



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD  
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

“COMPARACIÓN DE POLÍPILDORA CONTRA TRATAMIENTO ESTÁNDAR  
PARA PREVENCIÓN SECUNDARIA EN PACIENTES CON ANTECEDENTE DE  
INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO: IMPACTO DE LA EDAD Y SEXO”

## **TESIS**

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRIA EN CIENCIAS MÉDICAS,  
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

PRESENTA

**KAREN LETICIA BARRERA CANO**

DIRECTOR DE TESIS (TUTOR)  
**DRA. GABRIELA BORRAYO SÁNCHEZ**  
COMISIONADA AL PROGRAMA A TODO CORAZÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 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.

# INDICE

<b>1. TÍTULO</b> .....	<b>4</b>
<b>2. RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
2.1 ANTECEDENTES .....	4
2.2 OBJETIVO.....	5
2.3 MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
2.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	6
2.5 RECURSOS E INFRAESTRUCTURA .....	7
2.6 EXPERIENCIA DEL GRUPO.....	8
2.7 TIEMPO A DESARROLLARSE .....	8
<b>3. MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>9</b>
3.1 ANTECEDENTES .....	9
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>16</b>
<b>5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>17</b>
<b>6. OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>17</b>
<b>7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>17</b>
<b>8. HIPÓTESIS</b> .....	<b>18</b>
8.1 HIPÓTESIS NULA .....	18
8.2 HIPÓTESIS ALTERNA.....	18
<b>9. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....	<b>18</b>
<b>10. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>20</b>
10.1 UNIVERSO DE ESTUDIO .....	21
10.1.1 Selección y Número de pacientes .....	21
10.1.2 Escrutinio de pacientes.....	22
10.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	22
10.3 TRATAMIENTOS.....	28

<b>11. PROCESOS DEL ESTUDIO .....</b>	<b>45</b>
11.1 ESQUEMA DE VISITAS .....	45
<b>12. GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>48</b>
12.1 CAPTACIÓN DE DATOS .....	48
12.2 MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	50
<b>13. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO.....</b>	<b>51</b>
13.1 VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN .....	51
13.2 DEFINICIÓN DE VARIABLES .....	52
13.3 CLASIFICACIÓN DE VARIABLES.....	54
<b>14. TAMAÑO DE MUESTRA .....</b>	<b>54</b>
<b>15. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>55</b>
<b>16. RESULTADOS .....</b>	<b>52</b>
<b>17. DISCUSION .....</b>	<b>71</b>
<b>18. CONCLUSIONES.....</b>	<b>76</b>
<b>19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>77</b>
<b>20. ANEXOS.....</b>	<b>81</b>
20.1 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	81
20.2 CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	82

## 1. TÍTULO

Comparación de Polípildora contra Tratamiento Estándar para Prevención Secundaria en Pacientes con Antecedente de Infarto Agudo de Miocardio: Impacto de la edad y sexo.

## 2. RESUMEN

### 2.1 Antecedentes

El diagnóstico y tratamiento oportuno en la enfermedad isquémica del corazón es fundamental, repercutiendo en la evolución, complicaciones y pronóstico de un infarto agudo al miocardio. 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 141 619 muertes por enfermedades del corazón solo en el año 2018, de los cuales alrededor de 101 877 son por enfermedades isquémicas del corazón. La implementación del código Infarto en el IMSS ha demostrado eficiencia, eficacia y seguridad, con una reducción 48% notable en la mortalidad de los pacientes. Datos del registro de estudios clínicos y metanálisis indican consistentemente que más del 50% de los pacientes, en promedio, abandonan tratamiento después de un infarto agudo de miocardio. La pobre adherencia al tratamiento pobre tiene serias consecuencias sanitarias, económicas y se asocia con la falta de objetivos terapéuticos, las tasas de hospitalización y mortalidad.

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 (%)

reduccion). Se agregan al tratamiento diuréticos, bloqueadores de aldosterona y otros fármacos antihipertensivos a discreción del médico tratante y dependiendo de las condiciones del enfermo. En diabéticos el tratamiento hipoglucemiante también depende del contexto del enfermo.

## 2.2 Objetivo

Comparar el impacto a largo plazo de la edad y género sobre la adherencia terapéutica con el uso de polipíldora vs tratamiento estándar para la prevención secundaria en pacientes con antecedentes de Infarto de Miocardio. Objetivo secundario: Evaluar el impacto del uso de polipíldora en el control de factores de riesgo cardiovascular. (Colesterol LDL, HDL, triglicéridos, presión arterial sistólica, presión arterial diástolica)

## 2.3 Material y Métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorio, abierto, prospectivo longitudinal en donde se captarán sujetos de Abril 2017 a Abril del 2019 en la UMAE Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con un rango de edad entre los 35 -85 años, se formará un grupo de casos en quienes se haya implementado el código infarto y 3 meses de haber sufrido el evento isquémico (infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST). 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.

Se dará seguimiento a los pacientes a los 3, 6 y 9 meses después de haber sido aleatorizados. Criterios de exclusión. 1. Incapacidad para toma de decisiones . 2. Contraindicaciones a cualquiera de los componentes de la Polipíldora. 3. edad fértil (a menos que tenga plan anticonceptivo definitivo). 4. vivir en una enfermería o comprometido y una institución en virtud de orden emitida por la judicial o las autoridades administrativas. 5. Enfermedad Mental limitando la capacidad de autocuidado. 6. participación en otro ensayo clínico. 7. Severa insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA III-IV). 8. la enfermedad renal severa (aclaramiento de creatinina (CrCl) < 30ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). 9. severo deterioro hepático. Transaminasas de cirrosis hepática superior a 3 veces el límite superior del límite normal. 10. alergia a la lactosa, maní o soya. 11. necesidad de anticoagulación oral en el momento de la aleatorización o proyectadas en el futuro. 12. cualquier condición limitando la esperanza de vida a 2 años o menos, incluyendo, pero no limitado a activos en malignidad. 13. arritmias principales (incluyendo sin resolver las arritmias ventriculares o fibrilación auricular). 14. programar revascularización coronaria (pacientes pueden aleatoriamente después de revascularización final se completa dentro del plazo antes especificado).

#### 2.4 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-colas) 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 PAS, asumiendo una SD de 15 mm Hg y un tratamiento beneficio de al menos 4 mm Hg; (B) 217 para PAD, 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.

## 2.5 Recursos e infraestructura

Personal médico cardiólogo-rehabilitador, enfermería, fisioterapeutas, técnicos en electro diagnóstico, médicos residentes de 1° y 2° año, nutriólogo participante en el

Servicio de Cardiología Clínica de la UMAE Hospital de cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

#### 2.6 Experiencia del grupo

Personal experimentado y adiestrado en diagnóstico, estratificación y tratamiento de infarto agudo de miocardio, en rehabilitación cardiaca y seguimiento de pacientes para prevención secundaria post IAM.

#### 2.7 Tiempo a desarrollarse

2 años.

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

### 3. MARCO TEÓRICO

#### 3.1 Antecedentes

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(1) 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)(2) 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(3).

A escala mundial, el escenario es aún más preocupante y existen amplias variaciones en el uso de terapias de fármacos cardioprotectores 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(4). 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 (1).

La eficacia del 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(5).

La adherencia subóptima reduce la efectividad de estos medicamentos esenciales y es el motivo principal del bajo nivel de beneficio clínico, contribuyendo significativamente al empeoramiento de enfermedades y muertes en las evaluaciones de riesgo absoluto y relativo(6) 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(7). 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(8).

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(6). 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 incumplimiento del esquema de 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(6). 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 ó ancianos con enfermedades crónicas varían de 40% a 75%.<sup>9</sup> el incumplimiento a los regímenes de medicamentos a 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(9).

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 se ha sido demostrado en los registros, estudios y ensayos es el número de pastillas y complejidad del tratamiento (10,11) 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(12).

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(13), IMPACT(14) y UMPIRE(15) 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 métodos directos, la píldora cuenta así como métodos indirectos autoinformados) en población post IAM(16). 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 que tiene una polipíldora (contiene aspirina 100 mg, simvastatina 40mg y ramipril 2.5, 5 ó 10 mg) sobre la adherencia, seguridad y tolerabilidad durante un período de 9 meses de seguimiento en comparación a los tres fármacos administrados 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. Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria al tratamiento estándar y al tratamiento con polipíldora 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).

Durante la fase 1 del estudio se observó el 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. La adherencia fue mayor en el grupo FDC cuando se mide por MAQ sola (68% vs. 59%,  $p=0.049$ ). No se encontraron diferencias 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.

#### 4. JUSTIFICACIÓN

Junto con el aumento de los costos del tratamiento de enfermedades cardiovasculares, este problema complejo 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(17). Por otra parte, se ha demostrado consistentemente que mejorar la adherencia disminuye los MACE (eventos cardiovasculares mayores) y mejorar las estrategias de supervivencia(18). Abordar el problema de mala adherencia y simplificar los regímenes de tratamiento sugieren ser intervenciones eficaces, tales como la polipíldora, la cual mejora el cumplimiento de los pacientes. Sin embargo, hasta la fecha, no se ha realizado ningún ECA 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 necesaria, para probar una estrategia eficaz.

## 5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el impacto a largo plazo de la edad y el sexo en la adherencia terapéutica con polipíldora vs tratamiento estándar en pacientes con antecedente de Infarto Agudo al Miocardio?

## 6. OBJETIVO GENERAL

Comparar el impacto a largo plazo de la edad y sexo sobre la adherencia terapéutica con el uso de polipíldora vs tratamiento estándar para la prevención secundaria en pacientes con antecedentes de Infarto de Miocardio.

## 7. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Evaluar el impacto del uso de polipíldora en el control de factores de riesgo cardiovascular. (Colesterol LDL y presión arterial sistólica y diastólica).
- 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.

## 8. HIPÓTESIS

### 8.1 Hipótesis Nula

$H_0$ =La edad y el sexo no impactan en la adherencia terapéutica con polipíldora vs tratamiento estándar en pacientes con antecedentes de Infarto Agudo al Miocardio.

### 8.2 Hipótesis Alterna

$H_a$ = La edad y el sexo impactan en la adherencia terapéutica con polipíldora vs tratamiento estándar en pacientes con antecedentes de Infarto Agudo al Miocardio.

## 9. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de dos brazos en paralelo que comparó 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 IM reciente (tres meses).

Se reclutaron al momento del estudio un número total de 173 pacientes que fueron aleatorizados (1:1) a los brazos de tratamiento. Se reclutaron pacientes de un solo centro (UMAE hospital de cardiología del CMN SXXI, ciudad de México) pertenecientes al programa Código I (reperusión temprana) con al menos 3 meses post evento agudo.

