en una píldora no sólo representa ventaja en cuanto al costo; otra característica que hace a la polipíldora atractiva no sólo en países en vías de desarrollo sino también en los países de primer mundo, es una mayor adherencia, ya que existen diversos estudios que muestran que el consumo diario de un comprimido es más fácil para los pacientes que el de tres. Se ha puesto así de manifiesto que la polipíldora, además de reducir el costo, mejora la adherencia terapéutica⁷. Sin embargo no se ha evaluado en los pacientes hipertensos con elevado riesgo cardiovascular, por lo que se pretende responder las siguientes preguntas de investigación.

¿La administración de la polipíldora es superior que el uso combinado de un antagonista de los receptores AT₂, una estatina y ácido acetil salicílico en los pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular como prevención primaria?, así como ¿La administración de la polipíldora aumenta la adherencia al tratamiento?.

ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte y discapacidad en México, al igual que en el mundo y los países europeos³. La mayoría de las defunciones se centran en la población de 60 y más años. Las principales causas de muerte en los hombres son las enfermedades isquémicas del corazón 17.9%, la diabetes mellitus 15.9% y las enfermedades cerebrovasculares 6.1%. En las mujeres la principal causa de muerte se debe a la diabetes mellitus 18.8%, le siguen las enfermedades isquémicas del corazón 16.6% y las enfermedades cerebrovasculares 7.2%.⁸

La actual estrategia poblacional para la prevención de la ECV se basa en una evaluación multifactorial del riesgo para aplicar intervenciones dirigidas en función de ello⁹, desafortunadamente a pesar de que la prevalencia de los principales factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como la dislipidemia, la hipertensión arterial sistémica, el tabaquismo y la diabetes mellitus es muy alta como lo mostró la Encuesta Nacional de Salud 2012¹⁰, en nuestro país no existe una estrategia nacional para el tratamiento de estos factores de riesgo y por ende una estrategia para disminuir la morbimortalidad cardiovascular.

En el estudio PURE se comparó la disponibilidad y accesibilidad de los fármacos para la ECV (AAS, β -bloqueantes, IECA- y estatinas) en 596 comunidades de 18 países. En relación a la disponibilidad de los cuatro medicamentos, se observó que en los países con ingresos elevados era del 80% para la población urbana y 73% para la rural, en los países de nivel medio 62% y 37% respectivamente; y fue más baja en los países con ingresos bajos, 3% en la población rural¹¹. En forma similar, la tasa de eventos CV mayores fue menor en los países con ingresos altos que en los países con ingresos medianos o bajos, 3.99 eventos por 1000 personas/año vs 5.38 y 6.43 eventos por 1000 personas/año, respectivamente. La tasa de mortalidad por causas CV como IAM, ACV o insuficiencia cardiaca, fue también menor en los países con ingresos altos 6.5%, que en los países con ingresos medianos y bajos 15.9% y 17.3% respectivamente. El uso de medicamentos preventivos y procedimientos de revascularización fue también significativamente mayor en los países con ingresos altos si se comparan con los países con ingresos medianos o bajos^{12,13}. Así mismo, se observó que el número de individuos con ECV previa (cardiopatía coronaria o ACV) que reciben tratamiento en los países con ingresos altos es mayor que en los países de ingresos bajos (antiagregantes: 62.0% vs. 8.8%; B-bloqueantes: 40.0% vs. 9.7%; IECA/ARB: 49.8% vs. 5.2%; estatinas: 49.5% vs. 3.3% respectivamente), disminuyendo en relación con el deterioro de la situación económica del país. Los factores relacionados con el país, por ejemplo la situación económica, afectaron las tasas de consumo más que los factores individuales (edad, sexo, educación, tabaquismo, índice de masa corporal, HTA y diabetes)¹⁴.

En el marco del XV Congreso Nacional de Cardiología, México se convirtió en el segundo país en el que está disponible Sincronium®, la única polipíldora para prevención después de un infarto del miocardio aprobada en el mundo, y desarrollada conjuntamente por el Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) de España y laboratorios Ferrer. El fármaco está compuesto por un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (Ramipril), una estatina (simvastatina) y aspirina, tres fármacos que, según sociedades médicas como la American Heart Association (AHA), el American College of Cardiology (ACC), la European Society of Cardiology (ESC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), deberían ser administrados a todos los pacientes que han sufrido un infarto de miocardio.

El Dr. Valentín Fuster, director del CNIC, tomó la decisión de desarrollar una formulación para prevención cardiovascular secundaria durante una visita a Rusia. Como él mismo recuerda, en aquel viaje preguntó a sus colegas rusos sobre el consumo de la medicación necesaria tras un infarto en este país. Su respuesta: Su uso no era rutinario en la práctica clínica debido al precio.

El origen y el objetivo de la polipíldora siguen siendo algo reciente. En 2001, Richard Peto promovió una reunión entre la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Fundación Wellcome Trust, en la que se analizó el desarrollo de combinaciones fijas de fármacos, originalmente elaboradas para fines de prevención cardiovascular secundaria. Con tal propósito se utilizó el análisis publicado del Dr. Yusuf¹⁵ de Canadá, sobre el efecto y la posibilidad de usar el tratamiento combinado para disminuir el riesgo cardiovascular. Esto condujo al desarrollo del trabajo de Wald y Law¹⁶, que elaboraron el concepto de la polipíldora, concepto que hasta la fecha, sigue siendo un tema controvertido. Wald y Law basaron su planteamiento en el análisis estadístico de ensayos múltiples que utilizaron este tipo de fármacos. Calcularon que la asociación de estas drogas en un solo comprimido que denominaron poly-pill (polipíldora), administrado en intervenciones de prevención primaria a personas mayores de 55 años y de prevención secundaria a cualquier edad, lograría reducir 88% la incidencia de eventos coronarios y 80% la de isquemia cerebral, con el beneficio adicional de que un tercio de las personas que lo recibieran ganarían alrededor de 11 años de vida sin accidentes isquémicos coronarios ni cerebrales, y con un 8% a 15% de efectos secundarios dependiente de la asociación específica de los fármacos¹⁶.

En su trabajo original, Wald y Law propusieron asociar diferentes fármacos para combatir la hipercolesterolemia, la hipertensión arterial, la agregabilidad plaquetaria y la hiperhomocisteinemia, y recomendaron utilizar la mitad de la dosis terapéutica a fin de reducir la toxicidad¹⁶. Con ello se lograría una reducción de 70 mg/dL en el colesterol total, lo que disminuiría el riesgo de infarto de miocardio y de enfermedad vascular cerebral en 60% y 17% respectivamente. También consideraron que el uso de la mitad de la dosis de los antihipertensivos reduciría estos riesgos en 46% y 63% respectivamente, y que los efectos secundarios

disminuirían el apego al tratamiento en sólo 1% a 2%. Además, calcularon que la incidencia de efectos secundarios mortales en personas tratadas con la polipíldora sería menor de 1 por cada 10,000. A pesar de que se ha demostrado que la asociación de antihipertensivos o hipolipemiantes aumenta la eficacia terapéutica y reduce los efectos secundarios¹⁷, la nueva asociación propuesta no ha sido totalmente estudiada, además de que se basó en proyecciones estadísticas no probadas.

El Dr. Valentín Fuster, Presidente de la Federación Mundial de Cardiología en Ginebra, abogó por una polipíldora para la prevención primaria con 3 medicamentos: estatina, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y ácido acetilsalicílico. En su opinión, esta combinación debe usarse en todo paciente mayor de 55 años, sobre todo en países emergentes.

Que el tratamiento de los factores de riesgo cardiometabólico tales como la hipertensión arterial sistémica (HAS) y el colesterol, deben basarse sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular más que en los niveles propios de cada factor individual, es ahora ampliamente aceptado¹⁸⁻²⁰, el tratamiento basado en el cálculo de riesgo está incluido en las guías clínicas en muchos países^{21,22}. Aunque existe debate sobre el apropiado umbral de tratamiento, el tratamiento con múltiples drogas también ha sido aceptado como una intervención costo-efectiva para reducir la carga de estas enfermedades crónicas no comunicables a nivel mundial²³.