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

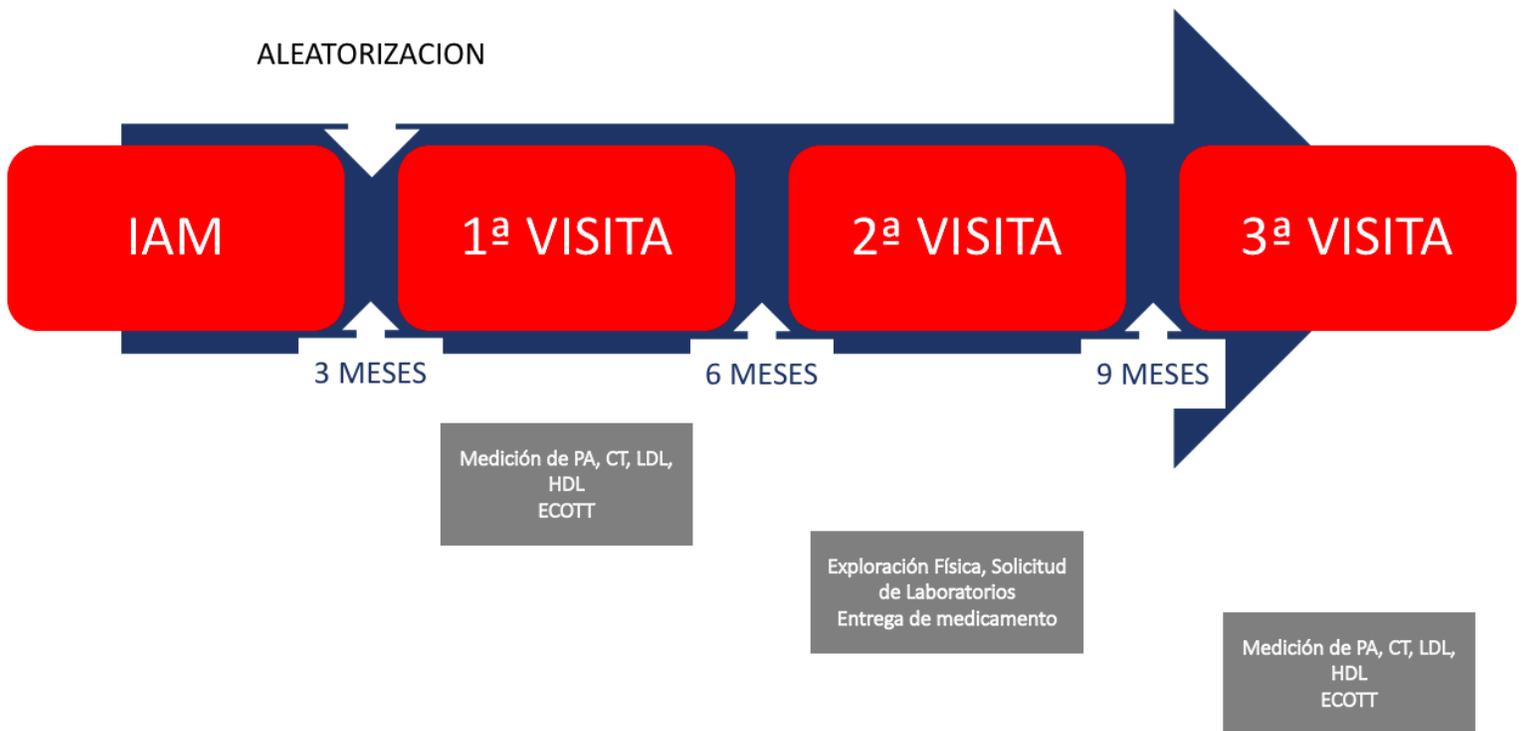
- Polipíldora
- Tratamiento estándar por separado

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

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

Figura 1. Diseño de estudio

## DISEÑO DE ESTUDIO



## 10. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Ensayo clínico aleatorizado

Marco Muestral:

- Población diana: Pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

- Población accesible: Pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST pertenecientes al programa Código I (reperusión temprana) en el Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Muestro: Aleatorio
- Tamaño de muestra: De acuerdo al protocolo mayor.

Duración de la participación en el estudio.

La duración de seguimiento de 1 año desde. La inclusión en el estudio fue elegida para alcanzar el número de eventos necesarios. (Anexo 1)

## 10.1 Universo de estudio

### 10.1.1 Selección y Número de pacientes

El número total de pacientes del protocolo que se reclutaron en el estudio fueron 233 pacientes de los cuales se eliminaron 60 por diferentes motivos. El total de pacientes que se incluyeron fueron 173 (100 para el grupo Polipíldora y 73 para el grupo control).

### 10.1.2 Escrutinio de pacientes

Los pacientes fueron 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 necesitaron más evaluación de terapia o en pacientes con fibrilación auricular no fueron elegibles. Pacientes programados para revascularización coronaria (PCI o CABG) no fueron seleccionados aleatoriamente hasta que el procedimiento se realice siempre y cuando esto sucediera dentro de las primeras 12 semanas del evento índice.

### 10.2 Criterios de selección

#### **Criterios de inclusión**

Para ser elegible para entrar en el estudio los candidatos debieron 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 debieron ser  $\geq 35$  años de edad y menores de 85, de cualquier sexo.
  - 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.

### **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. Insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA III-IV).
6. Enfermedad renal severa (aclaramiento de creatinina (CrCl)  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>).
7. Deterioro hepático severo, hígado con cirrosis ó las aminotransferasas superiores a 3 veces el límite superior del límite normal.
8. Alergia a 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. Arritmias importantes (incluyendo arritmias ventriculares sin resolver las o fibrilación atrial) que conduzcan a inestabilidad hemodinámica.
12. Que se encuentren programados para revascularización coronaria (pacientes pueden ser al azar después de revascularización final si se completa dentro del plazo antes especificado).
13. No aceptar la solicitud, expedición y uso de datos bajo seudónimo
14. Personas dependientes del patrocinador, investigador o institución sitio en fase de investigación.

### **El consentimiento informado**

El consentimiento informado fue leído y explicado al paciente para posteriormente firmarlo. Se proporcionó al paciente una hoja de información (HI) para facilitar este proceso. Los investigadores explicaron adecuadamente el objetivo ensayo tratamiento, beneficios previstos y los riesgos potenciales de tomar parte en el juicio al participante. El investigador hizo hincapié en que el paciente está totalmente libre de negarse a participar o retirarse en cualquier momento del ensayo.

Se dio tiempo para que el paciente leyera sin prisa la hoja de información y preguntas, que deben ser contestadas a satisfacción de los pacientes. El paciente debía expresar el continuo interés en participar en el ensayo, al paciente además se le solicitó firmará y fechará la última versión de la forma de consentimiento informado (ICF). El investigador también firmó y fechó el Consentimiento informado.

El paciente recibió una copia del consentimiento informado, otra copia de la CIF fue presentada en las notas de hospital (si correspondía), y el original colocado en el archivo de sitio de investigador (ISF).(Anexo 2)

### **Asignación al azar**

Después de firmar el formulario de consentimiento informado (ICF), los pacientes fueron 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 utilizó para generar aleatorización.

### **Retirada de los pacientes del estudio.**

Los pacientes fueron 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 se documentó en el formulario de informe de caso electrónico (ICE). A la retirada del estudio los pacientes fueron alentados a completar las evaluaciones finales mismo como pacientes completando el estudio según el protocolo, especialmente evaluaciones de seguridad. Se realizaron esfuerzos razonables para contactar pacientes que se perdieron durante el seguimiento. Cada retiro del paciente debe se documentó en la escritura en el ICE.

Los pacientes pudieron interrumpir el estudio tratamiento y fueron 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 incluyó:
  - a) Muerte.
  - b) Amenaza para la vida.
  - c) Aquellos que requirieron 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. Cualquier otro evento de importancia médica que puso en peligro el bienestar del paciente o requerirá intervención para prevenir el uno del otro por encima de los resultados.

Los pacientes quienes suspendieron o se suspendió del seguimiento para el estudio PRIMMEX no fueron reemplazados.

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

La interrupción del estudio ocurrió debido a lo siguiente:

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

Se incluyó la información correspondiente en el expediente en cuanto a las razones de la discontinuación del estudio.

#### **Fin del estudio**

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

### 10.3 Tratamientos

#### **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 acetyl salicílico, Simvastatina 40 mgrs y enalapril 10 mgrs.

#### **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 thrombo-profilácticos 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-3phenylpropyl] Alanil] octahydrocyclopenta [b] pirrol-2-carboxílico, 1-etil-éster.

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 hipolipemiante 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 anormalidades 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 anormalidades 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 5 mg
- ASA 100 mg, Simvastatina 40 mg, ramipril 10 mg

Los 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 fue evaluar 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 permitió el cegamiento de los tratamientos.

## **Medicación**

### Suministro de medicamentos en el brazo de intervención

- Los fármacos fueron enviados 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 proporcionó a todos los pacientes en el brazo de la polipíldora.
- A los participantes se les proporcionó los medicamentos en cuestión según correspondía para cubrir el período de tratamiento y con ello tuvieron la dosis asignada. (un total de 105 dosis para cubrir 3 meses + dos semanas de suministro de la polipíldora). A los pacientes se les asignó una fecha de recarga de prescripción a los 90 días. Si los pacientes no cumplían después de 104 días se contactaron por teléfono.

## **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:**

**1. 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." <sup>1</sup> 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 cardíaca 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.

### **Descontinuación del fármaco**

Uso de los fármacos 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.

Sin embargo durante el desarrollo del estudio ningún sujeto presentó razones para la interrupción del tratamiento, como toxicidad u otras razones (viaje imprevisto o vacaciones o falta de transporte en el sitio).

## **Adherencia al tratamiento**

Adherencia a los tratamientos se evaluó por el cuestionario de 8 preguntas autoinformado de adherencia a la medicación Morisky (MMAS-8), que ha sido validado en diferentes escenarios de tratamiento de CV como un método indirecta, para la medición de la adherencia.

## **11. PROCESOS DEL ESTUDIO**

### **11.1 Estado Basal**

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

El expediente clínico 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.).

Los pacientes se sometieron 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 confirmaron los pacientes se asignaron de manera aleatoria a los tres meses post IAM a uno de los brazos de tratamiento. Se les proporcionaron los medicamentos a los pacientes asignados aleatoriamente al brazo de polipíldora y receta para recoger el medicamento en la farmacia local para el brazo control con tratamiento estándar.

#### **Aleatorización e inicio del seguimiento**

Los pacientes reclutados después del egreso hospitalario fueron invitados después de evaluar que cumplían los criterios de inclusión, y tres meses postinfarto se realizó la aleatorización a **Brazo Polipíldora o Brazo de Terapia estándar**.

#### **Visita 1 (a 3 meses Post aleatorización $\pm$ 2 semanas)**

- Información sobre los resultados.
- Visita para cambios concomitantes de enfermedades/enfermedades y medicamentos desde la línea de base.

- Registro de eventos adversos.
- Signos vitales (presión arterial y pulso después de 5 min descanso sentado).
- Cuestionario del uno mismo-cumplimiento con la medicación, MMAS-8.

**Visita 2 (en 9 meses Post aleatorización  $\pm$  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.
- Registro de eventos adversos.
- Signos vitales (presión arterial y pulso después de 5 minutos sentada el resto).
- Muestra de sangre fue 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).

**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.

## 12. GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 12.1 Captación de datos

Se efectuó el registro de la presión arterial, ecocardiograma transtorácico y determinación de concentraciones de cLDL a todos los pacientes reclutados con diagnóstico de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST del programa Código I (reperusión temprana) del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, al egreso hospitalario y a los 3 meses.

Ecocardiograma transtorácico. El estudio y la interpretación se realizó por médico cardiólogo con alta especialidad en ecocardiografía certificado por el Consejo Mexicano de Cardilogía. Se empleó un ecocardiograma iE33 (Philips), con un software QLAB 7.1, para procesamiento digital de imagen, con sonda cardíaca sectorial S5-1 (1 a 5 MHz); ecocardiógrafo ALOKA prosound  $\alpha$ -6, modelo IPF-1701B SN 200A4776 con sonda cardíaca UST-9128 convexo de 3.0 – 6.0 MHz, según disponibilidad. Las imágenes se grabaron en formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) para interpretación posterior. El paciente al que se realizó la prueba se desvistió de la cintura para arriba y se colocó en decúbito lateral

izquierdo en una mesa para exámenes. Posteriormente se le colocaron una serie de electrodos para obtener una imagen electrocardiográfica. Se aplicó un gel conductivo en el toráx del paciente y se colocó el transductor. Se solicitaron maniobras para obtener las siguientes proyecciones: eje largo paraesternal, eje corto paraesternal (ápex), eje cort paraesternal (músculos papilares), eje corto paraesternal (válvula mitral), eje corto paraesternal (válvula aórtica), apical de cuatro cámaras, apical de dos cámaras, apical de tres camaras apical de cinco cámaras. En cada estudio se registraron las siguientes mediciones: diámetro diastólico del ventrículo izquierdo, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo, septum interventricular, pared posterior del ventrículo izquierdo y fracción de eyección biplanar y los valores obtenidos se clasificaron de acuerdo a los resultados obtenidos, tomado como referencia los parámetros normales en la Guía de recomendaciones para la cuantificación de las cavidades cardíacas por ecocardiograma en adultos. Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular 2015. Se clasificó a los pacientes con Hipertrofia Ventricular Izquierda con geometría normal (hombres: MIVI  $<115 \text{ g/m}^2$  y GPR  $<0.42$ , mujeres: MIVI  $<95 \text{ g/m}^2$  y GPR  $<0.42$ ), remodelado concéntrico (hombres: MIVI  $<115 \text{ g/m}^2$  y GPR  $>0.42$ , mujeres: MIVI  $<95 \text{ g/m}^2$  y GPR  $>0.42$ ), hipertrofia concéntrica (hombres: MIVI  $>115 \text{ g/m}^2$  y GPR  $>0.42$ , mujeres: MIVI  $>95 \text{ g/m}^2$  y GPR  $>0.42$ ) e hipertrofia excéntrica (hombres: MIVI  $>115 \text{ g/m}^2$  y GPR  $<0.42$ , mujeres: MIVI  $>95 \text{ g/m}^2$  y GPR  $<0.42$ ).

Se obtuvieron muestra de sangre para medir perfil de lípidos que incluyó CT, cHDL, cLDL y triglicéridos. Se tomaron como normal los valores de referencia de

laboratorio del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, los cuales son de ct 0-200 mg/dl, cHDL 45-65 mg/dl, cLDL 130 mg/dl, Triglicéridos 30-50 mg/dl.

Los datos se capturaron en una base de datos electrónica y el investigador fue responsable de asegurar la pronta y exacta información de datos del estudio en el expediente. Se preparó la documentación de administración de datos por el centro coordinador. Enfermedades coexistentes y EAs se codificaron usando el diccionario médico para actividades reguladoras (MedDRA). Cuando la base de datos fue declarada para ser completa y precisa, se bloqueó. Cualquier cambio en la base de datos de ese tiempo sólo se puede hacer por acuerdo escrito entre el equipo de proyecto CNIC, Mount Sinai y UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI.

## 12.2 Métodos estadísticos

El análisis estadístico se realizó por la División de Investigación en Salud de la UMAE de Cardiología del CMN Siglo XXI, Ciudad de México. Bajo la supervisión de la Dra. Gabriela Borrayo Sánchez y del Dr. Martín Rosas Peralta.

En general, se presentaron datos categóricos como frecuencia absolutas y relativas y se presentaron las variables continuas como media, mediana, desviación estándar (SD), mínimo, máximo de acuerdo a la distribución de los datos y las variables cualitativas como número de pacientes y su porcentaje (n).

Para la comparación de variables cuantitativas continuas se utilizó la prueba no paramétrica de Wilcoxon para variables relacionadas, mientras que para las variables cuantitativas de grupos independientes se utilizó la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney. Las variables cualitativas se analizaron con tablas de contingencia y cálculo de Chi cuadrada, exacto de Fisher o coeficiente de contingencia de acuerdo al número de grupos y valores esperados.

Todas las pruebas estadísticas fueron de 2 lados y se realizó utilizando un nivel de significancias de 5% si no se indicó lo contrario. Los cálculos se realizaron aplicando el programa estadístico SPSS 20.0.

### 13. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO

#### 13.1 Variables y escalas de medición

<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidades de medición</b>
<b>Edad</b>	Cuantitativa discreta	Numérica	Años
<b>Genéro</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Femenino Masculino
<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
<b>Diabetes Mellitus</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No
<b>Dislipidemia</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	Si No

<b>Presión</b>	<b>Arterial</b>	Cuantitativa continua	Numérica	Milímetros de mercurio
<b>Sistémica</b>				

### 13.2 Definición de variables

#### ***Edad:***

Definición conceptual: es el tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un sujeto hasta momento actual y que éste permanece con vida.

Definición operacional: período de tiempo que ha vivido el paciente desde su nacimiento hasta el momento del estudio.

#### **Sexo**

Definición conceptual: Es la expresión fenotípica de la presencia de cromosoma XY o XX (hombre o mujer, respectivamente).

Definición operacional: Se considerará género hombre y mujer.

#### ***Hipertensión arterial sistémica:***

Definición conceptual: La hipertensión arterial sistémica es un síndrome de etiología múltiple caracterizado por la elevación persistente de las cifras de presión arterial.

Definición operacional: Se considerará como factor de riesgo mayor para enfermedades cardiovasculares. Presencia de diagnóstico previo o durante el estudio cifras tensionales sistólicas igual o mayor a 140 mmHg o diastólicas igual o mayor a 90 mmHg en mediciones repetidas, o bien cifras de tensión arterial normales, pero bajo efecto de tratamiento antihipertensivo.

***Diabetes mellitus:***

Definición conceptual: Es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglucemia, resultante de la alteración de la secreción de insulina, la acción de la insulina, o ambas.

Definición operacional: Se considerará como factor de riesgo mayor para enfermedades cardiovasculares. Elevación de la glucemia sérica igual o mayor de 126 mg/dL en ayuno de al menos 6 horas, 200 mg/dL o más a cualquier hora del día con presencia de síntomas, hemoglobina glucosilada (HbA1c) mayor a 6.5%.

***Dislipidemia:***

Definición conceptual: Elevación de los niveles séricos de colesterol total arriba e 200 mg/dL o de triglicéridos arriba de 160 mg/dL, LDL mayor a 130 mg/dL o HDL menor a 45 mg/dL en hombres y de 40 mg/dL en mujeres.

Definición operacional: Es la presencia del diagnóstico previo de dislipidemia o durante la revisión de cifras de colesterol total arriba de 200 mg/dL o de triglicéridos arriba e 160 mg/dL, LDL mayor a 130 mg/dL o HDL menor a 45 mg/dL em hombres

y de 40 mg/dL en mujeres; o cifras normales pero bajo efecto de medicación hipolipemiante.

### 13.3 Clasificación de variables

Variable independiente: Edad, sexo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus.

Variable dependiente: Colesterol total (mg/dL), Colesterol HDL (mg/dL), Colesterol LDL (mg/dL), Triglicéridos (mg/dL), Presión arterial sistólica (mmHg), Presión arterial diastólica (mmHg), Presión arterial media (mmHg).

## 14. TAMAÑO DE MUESTRA

(Se calculó el tamaño de muestra con base a los datos del protocolo mayor).

El objetivo fue asegurar el suficiente poder estadístico. 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.

## 15. CONSIDERACIONES ÉTICAS

**Comité de ética.** Antes de iniciar el estudio, el investigador tuvo 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. A

La aprobación de la CE se documentó en una carta al investigador especificando el número de protocolo, la versión del Protocolo, los documentos revisados, 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 CEs se incluyó en el archivo maestro del ensayo.

En caso de que la opinión favorable/aprobación de la CE requiera un cambio en cualquier aspecto del estudio (por ejemplo, modificación del Protocolo), el patrocinador proporcionó con una copia de todas las modificaciones solicitadas. Si el patrocinador estuvo de acuerdo con las modificaciones solicitadas, el patrocinador proporcionó 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 realizó 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).

## RESULTADOS

De Marzo 2018 – Marzo 2019 se reclutaron 233 pacientes pos Infarto Agudo del Miocardio atendidos en la UMAE Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI del IMSS. Se excluyeron 60 pacientes por intolerancia a IECAS, alergia a aspirina, insuficiencia renal crónica o ingesta de tratamiento anticoagulante oral. Tan sólo 173 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Ver Figura 2.