JUSTIFICACION

El Hospital General Dr. Miguel Silva, tiene una afluencia en consulta externa, de aproximadamente 800 hipertensos de alto riesgo cardiovascular, cuenta con una clínica cardiometabólica, consulta externa de medicina Interna, así como cardiología para su atención. Estos pacientes frecuentemente no llevan un control adecuado de su padecimiento por diversos factores como pueden ser: La dieta, el sedentarismo, y su poca adherencia al tratamiento por diversos factores, lo que repercute en graves consecuencias para el paciente, como son: Eventos cardiovasculares, nefropatía, así como saturación de los servicios de Medicina Interna, Cardiología, nefrología, con altos costos para el hospital y para el estado.

Si este proyecto de investigación, demuestra resultados favorables con el uso de la polipíldora, se podrá gestionar la compra de la misma, lo que disminuirá costos en el tratamiento del paciente, mejoraría la adherencia del paciente, evitando complicaciones y muerte por eventos cardiovasculares, disminuyendo costos financieros de la institución y del estado.

Es factible realizar el presente estudio, ya que se cuenta con el apoyo del laboratorio Ferrer, de 300 cajas de polipíldora (tratamiento durante 6 meses para 50 pacientes), así como los medicamentos habituales para el grupo de tratamiento convencional, que están en el cuadro básico del CAUSES, por lo que será sin costo para los pacientes; y éticamente está catalogado como de mínimo riesgo, ya que son medicamentos eficaces y con alto grado de seguridad.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Comparar la eficacia del tratamiento de la polipíldora y el tratamiento convencional, en el control de la presión arterial y los niveles de LDL-C, en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular, así como la adherencia al tratamiento.

Objetivos específicos:

1. Evaluar el nivel de adherencia con el esquema tradicional, medido por el cuestionario de "Morisky-Green Adherence Questionnaire" (MAQ).
2. Evaluar el nivel de adherencia con la polipíldora, medido por el cuestionario de "Morisky-Green Adherence Questionnaire" (MAQ).
3. Evaluar la eficacia del tratamiento con el esquema tradicional sobre el nivel de TA sistólica y diastólica a los 2, 4 y 6 meses.
4. Evaluar la eficacia del tratamiento con la polipíldora sobre el nivel de TA sistólica y diastólica a los 2, 4 y 6 meses.
5. Evaluar la eficacia del tratamiento convencional en el nivel de LDL-C del paciente hipertenso, a los 6 meses.
6. Evaluar la eficacia del tratamiento con la polipíldora en el nivel de LDL-C del paciente hipertenso, a los 6 meses.
7. Identificar efectos adversos a los fármacos en ambos grupos.

HIPOTESIS

H1: El uso de la polipíldora en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular es superior al tratamiento convencional, en la disminución del nivel de presión arterial y niveles de LDL-C, y logra una mayor adherencia.

H0: El uso de la polipíldora en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular no es superior al tratamiento convencional, en la disminución del nivel de presión arterial y niveles de LDL-C, ni logra una mayor adherencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio.

Tipo y clasificación del estudio

Estudio experimental, comparativo, longitudinal, prospectivo, aleatorizado, abierto, con evaluación ciega de puntos finales (Diseño PROBE)

Universo o población.

Pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular, en control en el Hospital General Dr. Miguel Silva.

Muestra.

No probabilística, a conveniencia por cuotas, 50 pacientes, por suficiencia de la polipíldora.

Definición de las unidades de observación:

Paciente con hipertensión arterial sistémica con alto riesgo cardiovascular, definido como: Presencia de Hipertensión Arterial Sistémica, acompañado de alguno (s) de los siguientes factores de riesgo:

Edad mayor de 55 años, presencia de DM2, elevación de cifras de LDL-C, tabaquismo, hipertrofia ventricular izquierda, micro o macroalbuminuria, riesgo a 10 años mayor de 7.5% de acuerdo a escala de riesgo de Framingham, que recibirán 1 capsula de la polipíldora (Sincronium-r) 5/40/100 mg diario.

Definición del grupo control:

Paciente con hipertensión arterial sistémica con alto riesgo cardiovascular, definido como: Presencia de Hipertensión Arterial Sistémica, acompañado de alguno (s) de los siguientes factores de riesgo:

Edad mayor de 55 años, presencia de DM2, elevación de cifras de LDL-C, tabaquismo, hipertrofia ventricular izquierda, micro o macroalbuminuria, riesgo a 10 años mayor de 7.5% de acuerdo a escala de riesgo de Framingham, que recibirán el tratamiento habitual con un antihipertensivo (Telmisartan 40 mg o Losartan 50 mg c/24 horas), Atorvastatina 20 mg 1 tabletas c/24 Hrs. y Ácido Acetil Salicílico Tabletas 300 mg ½ tableta diario.

Criterios de inclusión:

- Pacientes hipertensos con riesgo cardiovascular > 7.5% a 10 años
- Que firmen consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente (Enfermedad vascular cerebral, cardiopatía isquémica aguda o crónica, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular periférica).
- Pacientes con nefropatía diabética y/o tasa de filtrado glomerular menor de 30 ml/min.
- Contraindicación a alguno de los componentes de la fórmula de la polipíldora.
- Residentes en casa de asistencia.
- Enfermedad mental que limite su capacidad de autocuidado.
- Paciente que no acepte firmar consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no cumplan con el seguimiento.
- Pacientes que presenten algún evento cardiovascular agudo (EVC, IAM, ICCV).
- Pacientes que acepten, y se retiren voluntariamente antes de concluir el estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Objetivo específico	Variable de estudio	Clasificación de variable	Unidades de medida
1. Evaluar el nivel de adherencia con el esquema tradicional, medido por el cuestionario de "Morisky-Green Adherence Questionnaire" (MAQ)	1. Se olvida alguna vez de tomar el medicamento? 2. Toma el medicamento a la hora indicada? 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar el medicamento? 4. Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar el medicamento?	Cualitativa Dicotómica	Si o no.
2. Evaluar el nivel de adherencia con la polipíldora, medido por el cuestionario de "Morisky-Green Adherence Questionnaire" (MAQ)	1. Se olvida alguna vez de tomar el medicamento? 2. Toma el medicamento a la hora indicada? 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar el medicamento? 4. Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar el medicamento?	Cualitativa Dicotómica	Si o no.
3. Evaluar la eficacia del tratamiento con el esquema tradicional sobre el nivel de TA sistólica y	Cifras de presión arterial menor a 130/80 mm Hg.	Cualitativa Dicotómica	Si o no.

diastólica a los 2, 4 y 6 meses			
4. Evaluar la eficacia del tratamiento con la polipíldora sobre el nivel de TA sistólica y diastólica a los 2, 4 y 6 meses.	Cifras de presión arterial menor a 130/80 mm Hg.	Cualitativa Dicotómica	Si o no.
5. Evaluar la eficacia del tratamiento convencional en el nivel de LDL-C del paciente hipertenso, a los 6 meses.	Cifras LDL-C menor de 100 mg/dl	Cualitativa Dicotómica	Si o no.
6. Evaluar la eficacia del tratamiento con la polipíldora en el nivel de LDL-C del paciente hipertenso, a los 6 meses.	Cifras LDL-C menor de 100 mg/dl	Cualitativa Dicotómica	Si o no.
7. Identificar efectos adversos a los fármacos en ambos grupos.	Efectos secundarios Hipersensibilidad Nausea Vomito Cefalea	Cualitativa Nominal	Si o no.