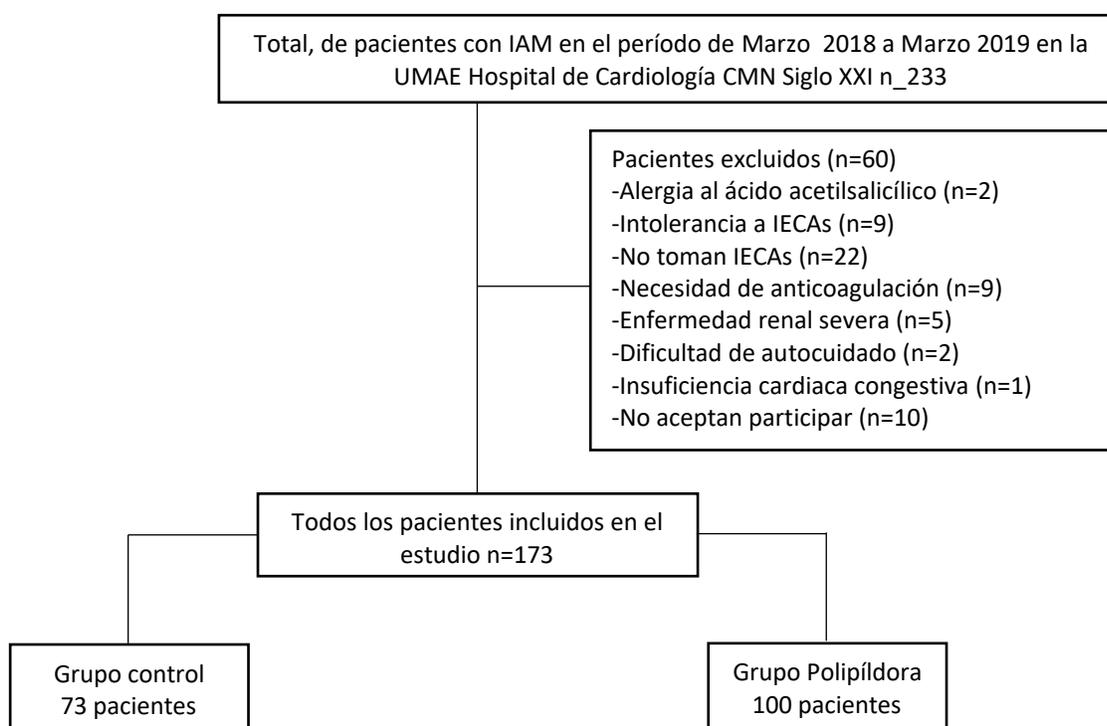


Figura 2. Se aleatorizaron un total 173 pacientes en el HC CMN Siglo XXI en el período comprendido entre Marzo 2018 – Marzo 2019 de los cuales 73 pertenecieron al grupo control y 100 al grupo polipíldora. Los 60 casos restantes fueron excluidos al no cumplir con los criterios de inclusión.

En la tabla 1 se muestran las características de los 173 pacientes aleatorizados. La edad promedio fue de 65 años, con un mínimo de 38 y máximo 85 años. Predomina el sexo masculino en un 78%. El 75,1% contaba con el antecedente de hipertensión

arterial sistémica y el 47,4% con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, así como 65,3% con antecedente de dislipidemia. En cuanto a las cifras de presión arterial, el promedio para la sistólica y diastólica 122/75 mmHg respectivamente. La cifra de colesterol total inicial promedio para todos los pacientes fue de 130,95, HDL de 39,3, LDL 61,4 mg/dl y triglicéridos de 140,2 mg/dl.

Tabla 1. *Características demográficas.*

VARIABLE	TOTAL	GRUPO CONTROL	GRUPO POLIPILDORA	P
	n=173	n=73	n=100	
Edad (años)	65 (38-85)	64,95 (46-81)	65,47 (38-85)	0.40
Género				
Masculino, n(%)	135 (78)	58 (79,45)	77 (77)	0.70
Femenino, n(%)	38 (22)	15 (20,54)	23 (23)	0.70
Diabetes Mellitus tipo 2, n(%)	82 (47,4)	33 (45,2)	49 (49)	0.62
Hipertensión Arterial, n(%)	130 (75,1)	57 (78)	73 (73)	0.44
Dislipidemia, n(%)	113 (65.3)	48 (65,75)	65 (65)	0.91
Colesterol Total (mg/dl)	130,95 (42-260)	133,39(42-217)	129,16 (79-260)	0.14
Colesterol HDL (mg/dl)	39,31 (31-84)	40,75(21-84)	38,25(22-75)	0.68
Colesterol LDL (mg/dl)	61,45 (16-188)	61.01(16-142)	61,77(27-188)	0.38
Triglicéridos (mg/dl)	140,26 (25-593)	152,24(41-593)	131,3(25-327)	0.65
T/A sistólica (mmHg)	122,58 (85-170)	123,43(90-170)	121,96(85-160)	0.38
T/A diastólica (mmHg)	74,99 (50-110)	75,04(50-90)	75,69(60-110)	0.35
Localización IAM				0.484
1.- Inferior n(%)	78 (45.1)	31(42.5)	47(47)	
2.- Anterior n(%)	73 (42.2)	32(43.8)	41(41)	
Otras (lateral, VD) n(%)	22 (12.8)	10(13.7)	12(12)	
Estrategia de Reperusión				0.318

1.-Ninguno	22 (12.7)	10(13.7)	12(12)
2.-Trombolisis	10 (5.8)	6(8.2)	4(4)
4.-Angioplastia	123 (71.1)	47(64.4)	77 (77)
8.-Farmacoinvasivo	10 (5.8)	5(6.8)	5 (5)
9.-REVAS	2 (1.2)	1(1.4)	1(1)
Otras	5 (2.9)	4(5.5)	1(1)

En la tabla 2 se muestran las cifras promedio para cada grupo de forma inicial (momento de la autorización), a los 6 meses y 12 meses de la aleatorización. En cuanto al perfil de lípidos, la cifra promedio obtenida al momento de la aleatorización para el grupo control fueron de colesterol total 133,39 mg/dl HDL 40,75 mg/dl, LDL 61,01 mg/dl y triglicéridos de 152,24 mg/dl, mientras que para el grupo polipíldora fueron de colesterol total 129,16 mg/dl HDL 38,25 mg/dl, LDL 61.67 mg/dl y triglicéridos de 131,1 mg/dl, siendo el promedio a los 6 meses de colesterol total para el grupo control 135.5 mg/dl, HDL 40 mg/dl, LDL 62 mg/dl y triglicéridos 140 mg/dl para el grupo control y colesterol total de 120 mg/dl, HDL de 45 mg/dl, LDL de 62 mg/dl y triglicéridos de 114 mg/dl para el grupo polipíldora. Las cifras promedio para cada grupo a los 12 meses son 134,49 mg/dl HDL 41,79 mg/dl, LDL 58,77 mg/dl y triglicéridos de 147,64 mg/dl para el grupo control y para el grupo polipíldora fue de colesterol total 127,41 mg/dl HDL 44,69 mg/dl, LDL 61,67 mg/dl y triglicéridos de 135,77 mg/dl.

Tabla 2. Comparación de variables evaluadas intragrupo inicial, 6 y 12 meses.

VARIABLE	GRUPO CONTROL (INICIAL)	GRUPO CONTROL (6 MESES)	GRUPO CONTROL (12 MESES)	P	GRUPO POLIPILDORA (INICIAL)	GRUPO POLIPILDORA (6 MESES)	GRUPO POLIPILDORA (12 MESES)	P
CT (mg/dl)	133,39(42-217)	134.5 (56-210)	134,49 (56-242)	0.69	129,16 (79-260)	120 (89-229)	127,41 (89-229)	0.42
cHDL (mg/dl)	40,75(21-84)	40(25-65)	41,79(15-80)	0.005	38,25(22-75)	45 (17-102)	44,69 (17-102)	<0.001
cLDL (mg/dl)	61.01(16-142)	62(16-126)	58,77(13-126)	0.43	61,77(27-188)	62(27-139)	61,67(27-139)	0.625

Triglicéridos (mg/dl)	152,24(41-593)	140 (39-366)	147,64 (39-452)	0.79	131,3(25-327)	114 (64-651)	135,77 (55-386)	0.076
T/A sistólica (mmHg)	123,43(90-170)	120 (90-160)	118,78 (90-160)	<0.001	121,96(85-160)	110 (90-150)	116 (90-150)	<0.001
T/A diastólica (mmHg)	75,04(50-90)	70 (60-90)	73,52 (50-90)	0.021	75,69(60-110)	70 (60-110)	72,48 (60-110)	<0.001

En la tabla 3 muestra la comparación del promedio de las variables evaluadas a los 6 meses de la aleatorización. En el grupo control, el promedio de colesterol total fue de 134.5 mg/dl (56-210 mg/dl), HDL 40 mg/dl (25-65 mg/dl), LDL 62 mg/dl (16-126 mg/dl) y triglicéridos de 40 mg/dl (39-366 mg/dl), TA sistólica 120 mmHg (90-160), TA diastólica 70 (60-90, para el grupo polipíldora fueron colesterol total 120 mg/dl (89-229 mg/dl), HDL 45 mg/dl (17-102 mg/dl), LDL 62 mg/dl (27-139 mg/dl) y triglicéridos de 114 mg/dl (64-651 mg/dl). Mientras que a los 12 meses en el grupo control, el promedio de colesterol total fue de 134,49 mg/dl (56-242 mg/dl), HDL 41,79 mg/dl (15-80 mg/dl), LDL 58,77 mg/dl (13-126 mg/dl) y triglicéridos de 147,64 mg/dl (39-452 mg/dl), y para el grupo polipíldora fueron colesterol total 127,41 mg/dl (89-229 mg/dl), HDL 44,69 mg/dl (17-102 mg/dl), LDL 61,67 mg/dl (27-139 mg/dl) y triglicéridos de 135 mg/dl (55-386 mg/dl). Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la cifra de colesterol HDL, T/A sistólica y diastólica a favor del grupo polipíldora ( $p < 0.00$ ,  $p < 0.00$  y  $p < 0.001$  respectivamente).