DEFINICIONES OPERACIONALES

- Presión Arterial Sistólica, es la presión máxima que se alcanza durante la sístole, se identifica por el primer ruido de Korotkof
- Presión Arterial diastólica, es la presión mínima, se identifica con el 5º ruido de korotkof
- Frecuencia Cardíaca, es el número de latidos del corazón en un minuto.
- Colesterol sérico total, representa la suma de los 3 diferentes tipos de colesterol que existen en la sangre.
- LDL-C, es el colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad, guarda una relación directa con el riesgo de aterosclerosis.
- HDL-C, es el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad, guarda una relación inversa con el riesgo cardiovascular.
- Triglicéridos, son el principal tipo de grasa transportado en el organismo, compuestos por 3 ácidos grasos y una molécula de glicerol
- VLDL-C, es el colesterol unido a las lipoproteínas de muy baja densidad.
- Adherencia, es la observancia o cumplimiento terapéutico. Teniendo como criterio el cumplimiento de los 4 ítems del cuestionario de MoriskyGreen
- Metas de control: Tensión arterial <130/80, Colesterol LDL <100 mg/dl.

ADHERENCIA: CUESTIONARIO DE MORISKYGREEN:

1. Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?
2. Toma el medicamento a la hora indicada?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar el medicamento?
4. Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar el medicamento?

SELECCIÓN DE LAS FUENTES, MÉTODOS, TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.

Se estudiaron 44 pacientes consecutivos, con Dx. previo de Hipertensión Arterial Sistémica, que acudieron a la clínica de hipertensión del Hospital Civil Dr. Miguel Silva, que cumplieron con los criterios de inclusión. La medición de la presión arterial se realizó en el consultorio, con un monitor de presión arterial automático Omron HEM 7220, se realizaron 3 mediciones consecutivas, con intervalo de 2 minutos entre cada una de ellas, y se registró el promedio de las 3 mediciones. En aquellos pacientes que estaban sin tratamiento, se realizó una evaluación clínica inicial en donde se evaluó el grado de hipertensión, IMC, factores de riesgo cardiovascular (DM2, tabaquismo, cifras de colesterol LDL, albuminuria, hipertrofia ventricular izquierda) y se realizó el cálculo de riesgo cardiovascular de acuerdo al ASCVD Risk Estimator, y aquellos que obtuvieron un riesgo cardiovascular >7.5% a 10 años fueron aleatorizados, mediante tabla de aleatorización, a recibir Poli píldora (Sincronium) capsulas 5/40/100 mg 1 capsula diario a las 8 de la mañana, o bien 1 tableta de Telmisartán 40 mg o Losartán 50 mg diario a las 8 de la mañana, 1 tableta de Atorvastatina de 20 mg y ½ tableta de ácido acetil salicílico a las 9 de la noche. En los pacientes hipertensos que estaban bajo tratamiento antihipertensivo, se suspendió el antihipertensivo durante 2 semanas (fase de lavado), periodo durante el cual acudieron 1 vez a la semana para la medición de la presión arterial, una vez cumplida la etapa de lavado se asignaron a cualquiera de la 2 estrategias de tratamiento.

Los pacientes fueron revisados a los 2, 4 y 6 meses, para evaluar sus cifras de presión arterial, y en caso de no lograr una disminución de la TA por debajo de 140/90, se incrementó la dosis de Poli píldora (Sincronium) capsulas 10/40/100 mg en aquellos pacientes asignados a dicho tratamiento, los pacientes asignados al tratamiento habitual que no lograron las metas de control de presión arterial, se incrementó la dosis de Telmisartan a 40 mg o Losartan 50 mg c/12 horas. En caso de continuar sin lograr metas de control se agregaron 5 mg de amlodipino.

La evaluación final la realizó uno de los médicos, quien estuvo cegado al tratamiento recibido. El protocolo de estudio cumple las pautas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 y fue aprobado por los comités de Ética e Investigación del Hospital General Dr. Miguel Silva antes del inicio. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos se analizaron mediante el programa SPSS 18, las variables categóricas se presentan como porcentajes; las variables continuas se presentan como promedios y desviación estándar. La comparación intragrupo se realizó mediante prueba T de Student para grupos pareados y la comparación entre los 2 grupos mediante Prueba T de Student para grupos independientes. Las variables categóricas se compararon mediante prueba de X². Se consideró significativo un valor de $p > 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS.

EL estudio se realizó previa autorización por parte del comité de ética del Hospital General Dr. Miguel Silva y de acuerdo a los lineamientos que establece la ley General de Salud que rige en nuestro país. Previa autorización de consentimiento informado.

Secretaria de Salud de Michoacán
Hospital General “Dr. Miguel Silva”
Departamento de Enseñanza e Investigación
Departamento de Medicina Interna

Consentimiento Bajo Información

Morelia Michoacán a _____ de _____ de 2017.

Nombre del paciente _____

Nombre del Familiar _____

Conforme con la legislación sanitaria vigente en materia de prestación de servicios de salud y los lineamientos del comité de ética e investigación del Hospital General “Dr. Miguel Silva”, el Dr. Juan Manuel Vargas Espinosa, médico adscrito al servicio de Cardiología , solicita mi consentimiento para participar voluntariamente en el estudio clínico titulado “EFICACIA DE LA POLIPILDORA EN PACIENTES HIPERTENSOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR.” el cual tiene como objetivo comparar la eficacia de la polipíldora VS el tratamiento habitual para hipertensión y dislipidemia en pacientes hipertensos con alto riesgo cardiovascular.

BENEFICIOS

La polipíldora ofrece la posibilidad de recibir en una sola capsulas 3 fármacos que han demostrado ser útiles en prevención secundaria y cada uno por separada en prevención primaria y secundaria.

RIESGOS

Las posibilidades de riesgo son mínimas ya que los fármacos utilizados en el estudio (Inhibidores de ECA, Antagonistas del receptor AT1, estatinas y ácido acetil salicílico, han sido utilizados en el tratamiento de la hipertensión, la dislipidemia y la anti agregación plaquetaria en pacientes con hipertensión, diabetes, dislipidemias; desde hace muchos años.

Se me informa que puedo solicitar más información o retirar mi consentimiento en cualquier momento sin explicación alguna, derivando de lo cual no habrá ningún tipo de represalia o retardo en mi tratamiento, que será tratado en forma cordial y respetuosamente como cualquiera de los pacientes que acuden a este hospital. Por lo tanto, una vez leído y comprendido el alcance del presente documento y ya que han quedado todas mis dudas resueltas, **CONSIENTO EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN.**

CONSIENTO (paciente)

TESTIGO

TESTIGO

TESTIGO

TESTIGO

REGLAMENTO DE LA LEY GENERAL DE SALUD

Artículo 13. En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio de respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Artículo 14. La investigación que se realice en seres humanos deberá desarrollarse bajo las siguientes bases:

1. Se ajustará a principios científicos y éticos que la justifiquen.
2. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.
3. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo.
4. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficios esperados sobre los riesgos predecibles.
5. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este reglamento señale.
6. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios que garanticen el bienestar del sujeto de investigación.
7. Contará con el dictamen favorable de las comisiones de investigación, ética y de bioseguridad en su caso.
8. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y en su caso, de la secretaría.

DECLARACIÓN DE HELSINKI

El principio básico es el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado), incluyendo la participación en la investigación, tanto en el inicio como durante el curso de la investigación.

El deber del investigador es solamente hacia el paciente o el voluntario y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación, el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad, y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones.

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia. Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o en un menor entonces el permiso darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su conocimiento es muy importante.

RESULTADOS.

Un total de 80 participantes fueron evaluados, 12 fueron eliminados por descontrol de las cifras de presión arterial durante la etapa de lavado, y 24 pacientes no aceptaron suspender el tratamiento para la realización de la fase de lavado.

Finalmente 44 fueron aleatorizados entre Mayo del 2017 a Febrero del 2018. De los 44 participantes, se comenzó la terapia con polipíldora (grupo A) a 24 pacientes correspondientes al 54.54% y se inició tratamiento convencional (grupo B) a 20 pacientes correspondientes al 45.46%.

Las características basales de los participantes fueron las siguientes: Edad de 64.66 ± 6.57 años, 56.8% del sexo femenino, un índice de masa corporal (IMC) de 29.45 ± 4.48 kg/m², el 67.4% con diagnóstico de DM2 y tabaquismo activo el 23.3%, el riesgo cardiovascular estimado $21.5 \pm 12.6\%$ a 10 años, la presión arterial sistólica fue 135.8 ± 14.5 mmHg, y la diastólica de 79.6 ± 9.18 mmHg, el colesterol total de 194.65 ± 31.9 mg/dl, el colesterol LDL-C de 125.73 ± 27.25 mg/dl, los triglicéridos de 177.11 ± 62.3 mg/dl, y la glucosa de 125.32 ± 64.1 mg/dl tabla1.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.

	Media (DS)
Edad (años).	64.66 ± 6.57
Sexo: H/M	19/25
IMC basal	29.45 ± 4.48
Tabaquismo (%)	23.3%
Diabetes Mellitus (%)	67.4%
Riesgo cardiovascular basal a 10 años.	21.5 ± 12.6
TA sistólica (mmHg)	135.84 ± 14.5
TA diastólica (mmHg)	79.66 ± 9.18
Colesterol total (mg/dl)	194.65 ± 31.9
Triglicéridos total (mg/dl)	177.11 ± 62.3
LDL-C (mg/dl)	125.73 ± 27.25
Glucosa (mg/dl)	125.32 ± 64.1

Las características basales del grupo de la polipíldora y el tratamiento convencional fueron similares (tabla 2).

Tabla 2. Características basales por grupo.

	n=20	n=24	Valor de P
	Grupo control	Grupo polipíldora	
Edad (años).	62.32 ± 6.35	66.43 ± 6.54	0.85
Sexo: H/M	10/10	9/15	
IMC	29.46 ± 4.45	29.43 ± 4.81	0.83
Tabaquismo (%)	30%	16.6%	
Diabetes Mellitus (%)	75%	62.5%	
Riesgo cardiovascular (%).	18.96 ± 11.99	23 ± 13.51	0.29
TA sistólica (mmHg).	135.35 ± 14.18	136.09 ± 14.06	0.64
TA diastólica (mmHg).	79.26 ± 8.96	79.35 ± 9.65	0.75
Colesterol total (mg/dl).	189.84 ± 32.78	200.83 ± 31.49	0.19
Triglicéridos total (mg/dl).	184.79 ± 78.61	174.26 ± 47.57	0.80
LDL (mg/dl).	123.6 ± 31.67	127.78 ± 24.103	0.57
Glucosa (mg/dl).	137.1 ± 90.61	115.91 ± 30.8	0.27

La duración del seguimiento fue de 6 meses en ambos grupos, el seguimiento concluyo en Febrero del 2018. De los 44 pacientes, 2 se perdieron durante el seguimiento, uno para cada grupo, el paciente del grupo de la polipíldora suspendió tratamiento por tos, el paciente del grupo con tratamiento convencional dejó de acudir debido a migración. Al final del estudio los datos para evaluar resultados fueron recopilados en 42 pacientes (95.45%).

EFFECTOS SOBRE LOS RESULTADOS PRIMARIOS EN ADHERENCIA, PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA Y LDL.

Al final del estudio, todos los participantes en el grupo A 23 (100%) polipíldora presentaron adherencia al tratamiento, en comparación con 8 (42%) de 19 participantes en el grupo B con tratamiento convencional ($P=0.05$). En términos absolutos esto representó una diferencia del 58%. La definición de adherencia se realizó utilizando el cuestionario de Morisky Green al final del estudio (figura 1). La pregunta en la cual respondieron negativamente la mayoría de los pacientes del grupo de tratamiento convencional fue la número 2, respecto a tomar el medicamento a la hora indicada, un total de 58% respondió de manera negativa (figura 2).

Figura 1

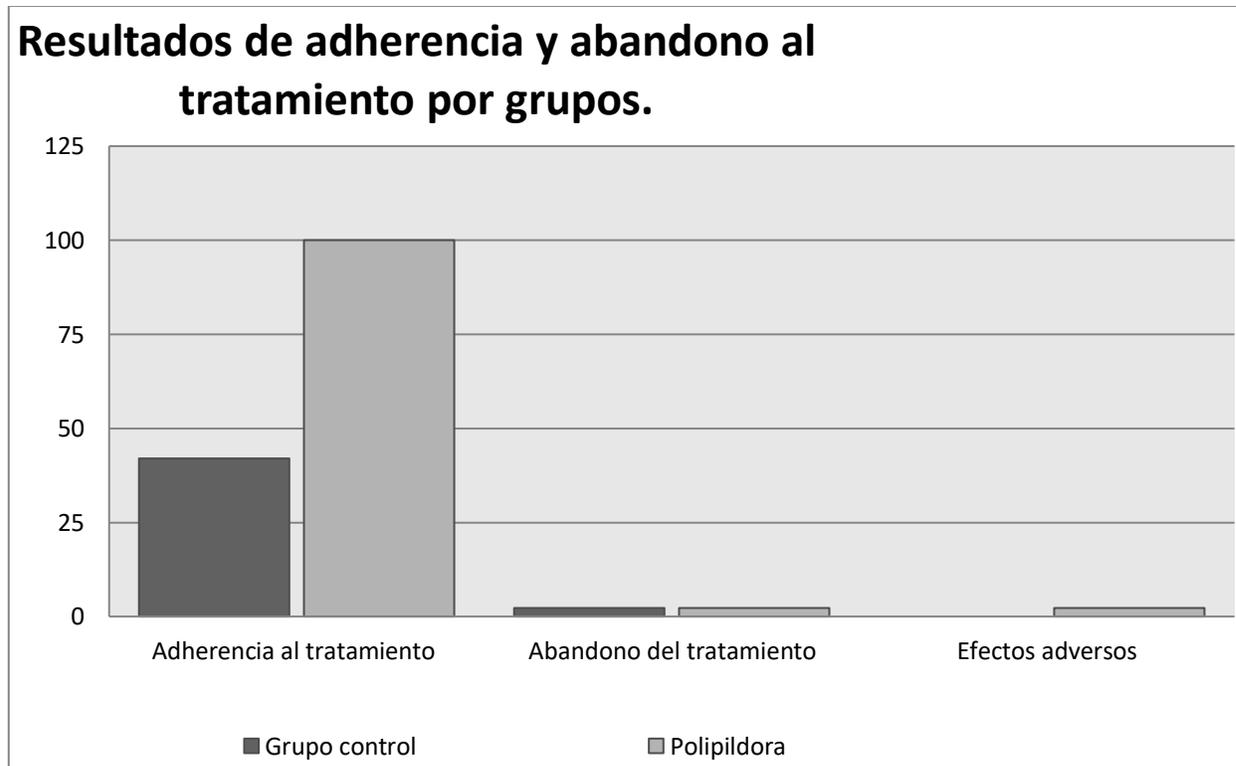
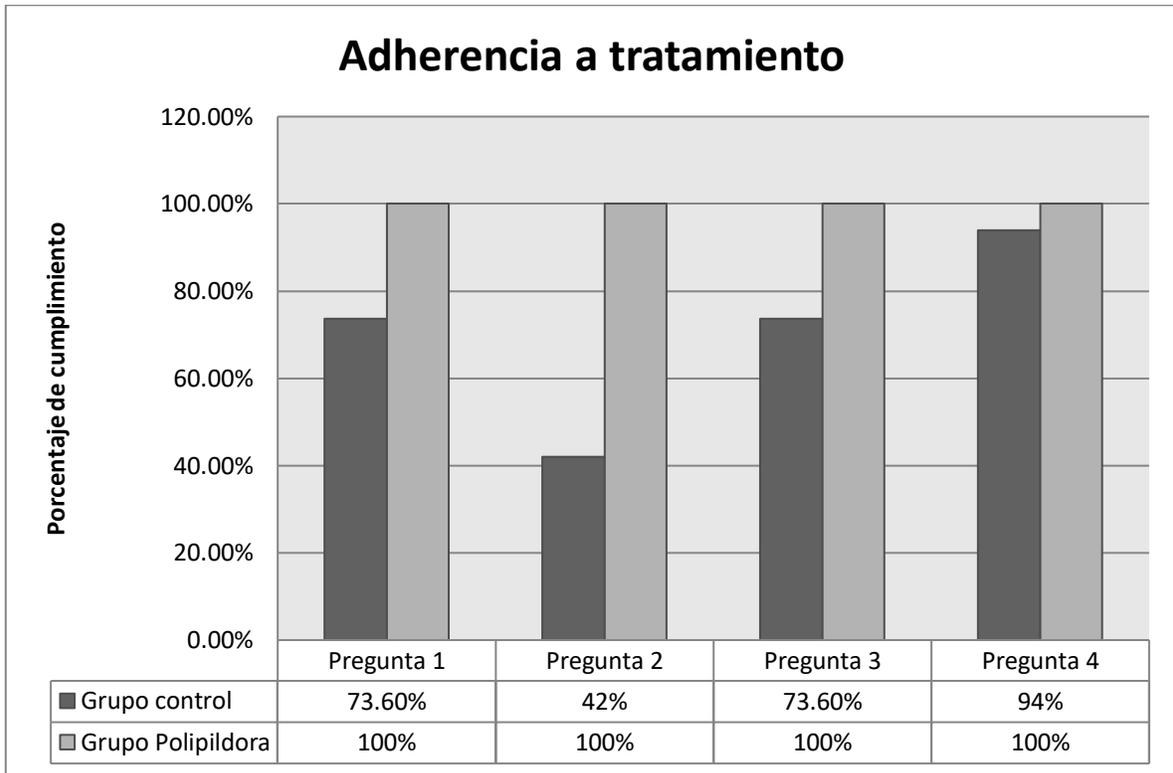