*Tabla 3. Comparación por intergrupo a los 6 y 12 meses.*

VARIABLE	GRUPO	GRUPO	P	GRUPO	GRUPO	P
	CONTROL	POLIPILDORA		CONTROL	POLIPILDORA	
	(6 MESES)	(6 MESES)		(12 MESES)	(12 MESES)	
<b>CT (mg/dl)</b>	134.5 (56-210)	120 (89-229)	0.006	134,49 (56-242)	127,41 (89-229)	0.593
<b>cHDL (mg/dl)</b>	40 (25-65)	45 (17-102)	0.008	41,79 (15-80)	44,69 (17-102)	0.399
<b>cLDL (mg/dl)</b>	62 (16-126)	62 (27-139)	0.93	58,77 (13-126)	61,67 (27-139)	0.387
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	140 (39-366)	114 (64-651)	0.03	147,64 (39-452)	135,77 (55-386)	0.094
<b>T/A sistólica (mmHg)</b>	120 (90-160)	110 (90-150)	0.001	118,78 (90-160)	116 (90-150)	0.942
<b>T/A diastólica (mmHg)</b>	70 (60-90)	70 (60-110)	0.01	73,52 (50-90)	72,48 (60-110)	0.931

En la tabla 4 se realizó la estadificación por bloques y consolidación conjunta de las variables evaluadas presión arterial sistólica y diastólica, colesterol, HDL, LDL y triglicéridos, según las metas terapéuticas para la prevención secundaria cardiovascular. En el cual, observamos tendencias a favor del grupo de polipildora a un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular a mediano y a largo plazo. De un 60%(n=44) de pacientes que al inicio de la aleatorización presentaban cifras de PAS de 120 mmHg se incrementó a 73%(54 pacientes) a los 6 meses y 12 meses para el grupo control y para el grupo de polipildora de 57%(n=57) a un 80% (n=80),  $p \leq 0.001$ . La presión arterial diastólica mostro un incremento en el número de pacientes con cifras de PAD menores a los 6 meses, es decir, de un 86% (n=86) de pacientes con PAD de 60-69 mmHg incrementó a un 93%(n=93) a

favor del grupo de polipilodora presentando la misma tendencia a disminuir las cifras de PAD en el resto de los pacientes. La PAD a los 12 meses incrementó el número de pacientes que disminuyeron las cifras de PAD a cifras de 79-79 mmHg de un 13%(n=13) a un 54%(n=54), 89-89 mmHg de un 13%(n=13) a un 25%(n=25). La PAD de los 6 meses a los 12 meses para el grupo control disminuyó el número de pacientes con cifras de PAD de 60-69 mmHg de un 93% (n=68) a un 16% (n=12) e incrementó el número de sujetos con cifras de PAD 79-79 mmHg de un 5% (N=4) a un 41%(n=30). El grupo de polipildora incrementó el número de pacientes con cifras de PAD de 79-79 mmHg y 89-89 mmHg de 5%(n=5) a 54%(n=54) y de un 1%(n=1) a 25%(n=25). La cifras de colesterol mejoraron a los 6 meses para el grupo de control incremento el número de pacientes con cifras de 120-159 mg/dl de un 76%(n=56) a un 82%(n=60) y para el grupo polipildora de un 85%(n=85) a un 88%(n=88). A los 12 meses para el grupo de control incremento el número de pacientes con cifras de 120-159 mg/dl de un 76%(n=56) a un 87%(n=64) y para el grupo polipildora de un 85%(n=85) a un 91%(n=91). La cifras de triglicéridos a los 6 meses mejoraron, para el grupo control hubo un incrementó de un 72% (n=53) de sujetos que presentaban cifras de triglicéridos de 130-160 mg/dl a un 79%(n=58) y para el grupo de polipildora se observa una disminución en el número de pacientes con cifras de 130-160 mg/dl de un 84%(n=84) a un 81%(n=81) a los 6 meses. Las cifras de triglicéridos a los 12 meses disminuyeron para el grupo polipildora de un 84%(n=84) a un 80%(n=80) pacientes con cifras de 130-160 mg/dl, mientras para el grupo control incrementó el número de pacientes con cifras de triglicéridos con 130-160 mg/dl de un 72%(n=53) a un 78%(n=57). La cifras de HDL mejoraron a los 6 y 12 meses con respecto a las cifras basales, para el grupo de control se

incremento el número de pacientes con niveles de HDL de 49-49 mg/dl de un 35%(n=26) a un 41%(n=30) y para el grupo polipildora incrementó el número de sujetos con cifras de >50 mg/dl de un 14%(n=14) a un 25%(n=25) a los 6 meses. A los 12 meses el grupo control incrementó el número de sujetos con cifras de HDL 30-39 mg/dl de un 35% (n=26) a un 36% (n=27) mientras que para el grupo polipildora incremento el número de pacientes con cifras de HDL >50 mg/dl de un 14%(n=14) a un 27%(n=27). Las cifras de HDL de los 6 meses a los 12 meses en el grupo de polipildora incrementó el número de pacientes con cifras de 40-49 mg/dl de un 34%(n=25) a un 36%(n=27), y para el grupo polipildora se observa un incremento de 32%(n=32) a un 43%(n=43) de los pacientes con cifras de HDL de 40-49 mg/dl. Las cifras de LDL a los 6 meses para el grupo control incremento el número de pacientes con cifras de LDL de 70-79 mg/dl de un 79%(n=58) a un 86%(n=63) y para el grupo polipildora de un 85%(n=85) a un 87%(n=87). Y a los 12 meses se incremento el número de los pacientes con cifras de LDL de 70-79 mmHg de un 79%(n=58) a un 83%(n=61) para el grupo control y de un 85%(n=85) a un 86%(n=86) en el grupo polipildora.

Tabla 4. *Estadificación por bloques y consolidación conjunta de las variables evaluadas.*

**Tabla cruzada PASB\_B\*PAS6\_B**

Recuento

BRAZO		PAS6_B				Total
		1	2	3	4	
0	PASB_1	41	2	1	0	44
	B	2	11	3	0	15
		3	1	7	0	8
		4	1	0	3	2
	Total	54	12	4	3	73
1	PASB_1	54	1	1	1	57
	B	2	25	4	2	31
		3	0	5	3	8
		4	1	0	0	3
	Total	80	10	6	4	100

PAS; 1)120-129, 2)139-139, 3)140-149, 4) >150

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significació n asintótica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	18.231	6	.006
	N de casos válidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	24.440	4	.000
	N de casos válidos	100		

**Tabla cruzada PASB\_B\*PAS12\_B**

Recuento

BRAZO		PAS12_B				Total
		1	2	3	4	
0	PASB_1	41	2	1	0	44
	_B	2	12	3	0	15
		3	2	6	0	8
		4	0	0	3	3
	Total	55	11	4	3	73
1	PASB_1	52	1	4	0	57
	_B	2	25	4	2	31
		3	4	2	1	8
		4	1	1	1	4
	Total	82	8	8	2	100

PAS; 1)120-129, 2)139-139, 3)140-149, 4) >150

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significació n asintótica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	16.476	4	.002
	N de casos válidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	24.154	6	.000
	N de casos válidos	100		

**Tabla cruzada PAS6\_B\*PAS12\_B**

Recuento

BRAZO		PAS12_B				Total
		1	2	3	4	
0	PAS6_1	50	3	0	1	54
	B	2	5	7	0	12
		3	0	0	3	4
		4	0	1	1	1
	Total	55	11	4	3	73
1	PAS6_1	73	3	4	0	80
	B	2	7	2	1	10
		3	1	2	2	6
		4	1	1	1	4
	Total	82	8	8	2	100

PAS; 1)120-129, 2)139-139, 3)140-149, 4) >150

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significació n asintótica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	2.500	4	.645
	N de casos válidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	5.733	6	.454
	N de casos válidos	100		

**Tabla cruzada PADB\_B\*PAD6\_B**

Recuento

BRAZO		PAD6_B				Total
		1	2	3	4	
0	PADB_ 1	67	1	1		69
	B 2	1	3	0		4
	Total	68	4	1		73
1	PADB_ 1	85	0	0	1	86
	B 2	8	5	0	0	13
	3	0	0	1	0	1
Total		93	5	1	1	100

**PAD; 1)60-69, 2)70-79, 3)80-89, 4)>90**

**Tabla cruzada PADB\_B\*PAD12\_B**

Recuento

BRAZO		PAD12_B				Total
		1	2	3	4	
0	PADB_ 1	12	29	27	1	69
	B 2	0	1	2	1	4
	Total	12	30	29	2	73
1	PADB_ 1	16	51	19	0	86
	B 2	2	3	5	3	13
	3	0	0	1	0	1
Total		18	54	25	3	100

**PAD; 1)60-69, 2)70-79, 3)80-89, 4)>90**

**Tabla cruzada PAD6\_B\*PAD12\_B**

Recuento

BRAZO		PAD12_B				Total
		1	2	3	4	
0	PAD6_ 1	12	28	27	1	68
	B 2	0	1	2	1	4
	3	0	1	0	0	1
Total		12	30	29	2	73
1	PAD6_ 1	18	53	22	0	93
	B 2	0	1	1	3	5
	3	0	0	1	0	1
	4	0	0	1	0	1
Total		18	54	25	3	100

**PAD; 1)60-69, 2)70-79, 3)80-89, 4)>90**

**Tabla cruzada COLESTEROLB\_B\*COLESTEROL6\_B**

Recuento

BRAZO		COLESTEROL6_B				Total
		1	2	3	4	
0	COLESTEROL 1	54	1	0	1	56
	B_B 2	5	8	0	0	13
	3	1	2	1	0	4
Total		60	11	1	1	73
1	COLESTEROL 1	79	4	1	1	85
	B_B 2	7	3	0	0	10
	3	1	2	1	0	4
	4	1	0	0	0	1
Total		88	9	2	1	100

**COLESTEROL; 1)120-159, 2)160-199, 3)200-239, 4)>240**

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO	Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	.	.
	N de casos v3lidos	73	
1	Prueba de McNemar-Bowker	.	.
	N de casos v3lidos	100	

a. S3lo se ha calculado para una tabla PxP, donde P debe ser mayor que 1.

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO	Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	.	.
	N de casos v3lidos	73	
1	Prueba de McNemar-Bowker	.	.
	N de casos v3lidos	100	

a. S3lo se ha calculado para una tabla PxP, donde P debe ser mayor que 1.

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO	Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	.	.
	N de casos v3lidos	73	
1	Prueba de McNemar-Bowker	80.000	5
	N de casos v3lidos	100	

a. S3lo se ha calculado para una tabla PxP, donde P debe ser mayor que 1.

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO	Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	.	.
	N de casos v3lidos	73	
1	Prueba de McNemar-Bowker	2.818	4
	N de casos v3lidos	100	

a. S3lo se ha calculado para una tabla PxP, donde P debe ser mayor que 1.