Figura 2.



Cuestionario de Morisky Green

1. ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?
2. ¿Toma el medicamento a la hora indicada?
3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar el medicamento?
4. Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar el medicamento?

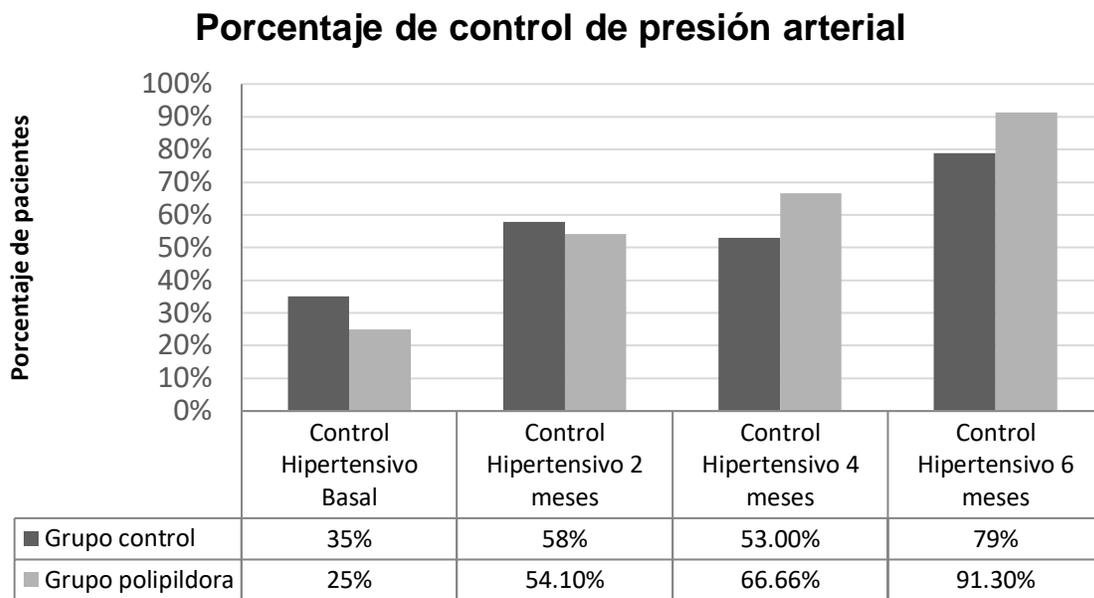
La tabla 3 muestra las diferencias en los cambios de presión arterial sistólica. En general, el nivel de presión arterial fue discretamente más bajo, pero no significativo en el grupo de la polipíldora. En el grupo de la polipíldora, la presión arterial sistólica basal fue 136.09 ± 14.06 mmHg, y en el grupo control fue $135.35 \text{ mmHg} \pm 14.18$, con valor de $P= 0.55$; La presión arterial diastólica basal en el grupo de la polipíldora fue 79.35 ± 9.65 mmHg y en el grupo control fue 79.26 ± 8.96 mmHg con valor de $P= 0.87$. A los 2 meses, se registró una presión arterial sistólica para el grupo de la polipíldora de 128.65 ± 12.4 mmHg, y para el grupo control fue de 129.32 ± 15.02 mmHg, con un valor de $P= 0.35$; La presión arterial diastólica en el grupo de la polipíldora fue 75.87 ± 7.97 mmHg y en el grupo control fue 77.84 ± 10.26 mmHg con valor de $P= 0.44$. A los 4 meses, se registró una presión arterial sistólica para el grupo de la polipíldora de 130.75 mmHg, y para el grupo control fue de 131.68 mmHg; La presión arterial diastólica en el grupo de la polipíldora fue 76.1 mmHg y en el grupo control fue 79.2 mmHg. A los 6 meses, se registró una presión arterial sistólica para el grupo de la polipíldora de 123.66 ± 7.93 mmHg, y para el grupo control fue de 125.05 ± 7.02 mmHg; La presión arterial diastólica en el grupo de la polipíldora fue 74.83 ± 7.83 mmHg y en el grupo control fue 76.73 ± 7.67 mmHg.

Tabla 3

Cambios en la TA por grupo	Grupo control	Polipíldora	Valor de P
TA sistólica basal (mmHg)	135.35 ± 14.18	136.09 ± 14.06	0.55
TA sistólica 2 meses (mmHg)	129.32 ± 15.02	128.65 ± 12.4	0.35
TA sistólica 4 meses (mmHg)	131.68 ± 10.69	130.75 ± 13.61	0.80
TA sistólica 6 meses (mmHg)	125.05 ± 7.02	123.66 ± 7.93	0.91
TA diastólica basal (mmHg)	79.26 ± 8.96	79.35 ± 9.65	0.87
TA diastólica 2 meses (mmHg)	77.84 ± 10.26	75.87 ± 7.97	0.44
TA diastólica 4 meses (mmHg)	79.21 ± 8.6	76.16 ± 7.14	0.21
TA diastólica 6 meses (mmHg)	76.73 ± 7.67	74.83 ± 7.83	0.96

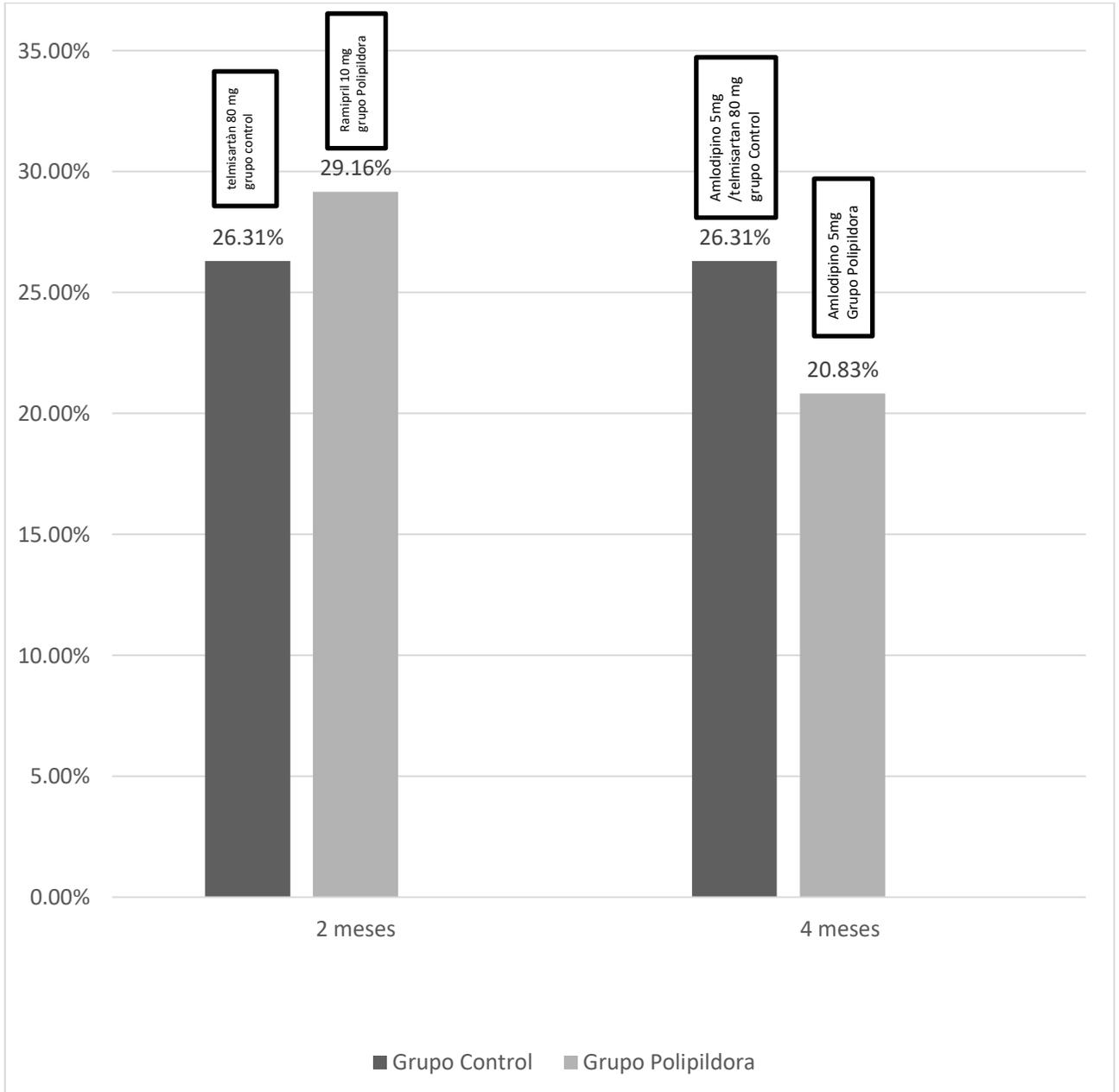
Respecto al porcentaje de pacientes que alcanzaron la meta de control de presión arterial, fue de 58% para el grupo control y 54% para el grupo de la polipíldora a los 2 meses, 53% para el grupo control, y 66.6 % para el grupo de la polipíldora a los 4 meses, y al final del estudio fue de 79% para el grupo control y de 91.3% para el grupo de la polipíldora como lo muestra la figura 3.

Figura 3



A los 2 meses fue necesario aumentar la dosis de Telmisartán a 80 mg en 5 pacientes en el grupo control, al igual que la dosis de ramipril a 10 mg a 7 pacientes del grupo de la polipíldora, a los 4 meses se aumentó la dosis de Telmisartán a otro paciente, y se requirió agregar amlodipino 5 mg en 4 pacientes pertenecientes del grupo control, mientras que en el grupo de la polipíldora se agregaron 5 mg de amlodipino a 5 pacientes (figura 4).

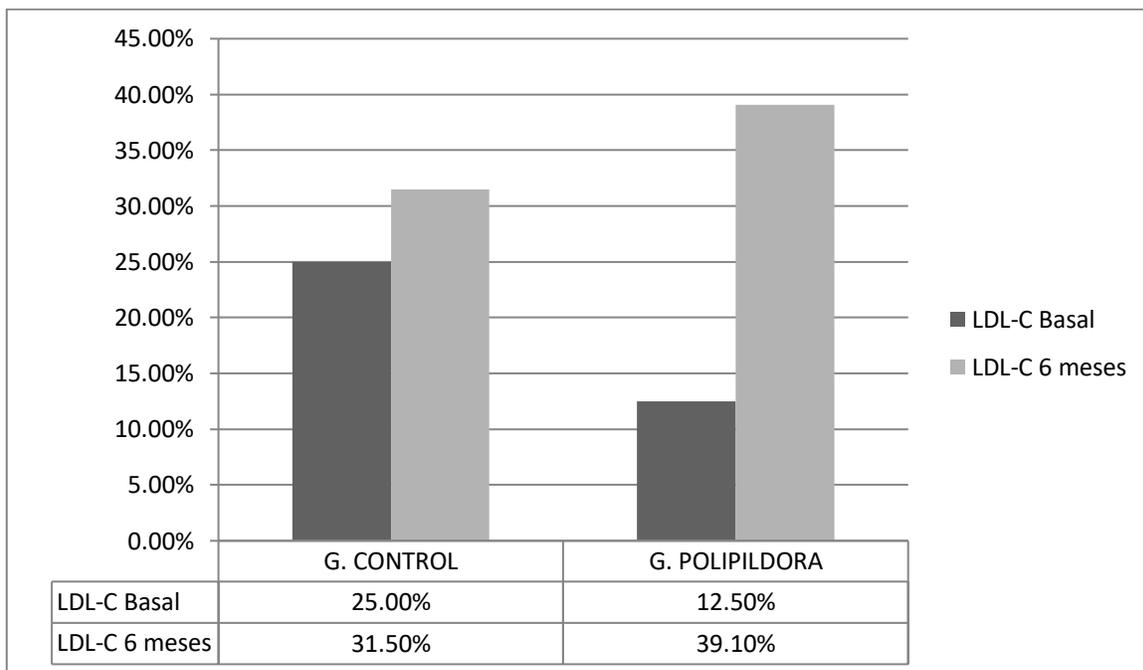
Figura 4.



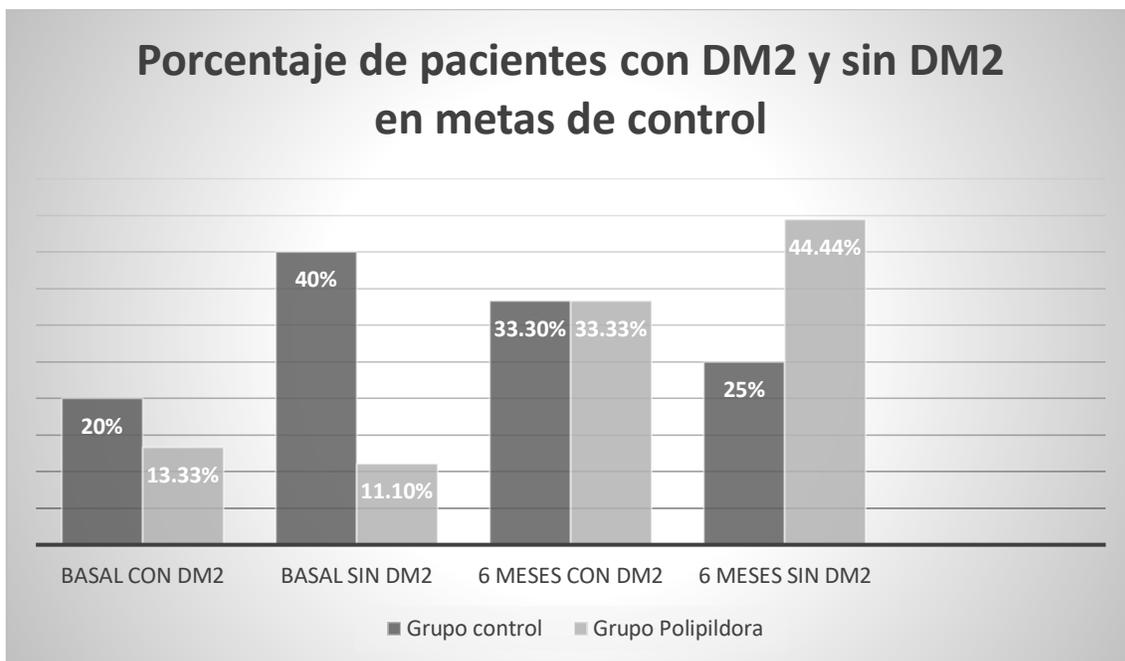
Respecto a la reducción de LDL-C a los 6 meses, los efectos del tratamiento fueron mayores en el grupo de la polipíldora. El nivel de LDL-C basal en el grupo de la polipíldora fue de 127.78 ± 24.10 mg/dl, con determinación de nivel sérico a los 6 meses de 99.41 ± 25.05 mg/dl; en el grupo control, el valor basal de LDL-C fue 123.1 ± 31.67 mg/dl, con determinación sérica a los 6 meses de 102.05 ± 25.53 mg/dl, sin diferencia estadísticamente significativa ($P = < 0.79$)