**Tabla cruzada COLESTEROLB\_B\*COLESTEROL12\_B**

Recuento

BRAZO		COLESTEROL12_B				Total
		1	2	3	4	
0	COLESTEROL 1	53	2	0	1	56
	B_B 2	10	3	0	0	13
	3	1	1	2	0	4
	Total	64	6	2	1	73
1	COLESTEROL 1	78	5	2		85
	B_B 2	9	1	0		10
	3	3	0	1		4
	4	1	0	0		1
Total	91	6	3		100	

**PAD; 1)60-69, 2)70-79, 3)80-89, 4)>90**

**Tabla cruzada COLESTEROL6\_B\*COLESTEROL12\_B**

Recuento

BRAZO		COLESTEROL12_B				Total
		1	2	3	4	
0	COLESTEROL 1	58	2	0	0	60
	6_B 2	6	4	1	0	11
	3	0	0	1	0	1
	4	0	0	0	1	1
Total	64	6	2	1	73	
1	COLESTEROL 1	83	4	1		88
	6_B 2	7	2	0		9
	3	0	0	2		2
	4	1	0	0		1
Total	91	6	3		100	

**PAD; 1)60-69, 2)70-79, 3)80-89, 4)>90**

**Tabla cruzada TRIGLICERIDOSB\_B\*TRIGLICERIDOS6\_B**

Recuento

BRAZO		TRIGLICERIDOS6_B				Total
		1	2	3	4	
0	TRIGLICERIDO 1	51	1	0	1	53
	SB_B 2	5	3	0	0	8
	3	1	1	2	0	4
	4	1	1	1	1	5
Total	58	6	3	6	73	
1	TRIGLICERIDO 1	76	3	3	2	84
	SB_B 2	5	3	1	1	10
	3	0	0	1	1	2
	4	0	1	1	2	4
Total	81	7	6	6	100	

**TRIGLICERIDOS; 1)130-160, 2)170-209, 3)210-249, 4)>250**

**Tabla cruzada TRIGLICERIDOSB\_B\*TRIGLICERIDOS12\_B**

Recuento

BRAZO		TRIGLICERIDOS12_B				Total
		1	2	3	4	
0	TRIGLICERIDO 1	49	2	0	2	53
	SB_B 2	7	1	0	0	8
	3	0	1	2	1	4
	4	1	1	1	5	8
Total	57	5	3	8	73	
1	TRIGLICERIDO 1	72	6	0	6	84
	SB_B 2	6	3	1	0	10
	3	1	0	1	0	2
	4	1	2	0	1	4
Total	80	11	2	7	100	

**TRIGLICERIDOS; 1)130-160, 2)170-209, 3)210-249, 4)>250**

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO	Valor	df	Significació n asintótica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	.	.
	N de casos válidos	73	
1	Prueba de McNemar-Bowker	.	.
	N de casos válidos	100	

a. Sólo se ha calculado para una tabla PxP, donde P debe ser mayor que 1.

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO	Valor	df	Significació n asintótica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	3.000	2
	N de casos válidos	73	
1	Prueba de McNemar-Bowker	.	.
	N de casos válidos	100	

a. Sólo se ha calculado para una tabla PxP, donde P debe ser mayor que 1.

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO	Valor	df	Significació n asintótica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	6.667	6
	N de casos válidos	73	
1	Prueba de McNemar-Bowker	6.500	6
	N de casos válidos	100	

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO	Valor	df	Significació n asintótica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	5.111	5
	N de casos válidos	73	
1	Prueba de McNemar-Bowker	7.571	5
	N de casos válidos	100	

**Tabla cruzada TRIGLICERIDOS6\_B\*TRIGLICERIDOS12\_B**

Recuento

BRAZO		TRIGLICERIDOS12_B				Total	
		1	2	3	4		
0	TRIGLICERIDO	1	53	2	0	3	58
	S6_B	2	3	3	0	0	6
		3	0	0	2	1	3
		4	1	0	1	4	6
Total			57	5	3	8	73
1	TRIGLICERIDO	1	75	5	0	1	81
	S6_B	2	1	4	1	1	7
		3	4	0	0	2	6
		4	0	2	1	3	6
Total			80	11	2	7	100

TRIGLICERIDOS; 1)130-160, 2)170-209, 3)210-249, 4)>250

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	1.200	3	.753
	N de casos v3lidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	9.333	6	.156
	N de casos v3lidos	100		

**Tabla cruzada HDLB\_B\*HDL6\_B**

Recuento

BRAZO		HDL6_B				Total	
		1	2	3	4		
0	HDLB_	1	2	4	1	0	7
	B	2	4	18	6	2	30
		3	1	3	21	1	26
		4	1	0	2	7	10
Total			8	25	30	10	73
1	HDLB_	1	3	13	3	0	19
	B	2	1	17	13	10	41
		3	0	6	14	6	26
		4	0	3	2	9	14
Total			4	39	32	25	100

HDL: 1)20-29, 2)30-39, 3)40-49, 4)>50

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	4.333	6	.632
	N de casos v3lidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	21.634	5	.001
	N de casos v3lidos	100		

**Tabla cruzada HDLB\_B\*HDL12\_B**

Recuento

BRAZO		HDL12_B				Total	
		1	2	3	4		
0	HDLB_	1	3	4	0	0	7
	B	2	1	20	7	2	30
		3	0	3	18	5	26
		4	1	0	2	7	10
Total			5	27	27	14	73
1	HDLB_	1	3	11	4	1	19
	B	2	1	10	21	9	41
		3	0	2	16	8	26
		4	0	3	2	9	14
Total			4	26	43	27	100

HDL: 1)20-29, 2)30-39, 3)40-49, 4)>50

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	7.686	5	.174
	N de casos v3lidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	35.629	6	.000
	N de casos v3lidos	100		

**Tabla cruzada HDL6\_B\*HDL12\_B**

Recuento

BRAZO		HDL12_B				Total	
		1	2	3	4		
0	HDL6_	1	4	2	2	0	8
	B	2	1	19	5	0	25
		3	0	6	18	6	30
		4	0	0	2	8	10
Total			5	27	27	14	73
1	HDL6_	1	3	1	0	0	4
	B	2	1	22	13	3	39
		3	0	1	26	5	32
		4	0	2	4	19	25
Total			4	26	43	27	100

HDL: 1)20-29, 2)30-39, 3)40-49, 4)>50

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	4.424	4	.352
	N de casos v3lidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	10.597	4	.031
	N de casos v3lidos	100		

**Tabla cruzada LDLB\_B\*LDL6\_B**

Recuento

BRAZO		LDL6_B				Total
		1	2	3	4	
0	LDLB_1	58	0	0	0	58
	B	2	3	1	0	4
		3	1	2	1	5
		4	1	0	3	2
Total		63	3	4	3	73
1	LDLB_1	78	3	3	1	85
	B	2	5	2	1	8
		3	1	0	2	3
		4	3	0	0	1
Total		87	5	6	2	100

**LDL; 1)70-79, 2)80-89, 3)90-99, 4)>100**

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	8.000	5	.156
	N de casos v3lidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	3.500	4	.478
	N de casos v3lidos	100		

**Tabla cruzada LDLB\_B\*LDL12\_B**

Recuento

BRAZO		LDL12_B				Total
		1	2	3	4	
0	LDLB_1	56	1	1	0	58
	B	2	1	2	1	4
		3	1	1	2	5
		4	3	1	1	6
Total		61	5	5	2	73
1	LDLB_1	77	2	2	4	85
	B	2	5	1	1	8
		3	1	1	1	3
		4	3	0	0	1
Total		86	4	4	6	100

**LDL; 1)70-79, 2)80-89, 3)90-99, 4)>100**

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	4.000	6	.677
	N de casos v3lidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	2.762	5	.737
	N de casos v3lidos	100		

**Tabla cruzada LDL6\_B\*LDL12\_B**

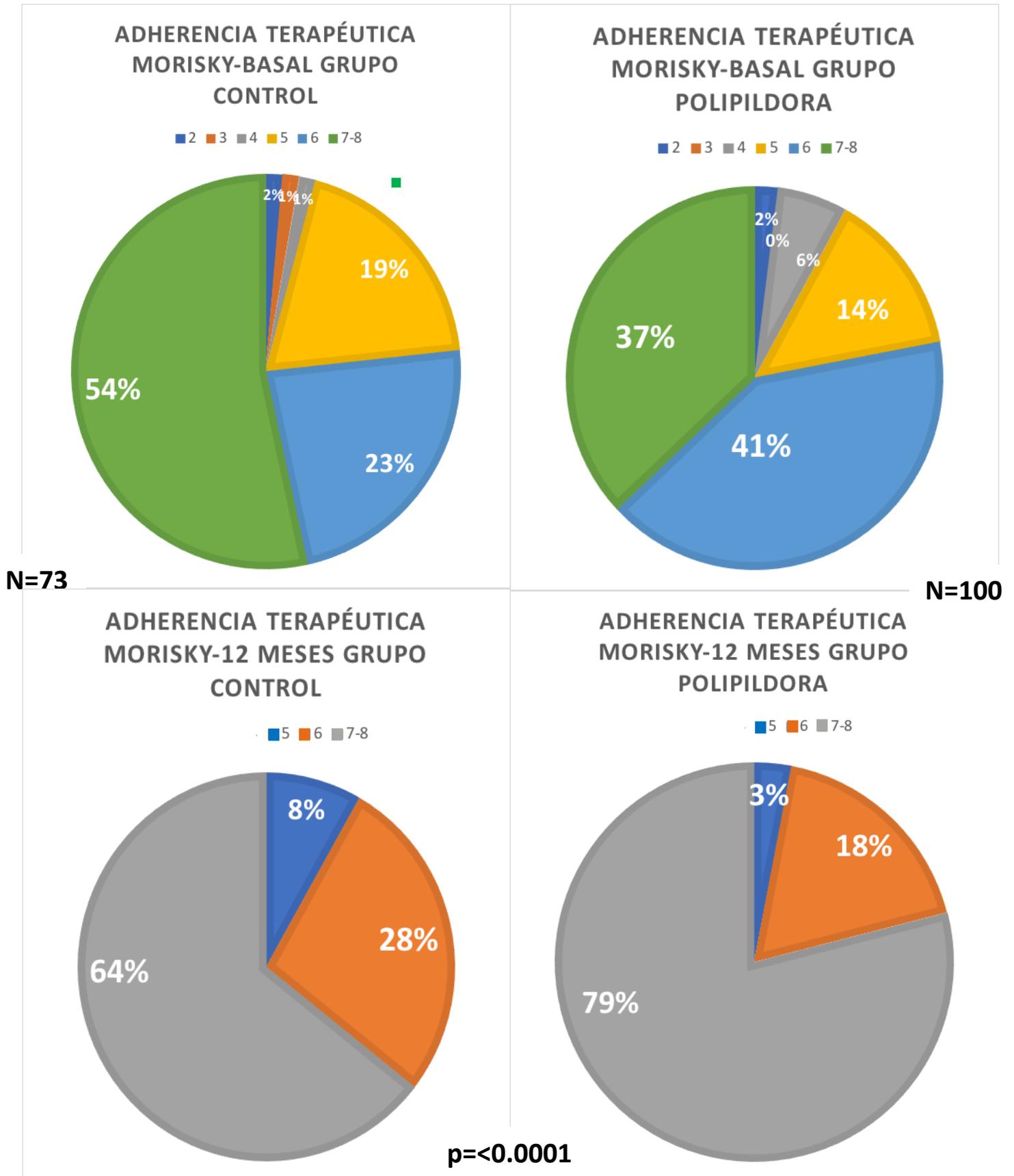
Recuento

BRAZO		LDL12_B				Total
		1	2	3	4	
0	LDL6_1	58	2	2	1	63
	B	2	1	2	0	3
		3	1	1	2	4
		4	1	0	1	3
Total		61	5	5	2	73
1	LDL6_1	83	2	0	2	87
	B	2	2	1	1	5
		3	1	1	3	6
		4	0	0	0	2
Total		86	4	4	6	100

**Pruebas de chi-cuadrado**

BRAZO		Valor	df	Significaci3n asint3tica (bilateral)
0	Prueba de McNemar-Bowker	2.667	5	.751
	N de casos v3lidos	73		
1	Prueba de McNemar-Bowker	5.000	6	.544
	N de casos v3lidos	100		

Figura 3 . Adherencia terapéutica.



En la figura 3 esta representada la adherencia terapéutica evaluada por el cuestionario Morisky. El 54% de los pacientes del grupo control tuvieron una adecuada adherencia terapéutica basal. El grupo polipildora mostró que el 41% de los pacientes tenían una adecuada adherencia terapéutica basal. Doce meses posteriores a la intervención el 64% de los pacientes del grupo control tuvieron una adecuada adherencia terapéutica basal y el grupo polipildora mostró que el 79% de los pacientes tenían una adecuada adherencia terapéutica basal.

Tabla 6. *Impacto de la edad y sexo en la adherencia terapéutica.*

		Variables en la ecuación							
		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 <sup>a</sup>	EDAD	-.008	.019	.153	1	.695	.992	.956	1.031
	GÉNERO	.072	.445	.026	1	.872	1.075	.449	2.573
	DM2	-.300	.371	.656	1	.418	.741	.358	1.532
	HAS	.086	.333	.067	1	.795	1.090	.568	2.092
	FEVI	.026	.015	3.035	1	.081	1.026	.997	1.056
	BRAZO	.721	.354	4.156	1	.041	2.056	1.028	4.111
	Constante	-.180	1.450	.015	1	.901	.835		

a. Variables especificadas en el paso 1: EDAD, GÉNERO, DM2, HAS, FEVI, BRAZO.

En la tabla 6 se observa que la edad y sexo el impacto en la adherencia terapéutica en la cual se observó un IC 95% (0.956-1.031) para la edad y  $p=0.695$ , sexo con IC 95% (0.449-2.573) y  $p=0.872$ .

## 17. DISCUSION

La prevención secundaria en el paciente con cardiopatía isquémica es de suma importancia, ya que implica cambios en el estilo de vida y crucialmente un control estricto de parámetros objetivos y piedra angular del tratamiento como es el control estricto de los niveles de colesterol total y sus fracciones, así como el control de los otros factores de riesgo como lo son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el estado de antiagregación plaquetaria del paciente. En este estudio comparamos dos grupos; aquellos que recibieron polipíldora versus el tratamiento farmacológico estándar. En múltiples estudios y desde hace poco a de una década en el continente Europeo, la estrategia conocida como polipíldora no ha sido inferior respecto al tratamiento estándar en prevención secundaria de eventos cardiovasculares.

En este estudio no se observó diferencia significativa entre los grupos aleatorizados en el control del colesterol LDL a los 6 meses, 62 mg/dl (16-126 mg/dl) para el grupo control y 62 mg/dl (27-139 mg/dl) para el grupo polipíldora,  $p=0.93$ . Hubo diferencia en el control de la presión arterial sistólica con una reducción de 10 mmHg, 120 mmHg (90-60 mmHg) en el grupo control y 110 mmHg (90-150 mmHg) en el grupo polipíldora,  $p=0.001$ . J.M Castellanos et al en el estudio FOCUS no encontraron diferencias significativas entre los grupos aleatorizados para los cambios de presión arterial sistólica, 0.63 (-1.47;2.72) en grupo control y -0.97 (-3.15;1.21) del grupo polipíldora,  $p=0.30$ , tampoco en colesterol LDL, 2.90 (-1.15;6.95) en grupo control y 5.13 (-2.97;13.24) del grupo polipíldora,  $p=0.64(10)$ . Simon Thom et al, en el estudio

UMPIRE evidenciaron ligeros cambios en el control de la presión arterial sistólica, 129.2 (128.1-130.2) en el grupo de tratamiento combinado y 131.7 (130.7-132.8) en el grupo convencional, IC -2.6 (-4.0 a -1.1),  $p < 0.001$ , y el colesterol LDL 84.2 (82.5-85.8) en el grupo de tratamiento combinado y 88.4 (86.7-90.0) en el grupo convencional, con IC -4.2 (-6.6 A - 1.9),  $p = < 0.001$ , dichos hallazgos fueron significativamente menor en el grupo de combinación de dosis fijas en comparación con el grupo de atención habitual (11).

Además de esto, en este estudio se identificó un mejor control de la cifras de colesterol total y triglicéridos al comparar ambos grupos a los 6 meses de intervención. Si bien es cierto, al inicio de la aleatorización, los pacientes en el grupo control mostraron cifras más altas de colesterol total en comparación con los del grupo polipíldora, ya que este es un análisis parcial del total de la muestra que se calculó en 520 pacientes; sin embargo, a pesar de la diferencia entre ambos grupos de 14.5 mg/dl, no representa traducción clínica, ni en morbimortalidad a largo plazo en las distintas series respecto a hiperlipidemia.

Se observó una diferencia estadística en la comparación intergrupo de las cifras de colesterol HDL para ambos grupos, registrándose un incremento,  $p = 0.005$  en el grupo control y  $p < 0.001$  en el grupo polipíldora, así como en la comparación intragrupo a los 6 meses,  $p = 0.008$ , lo cual se ha descrito en series previas. Branchi A. et al. Trataron con 318 pacientes con hiperlipidemia primaria (227 con fenotipo Ila y 91 con fenotipo IIb) con simvastatina 10 mg al día y después de 6 semanas, se encontró un aumento medio del 3% en HDL. El colesterol HDL aumentó en

aproximadamente la mitad de los pacientes y los pacientes en los que el HDL aumentó tenían triglicéridos séricos superiores y tenían una disminución de triglicéridos mayor que los pacientes en los que el HDL no aumentó (23).

Como se ha descrito en estudios previos, el principal efecto de las estatinas (simvastatina) es la disminución del colesterol sérico debido a la reducción de LDL. Una disminución de los triglicéridos séricos y aumento de HDL se observan comúnmente durante el tratamiento.

En cuanto a las cifras de triglicéridos, se observó diferencia significativa entre los grupos aleatorizados a los 6 meses de intervención, siendo a favor del grupo polipíldora, con una reducción de 17.3 mg/dl,  $p=0.076$ . La reducción de los triglicéridos se explica por el aumento de catabolismo de las lipoproteínas que contienen apo B, mientras que los mecanismos que provocan el aumento de HDL son aún desconocidos (23). Mihaylova B et. al en una metanálisis que incluyó datos de participantes individuales de 22 ensayos con estatinas versus control y cinco ensayos más versus menos dosis de estatina, demostraron que la reducción del colesterol LDL con una estatina redujo el riesgo de eventos vasculares mayores (RR 0,79, IC del 95% 0,77-0,81, por reducción de 0,1 mmol/L), independientemente de la edad, sexo, colesterol LDL basal o enfermedad vascular previa, y de mortalidad vascular y de todas las causas (24). Davidson M. H. et al. En una comparación de los efectos entre simvastatina y atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia encontraron que ambos fármacos produjeron aumentos similares en colesterol HDL en dosis bajas, sin embargo a dosis más altas (40 y 80 mg) el aumento de colesterol

HDL fue significativamente mayor con simvastatina que con atorvastatina ( $p < 0.05$  a  $< 0.001$ ). En contraste, ambos fármacos redujeron el colesterol LDL y triglicéridos en una manera independiente de la dosis, mostrando efectos ligeramente mayores con atorvastatina (25). Así mismo Farnier M. et al. evaluaron la equivalencia de atorvastatina 10 mg vs simvastatina 10 mg, la disminución media del colesterol LDL fue significativamente mayor ( $p = < 0,001$ ) para la atorvastatina 10 mg que para la simvastatina 10 mg (-37,0% frente a -28,9%)(26).

La edad del total de la población fue de 65 (38-85 años) , para el grupo control fue de 64.95 (46.81 años) y para el grupo polipildora de 65.47 (38-85). Participaron un total de 135 hombres (78%) y 38 mujeres (22%). En el grupo control participaron 58 hombres (79.45%) y 15 mujeres (20.54) y en el grupo polipildora participaron 77 hombres (77%) y 23 mujeres (23%).

A pesar de que la muestra no se completó y la pérdida de pacientes en el grupo control fue del 38%( $n=28$ ), la tendencia observada al comparar los dos grupos podría deberse a un mayor apego al tratamiento antihipertensivo en el grupo polipíldora demostrado en los resultados preliminares del estudio PRIMMEX, además de conocer la dosis prescrita del IECA (ramipril) en este grupo, no así para el grupo control.

La localización más común del infarto agudo de miocardio en esta población fue la inferior con un total de 78 pacientes (45.1%). En el grupo control 31 pacientes (42.5) y en el grupo polipildora 47 pacientes (47%). La región anterior es la segunda más

común es 73 personas (42.2%). En el grupo control 32 pacientes (43.8%) y en el grupo polipildora 41 pacientes(41%).

La estrategia de reperfusión más utilizada fue la angioplastia en 123 pacientes (71.1%). En el grupo control 47 pacientes (64.4%) y en el grupo polipildora 77 pacientes (77%).

La adherencia terapéutica fue evaluada mediante la aplicación del Test Morisky de manera basal y 12 meses después de la intervención, en el cual observamos que en el grupo control el 54% de los pacientes mostraron una adecuada adherencia terapéutica (7-8 puntos) vs 37% del grupo polipildora al momento de la aleatorización. Doce meses después de la intervención el grupo de polipilodora mejoró significativamente la adherencia terapéutica (7-8 puntos), del 37% incremento a 79%, es decir, el 42% de los pacientes que no eran adherentes se convirtieron adherentes ( $p < 0.0001$ ) vs 64% para el grupo control, con un incrementó en la adherencia terapéutica del 10% respecto al basal. Por lo que se le atribuye a la polipildora el incrementó de adherencia. Al realizar el análisis bivariado, la adecuada adherencia terapéutica en esta población es independiente a la edad ( $p=0.695$ ) y sexo ( $p=0.872$ ), estas variables no tienen impacto sobre la adherencia terapéutica. La edad o el ser hombre/mujer, no contribuye o exime a tener una adecuada adherencia terapéutica.