El porcentaje de pacientes con cifras en meta de control de LDL-C al inicio era de 25% para el grupo control y de 12.5% para el grupo de la polipíldora, a los 6 meses aumento el porcentaje para ambos grupos 31.6% para el grupo control, y a 39.1% para el grupo de la polipíldora como se muestra en la figura 5.

Figura 5



En los pacientes con DM2 se identificó que al inicio el 20% del grupo control y el 13% del grupo de la Polipíldora estaban en metas de control de niveles de LDL-C, mientras que en los pacientes sin DM2 el 40% del grupo control y el 11.1% del grupo de la Polipíldora estaban en metas de control de nivel de LDL-C. A los 6 meses el porcentaje de los pacientes con DM2 en cifras de control de LDL-C para ambos grupos aumento a 33.33%; y el porcentaje en los pacientes sin DM2 en metas de control de cifras de LDL-C disminuyo al 25% para el grupo control, y aumento al 44% para el grupo de la polipíldora.



DISCUSIÓN.

Este es el primer ensayo clínico con asignación aleatoria, para evaluar la adherencia y la eficacia de la polipíldora, en comparación con el tratamiento convencional en pacientes con riesgo cardiovascular elevado como prevención primaria en nuestro país. Los resultados muestran que la polipíldora, aumenta la adherencia al tratamiento, como anteriormente se ha documentado en el estudio de Thom et al. realizado en pacientes con ECV, el uso de la polipíldora demostró una mejor adherencia que los medicamentos habituales administrados en forma separada, en dicho estudio la adherencia observada en el grupo de pacientes que recibió la polipíldora fue del 77% comparado con el 23% obtenido por el grupo que seguía el tratamiento habitual⁷. En el estudio FOCUS, el cual incluyó un elevado número de pacientes en Latinoamérica donde se utilizó la polipíldora evaluada en nuestro estudio, demostró también un aumento significativo de la adherencia en el grupo que seguía el régimen con la polipíldora si se comparaba con el grupo que recibía el tratamiento convencional por separado (50.8% vs 41% respectivamente)²⁴, de la misma forma Cates *et al.* reportó en un meta análisis de 9 ensayos clínicos aleatorizados sobre 7047 pacientes que la polipíldora aumentaba un 33% la adherencia al compararse con el tratamiento habitual²⁵.

En un meta análisis realizado con datos de la Unión Europea se observó que la falta de adherencia es la causa de 13 muertes atribuibles a la ECV por cada 100.000 habitantes, y que un 9% de todos los casos de ECV pueden ser atribuidos a ella. Una buena adherencia puede asociarse con un 20% menos de riesgo de padecer ECV y una reducción de un 35% de la mortalidad por cualquier causa²⁶.

Existen varios factores por los que la polipíldora puede mejorar la adherencia, facilidad de prescripción, convicción del médico, aceptabilidad del paciente, y cobertura completa de dosis en plazos más estrecho de seguimiento.

Ambos grupos mostraron disminución de cifras de presión arterial, sin diferencia significativa entre ellos. En el estudio SORS se evaluaron un total de 1193 pacientes en México con un seguimiento a 12 meses, un estudio observacional y prospectivo, tratados con la polipíldora que se utilizó en el nuestro; Los niveles de presión arterial sistólica y diastólica, cambiaron de 146.9 mmHg a 128 mmHg ($p < 0.001$), y de 89.1 mmHg a 80.4 mmHg ($p < 0.001$) respectivamente, cifras semejantes a las obtenidas en ambos grupos de nuestro estudio²⁷. El estudio UMPIRE donde se comparó dosis fija combinada con tratamiento habitual en un total de 2004 participantes con seguimiento a 15 meses, mostró que no existe diferencia significativa en disminución de cifras de presión arterial entre ambos grupos, con una diferencia apenas de 2.6 mmHg a favor de la dosis combinada⁷.

Respecto a los niveles de LDL-C, fueron discretamente menores en el grupo de la polipíldora en comparación con el del tratamiento convencional, aunque la meta de control se logró apenas en el 39.1% y 31.6% respectivamente. El estudio SORS,

muestra disminución de 132.5 a 107.6 mg/dl p <0.001, cifras también muy semejantes a las obtenidas en nuestro estudio, destacando que la duración del estudio SORS fue mayor a la del nuestro²⁷. Un meta análisis publicado en el 2016 donde se evaluaron 3140 pacientes comparo la polipíldora con el tratamiento convencional, mostrando mayor disminución en cifras de LDL-C para el grupo de la polipíldora -3.9 mg/dl²⁸. En otro estudio donde se incluyeron 513 pacientes, aleatorizados a recibir dosis fija combinada vs tratamiento convencional, con seguimiento durante 12 meses, no mostró diferencia significativa en descenso de niveles de LDL-C²⁹. En un estudio reciente se analizaron datos de 165 411 pacientes sin enfermedad cardiovascular que tomaban estatinas y describió que el 51.2% no alcanzó el objetivo de reducción del 40% para colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL)³⁰, cifras también muy parecidas a las de nuestro estudio.

La adherencia a la medicación está determinada por interacciones complejas entre los sistemas de salud y los pacientes, siendo el desabasto de medicamentos en nuestro medio uno de los principales factores, teniendo nuestro ensayo como una pequeña evidencia, ya que en varios momentos, vivimos la escases de estatina de alta potencia, refiriendo varios pacientes suspensión involuntaria en ocasiones mayor al mes, lo cual definitivamente interfirió en el resultado final de nivel de LDL-C, a los 6 meses..

En términos de evaluación de riesgos potenciales, el ensayo no fue diseñado para evaluar efectos adversos de los compuestos activos de los fármacos. Como se comentó solo dos participantes abandonaron el estudio, el primero perteneciente al grupo A (polipíldora), suspendió el tratamiento por tos, el paciente que abandonó el estudio perteneciente al grupo B (control), lo hizo por migración a Estados Unidos. El estudio no identificó un efecto cardiovascular adverso, seguramente por el poco tiempo de seguimiento.

El ensayo ha sido dirigido a población de alto riesgo cardiovascular, la cual contrasta con el tratamiento de la población en general, requiriendo definitivamente en su mayoría más de un fármaco, con la poca adherencia ya discutida, esto podría considerarse la principal defensa de la polipíldora, la cual otorga acceso a medicamentos cardiovasculares básicos. Dentro de las fortalezas del estudio, la principal ha sido, el llevarlo a cabo dentro de nuestra población, como prevención primaria. Sin embargo, hay varias cuestiones a considerar al interpretar los resultados de los ensayos de adherencia en general, y particularmente en este estudio. Los participantes fueron seleccionados sobre la base de tener disposición, y ser capaces de asistir a las visitas del seguimiento, por lo que la población reclutada no es necesariamente representativa de la población de hipertensos en general. En una población con menor uso de medicamentos indicados, el efecto de la estrategia de la polipíldora podría ser mayor, ya que definitivamente fue la población que accedió a participar en el estudio suspendiendo su tratamiento.

CONCLUSIONES.

Se logró realizar el primer estudio prospectivo comparativo sobre prevención primaria en pacientes de riesgo cardiovascular elevado en nuestro país, las potenciales aplicaciones en salud pública son considerables.

Los pacientes que recibieron polipíldora mostraron mayor adherencia al tratamiento.

Los pacientes que recibieron polipíldora y los pacientes que recibieron tratamiento convencional presentaron disminución en cifras de tensión arterial sin diferencia significativa entre ellos, aunque un mayor porcentaje de pacientes del grupo de la polipíldora logró cifras de control de presión arterial.

No existió diferencia significativa entre el grupo de la polipíldora y el grupo de tratamiento convencional en niveles de LDL-C.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet* 2016;388:1459-544.
2. Lanas F, Avezum A, Bautista LE, Diaz R, Luna M, Islam S, et al. Risk factors for acute myocardial infarction in Latin America: the INTERHEART Latin American study. *Circulation*. 2007;115:1067-74.
3. www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad
4. Luz Álvarez y Ginés Sanz. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2011; 11(E):57-61.
5. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet* 2016;387:61-9.
6. Lanas F, Seron P, Lanas A. Cardiovascular disease in Latin America: the growing epidemic. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;57:262-7.
7. Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-29.
8. www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2017/muertos2017_Nal.pdf.
9. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice *Eur HeartJ*. 2012; 33:1635-701.
10. ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf#6.
11. Khatib R, McKee M, Shannon H, Chow C, Rangarajan S, Teo K, et al. Availability and affordability of cardiovascular disease medicines and their effect on use in high-income, middle-income, and low-income countries: an analysis of the PURE study data. *Lancet* 2016;387:61-9.

12. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K, Islam S, Li W, Liu L, et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014;371:818-27.
13. Avezum A, Oliveira GB, Lanas F, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Miranda JJ, et al. Secondary CV Prevention in South America in a Community Setting: The PURE Study. *Global heart*. 2017; 12: 305-13.
14. O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016;388:761-75.
15. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2-3.
16. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419-1419.
17. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, et al. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2010; 122:2748-64.
18. Jackson R, Lawes CM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet* 2005; 365: 434–41.
19. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease. *Heart* 2014; 100 (suppl 2): ii1–67.
20. WHO. Prevention of cardiovascular disease: guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. Geneva: World Health Organization, 2007.
21. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 63: 2889–934.
22. NICE. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.

23. Lim SS, Gaziano TA, Gakidou E, et al. Prevention of cardiovascular disease in high-risk individuals in low-income and middle-income countries: health effects and costs. *Lancet* 2007; 370: 2054–62.
24. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernandez-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2071-82.
25. de Cates AN, Farr MR, Wright N, Jarvis MC, Rees K, Ebrahim S, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD009868.
26. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013;34:2940-8.
27. Clinical Effectiveness of the Cardiovascular Polypill in a Real-Life Setting in Patients with Cardiovascular Risk: The SORS Study. Castellano et al./ *Archives of Medical Research* 50 (2019) 31-40.
28. Webster R, Patel A, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016;205:147e156.
29. 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: randomised controlled trial in primary care. *BMJ* 2014;348:g3318
30. Akyea R, Kai J, Qureshi N, et al. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease. *Heart* 2019;105:975–81.

ANEXO 1.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

ANEXO 2.

HOJA DE REVISION Y APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION.

ANEXO 1: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

EFICACIA DE LA POLIPILDORA COMO PREVENCIÓN PRIMARIA EN PACIENTES HIPERTENSOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR

NOMBRE: _____ **TEL:** _____

GRUPO: _____ **EDAD:** _____ **SEXO:** _____

TABAQUISMO: SI NO **DISLIPIDEMIA:** SI NO

DM2: SI NO **TIEMPO DE DX.** _____

METFORMIN **SULFONILUREA** **DPPIV** **INSULINA**

HAS TIEMPO DE DX

SIN TX **DIURÉTICO** **B BLOQUEADOR**

IECA **ARA2** **CA ANTAGONISTA**

TALLA: _____ **PESO:** _____ **IMC:** _____

PESO 6 MESES **IMC 6 MESES**

TA SISTÓLICA BASAL **TA SISTOLICA 2 MESES**

TA SISTOLICA 4 MESES **TA SISTÓLICA 6 MESES**

TA DIASTÓLICA BASAL **TA DIASTÓLICA 2 MESES**

TA DIASTÓLICA 4 MESES **TA DIASTÓLICA 6 MESES**

FC BASAL **FC 2 MESES** **FC 4 MESES** **FC 6 MESES**

CT BASAL **CT 4 MESES** **CT 6 MESES**

TG BASAL **TG 4 MESES** **TG 6 MESES**

LDL BASAL **LDL 4 MESES** **LDL 6 MESES**

GLUCOSA BASAL **GLUCOSA 6 MESES**

CREATININA BASAL:

CREATININA 6 MESES:

TFG BASAL:

TFG 6 MESES:

UREA BASAL:

UREA 6 MESES:

ACIDO URICO BASAL:

ACIDO URICO 6 MESES:

ALBUMINURIA: **SI**

NO

ECG BASAL: HIOERTROFIA VENTRICULAR IZQUIERDA **SI**

NO

RIESGO CARDIOVASCULAR:

Nivel de adherencia, cuestionario de "Morisky-Green Adherence Questionaire"

- | | | |
|---|-----------|-----------|
| 1. ¿Se le olvida alguna vez tomar el medicamento? | SI | NO |
| 2. ¿Toma el medicamento a la hora indicada? | SI | NO |
| 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar el medicamento? | SI | NO |
| 4. Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar el medicamento? | SI | NO |

EFFECTOS SECUNDARIOS

**ANEXO 2:
HOJA DE REVISION Y APROBACION DE PROTOCOLO DE INVESTIGACION.**

 Gobierno del Estado de Michoacán de Ocampo	Dependencia SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN Sub-dependencia HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA" Oficina COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN No. de oficio 5009/160/19 Expediente Asunto: APROBACION RESULTADOS FINALES DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.
--	---

"2019. AÑO DEL CAUDILLO DEL SUR EMILIANO ZAPATA"

Morelia, Michoacán, 20 de septiembre del 2019.

**C. DR. LUIS ALBERTO ANDALCO SERRATO
MEDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA
C. DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA
ASESOR DE TESIS
PRESENTES**

Por este conducto les informamos, que el Comité de Ética en Investigación con número de registro Conbioética-16-CEI-004-20161212 de fecha de expedición 12 de diciembre del 2016 y el Comité de Investigación con número de Registro 17-CI-16053153 con fecha de expedición 11 de noviembre del 2017 del Hospital General "Dr. Miguel Silva" y de acuerdo a la Ley de Salud, el Reglamento de Investigación y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humano. Se ha revisado el informe técnico descriptivo final de su protocolo de investigación titulado:

"EFICACIA Y ADHERENCIA DE LA POLIPILDORA EN PACIENTES HIPERTENSOS CON ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR".

Otorgando su aceptación para su difusión y/o publicación de resultados ya que cumple con todos los criterios éticos y metodológicos.

Sin otro particular nos despedimos con grato aprecio y consideración.

ATENTAMENTE



DRA. MARIA TERESA VILVIA TINOCO ZAMUDIO
PRESIDENTA DEL COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACION
DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

c.c.p. Dr. Carlos Rodríguez - Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
c.c.p. Dra. Corina Elizabeth González García - Jefa de la Unidad de Investigación
c.c.p. Mónica...



DR. JOSÉ FRANCISCO LÓPEZ BELTRÁN
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"
SECRETARIA DE SALUD DE MICHOACÁN

*El contenido del presente documento es responsabilidad directa del titular del área Administrativa