En nuestro seguimiento no se reportaron efectos secundarios en cuanto a daño hepático, evaluado mediante los niveles de alanino transferasa y aspartato

transferasa durante el estudio. La tasa de reinfarto o evento cardiovascular fue de 0% al momento de finalizar el estudio, lo cual refleja la importancia del uso del ácido acetilsalicílico como prevención secundaria en enfermedades cardiovasculares, como lo han señalado estudios previos. Godley R.W. señala que la reducción del riesgo absoluto para el tratamiento durante 2 años es de  $36 \pm 6$  por 1.000 en los pacientes que han tenido un accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio y  $22 \pm 3$  por 1.000 en otros pacientes de alto riesgo (28). Dada esta información, las pautas del American Collage of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA) incluyen una recomendación nivel A, clase I para el uso de aspirina diaria (75-162 mg) en hombres y mujeres con enfermedad coronaria o enfermedad vascular aterosclerótica.

## 18. CONCLUSIONES

En este estudio comparamos el uso de polipíldora (asprina, ramipril y simvastatina) versus el tratamiento convencional de medicamentos por separado, polipíldora no fue inferior al tratamiento convencional para la prevención secundaria en pacientes con infarto agudo del miocardio reciente. No hubo diferencias significativas en el control del colesterol LDL al comparar ambos grupos y se observó una disminución en la cifra de colesterol total de 5 mg/dl y un incremento en la cifra de colesterol HDL de 9.5 mg/dl a favor del grupo polipíldora. Además hubo mejor control en las cifras de presión arterial sistólica y presión arterial media a favor del grupo polipíldora, que puede estar asociado a un mejor apego al tratamiento. La

adherencia terapéutica fue a favor del grupo polipildora a los 12 meses con el 79% el cual puede asociarse a la disminución de las cifras de colesterol y HDL.

Al momento de finalizar el estudio no se registraron eventos primarios finales como son angina recurrente, reinfarto o muerte cardiovascular y tampoco se registraron eventos adversos asociados al medicamento.

## 19. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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.

## 20. ANEXOS

### 20.1 Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	2º SEMESTRE				3º SEMESTRE				4º SEMESTRE			
Revisión de la literatura/ modificaciones del protocolo												
Solicitud para la aprobación de la Comisión Nacional de Investigación IMSS												
Reclutamiento de pacientes												
Toma de muestras y procesamientos de las mismas												
Procesamiento de datos y análisis estadísticos												
Presentación de Resultados												
Graduación de Alumno de Maestría												

## 20.2 Consentimiento Informado



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

### **Anexo 2**

**"Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)"**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**Carta de consentimiento informado para participación en  
protocolos de investigación (adultos)**

Nombre del estudio:	"Comparación de polípidora contra tratamiento estándar para prevención secundaria en pacientes con antecedente de infarto agudo de miocardio: impacto de la edad y sexo"
Patrocinador externo (si aplica)*:	Fundación, IMSS
Lugar y fecha:	JULIO 2017 a JULIO 2019
Número de registro institucional:	2016-785-101
Justificación y objetivo del estudio:	El estudio tiene por objetivo conocer y medir que tanto se adhieren al tratamiento farmacológico que se les prescribió para prevención secundaria de eventos cardiovasculares posterior a su infarto atendido en este centro. Usted está siendo invitado a participar en este protocolo por que recibe atención para su seguimiento postinfarto y al igual que a usted estamos invitando a participar a otras 520 personas más. Su participación en este estudio es voluntaria y puede elegir no participar en el estudio si así lo desea sin que este tenga repercusiones en su tratamiento. Estamos realizando este estudio por que estamos interesados en conocer si los pacientes después de un infarto toman sus medicamentos y comen lo que se les recomendó y las razones por las cuales no lo hacen, ya que sabemos que puede ser difícil seguir todas las recomendaciones que se les dan. Una propuesta es saber además si tomar tres medicamentos ya prescritos: Estatina, IECA y ácido acetilsalicílico juntos en una sola cápsula, o bien separados como los están tomando mejoran la adherencia al tratamiento. La asignación a uno u otro brazo será aleatoria. Los resultados de esta investigación nos pueden ayudar a identificar maneras de ayudarles a lograr que sigan sus tratamientos tal cual se los recomendaron en el hospital. Por favor lea esta carta y haga todas las preguntas que desee antes de decidir si quiere o no participar en esta investigación.
Procedimientos:	Si usted decide participar en esta investigación le pediremos que venga al hospital de cardiología a una cita que tendrá una duración de aproximadamente dos horas. Durante esta visita sucederá lo siguiente: 1) Le solicitaremos que venga en ayuno de 10 horas para tomarle una muestra de sangre equivalente de 1 cucharadita (10 ml) por punción capilar venosa. 2) Le medirán el peso, estatura, presión arterial, frecuencia cardiaca y realizarán una exploración física para detectar signos de hinchazón en extremidades. 3) Le realizarán un electrocardiograma como los que le han realizado en otras ocasiones en seguimiento médico. 4) Le realizarán un cuestionario sobre la forma en la que tomas sus medicamentos, cuestionario sobre la calidad de vida y uno sobre el estado de ánimo.
Posibles riesgos y molestias:	Es posible que sienta algunas molestias a momento de la toma de muestras de sangre y/o que le quede un moretón en el brazo en el que se tomó la muestra. También es posible que le incomodé contestar alguna de las preguntas sobre el estado de ánimo.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación en el estudio y el beneficio estriba en una vigilancia de su tratamiento farmacológico y estar atento ante cualquier eventualidad propia de su enfermedad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	En caso de ser diagnosticado con alguna alteración u otro padecimiento será informado, orientado y se le remitirá a la especialidad pertinente.
Participación o retiro:	La participación en este estudio es totalmente libre, es decir, puede ser aceptar participar o no participar y retirarse en el momento que ya no desee seguir participando, sin que deba dar mayores explicaciones a los responsables, solo debe notificar su decisión.
Privacidad y confidencialidad:	La información recogida será tratada de manera confidencial conforme a lo que establece la Ley General de Salud en México, en el apartado referente a investigaciones en seres humanos. Para garantizar la confidencialidad de la información aportada se empleará un sistema de codificación, donde no se identificará tu nombre.
<b>Declaración de consentimiento:</b>	
Después de haber leído y habiéndoseme explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.
<input type="checkbox"/>	Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.




Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por \_\_\_\_ años tras lo cual se destruirá la misma.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable: Médico Cirujano General Karen Leticia Barrera Cano

Colaboradores: Dra. Gabriela Borrayo Sánchez, Dr. Martín Rosas Peralta

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comité\\_eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité_eticainv@imss.gob.mx)

Si durante su participación en el estudio, identifica o percibe alguna sensación molesta, dolor, irritación, alteración en la piel o evento que suceda como consecuencia de la toma o aplicación del tratamiento, podrá dirigirse a: Área de Farmacovigilancia, al teléfono (55) 56276900, ext. 21222, correo electrónico: [iris.contreras@imss.gob.mx](mailto:iris.contreras@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

**Clave: 2810-009-013**

**Anexo 2**

**“Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)”**

**INSTRUCTIVO DE LLENADO**

<b>NO.</b>	<b>DATO</b>	<b>ANOTAR</b>
1	Logotipo	Colocar en la parte superior derecha de la hoja el (los) logotipo (s) de las instituciones participantes.
2	Nombre del estudio	El nombre completo sin abreviaturas del protocolo de investigación que fue autorizado ante el Comité Local de Investigación en Salud o el Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS.
3	Patrocinador externo	El nombre completo del patrocinador externo (si aplica).
4	Lugar y fecha	El sitio, día, mes y año cuando se llena el formato.
5	Número de registro institucional	El número de registro institucional otorgado por el Comité Local de Investigación en Salud o el Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS.



6	Justificación y objetivos del estudio	Describir en términos simples el fin para el que se realiza la investigación y su justificación. Ejemplo: Le estamos invitando a participar en un protocolo de investigación que consiste en.... (usar lenguaje comprensible para los participantes).
7	Procedimientos	Describir todos los procedimientos que se realizarán como parte del estudio y su propósito. Ejemplo: Si usted acepta participar en el estudio, se le hará un cuestionario sobre algunos datos que le tomará 10 minutos de su tiempo y se tomarán 5 ml de sangre (equivalentes a una cucharadita).
8	Posibles riesgos y molestias	Mencionar las molestias o riesgos asociados a los procedimientos programados. Ejemplo: La toma de la muestra de sangre puede generarle dolor y un pequeño moretón...

**Anexo 2**

**“Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)”**

**INSTRUCTIVO DE LLENADO**

No.	DATO	ANOTAR
9	Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio	Describir los posibles beneficios directos para el participante o si no los habrá. No se considera un beneficio si en un futuro se ayudará a otros pacientes ni la atención que debe recibir el participante como derechohabiente del Instituto.
10	Información sobre resultados y alternativas de tratamiento	Establecer el compromiso de proporcionar información nueva sobre su enfermedad o los resultados del estudio y de qué manera se le informará. Deberá aclararse cuál es el tratamiento que se brinda en el Instituto y si habrá acceso al tratamiento experimental posterior al estudio de encontrarse beneficio y por cuanto tiempo, de no encontrarse en el cuadro básico.
11	Participación o retiro	Hacer explícita la garantía de recibir respuesta a cualquier duda y la libertad de participar o retirarse y abandonar el estudio sin que afecte la atención que recibe del Instituto. Ejemplo: Usted es libre de decidir si participa en este estudio y podrá retirarse del mismo en el momento que lo desee sin que



esto afecte la atención que recibe del Instituto.

- |    |                               |  |
|----|-------------------------------|--|
| 12 | Privacidad y confidencialidad | Precisar el compromiso de no identificar al participante en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio, y de mantener la confidencialidad de la información.<br>Ejemplo: Sus datos personales serán codificados y protegidos de tal manera que solo pueden ser identificados por los Investigadores de este estudio o, en su caso, de estudios futuros. |
| 13 | Declaración de consentimiento | Anotar con una " <u>x</u> " en el recuadro correspondiente de acuerdo a la autorización del participante.  |

**Anexo 2**

**“Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)”**

**INSTRUCTIVO DE LLENADO**

NO.	DATO	ANOTAR
14	En caso de dudas o aclaraciones	El nombre completo de la Investigadora o Investigador Responsable y sus colaboradores, matrícula, adscripción y número (s) telefónico (s).
15	Nombre y firma del participante	El nombre completo y <u>firma del</u> sujeto que participará en el protocolo de investigación.
16	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	Nombre completo de quien obtiene el consentimiento. En caso de personal IMSS, la matrícula.
17	Testigos 1 y 2	El nombre completo, dirección, relación y firma de dos testigos del consentimiento informado del sujeto.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL