

El policomprimido cardiovascular: una herramienta para mejorar la prevención cardiovascular

Panorama actual del tratamiento farmacológico del paciente con enfermedad coronaria: de la teoría a la práctica

Jesús Álvarez-García y Alessandro Sionis*

Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

Palabras clave:

Cardiopatía isquémica
Angina estable
Tratamiento farmacológico

RESUMEN

Se revisa brevemente la evidencia científica que respalda el tratamiento farmacológico de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable, el grado con que los cardiólogos de nuestro medio siguen las directrices europeas y el grado de adherencia de los pacientes a nuestras recomendaciones. Por último, se discuten las implicaciones clínicas y económicas que supone el incumplimiento del tratamiento médico y se proponen algunas medidas dirigidas a corregir estas deficiencias.

Overview of Pharmacological Treatment for Patients with Coronary Heart Disease: From Theory to Practice

ABSTRACT

This article provides a brief review of the scientific evidence underpinning the pharmacological treatment of chronic stable coronary heart disease, of the extent to which cardiologists in the field follow European guidelines and of the degree of patients' adherence to physicians' recommendations. Finally, the article also discusses the clinical and economic implications of noncompliance with medical treatment and proposes some measures aimed at correcting these failings.

Keywords:

Coronary heart disease
Stable angina
Pharmacological treatment

INTRODUCCIÓN

El tratamiento actual del paciente con enfermedad coronaria tiene dos objetivos esenciales: aliviar los síntomas y mejorar el pronóstico. Idealmente, la terapia antianginosa debería guiarse por las características individuales de cada paciente, teniendo en consideración la gravedad de los síntomas, la extensión y el grado de la enfermedad coronaria, la presencia eventual de comorbilidades y, por supuesto, las preferencias del propio paciente. De hecho, el principal determinante del éxito o el fracaso de un fármaco no solo es su eficacia en el control de la angina, sino también la aparición de sus potenciales efectos secundarios y la adherencia del propio paciente al régimen terapéutico prescrito. En este artículo se revisa brevemente la evidencia científica que respalda el tratamiento farmacológico de los pacientes con enfermedad coronaria estable, el grado en que los cardiólogos de nuestro medio siguen las directrices europeas y el grado de adherencia de los pacientes a nuestras recomendaciones. Por último, se enumeran las implicaciones clínicas y económicas que supone el incumplimiento del tratamiento médico y se proponen algunas medidas dirigidas a corregir estas deficiencias.

TRATAMIENTO MÉDICO ÓPTIMO DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

La Sociedad Europea de Cardiología (ESC) publicó en el año 2013 la guía de práctica clínica de la enfermedad arterial coronaria estable¹. En ella se simplifica el manejo del tratamiento farmacológico en dos grandes objetivos (figura). Para el alivio de los síntomas, dibuja dos líneas de actuación. La primera de ellas está formada por los nitratos de acción corta y los bloqueadores beta o los antagonistas del calcio, con el fin de conseguir un control adecuado de la frecuencia cardiaca (sin concretar una cifra). El grado de recomendación y el nivel de evidencia (IB e IA respectivamente) residen curiosamente en las guías anteriores y el estudio CASIS², que comparó la eficacia de amlodipino, atenolol y su combinación frente a placebo en el control de la angina y la tolerancia al esfuerzo. Ese estudio, a nuestro juicio, merece algunas consideraciones. Aun tratándose de un estudio clásico con todas las salvedades que se le pueda otorgar, no deja de ser sorprendente que se conceda una recomendación IA basada en un solo estudio de tamaño muestral pequeño (n = 100) en el que, además, uno de los principios activos que se compara es un antagonista del calcio dihidropiridínico, cuyo efecto en la frecuencia cardiaca, en todo caso, sería taquicardizante.

La segunda línea de actuación considera la adición de hasta cinco familias de fármacos que se resumen, en sentido práctico, en cuatro grupos: nitratos de acción larga (IIa B), ivabradina (IIa B), ranolazina (IIa B) y trimetazidina (IIb B), ya que el nicorandil no está disponible

*Autor para correspondencia: Hospital Universitario de la Santa Creu i Sant Pau, Instituto de Investigación Biomédica Sant Pau (IIB Sant Pau), Sant Antoni M. Claret 167, 08025 Barcelona, España.

Correo electrónico: asionis@santpau.cat (A. Sionis).

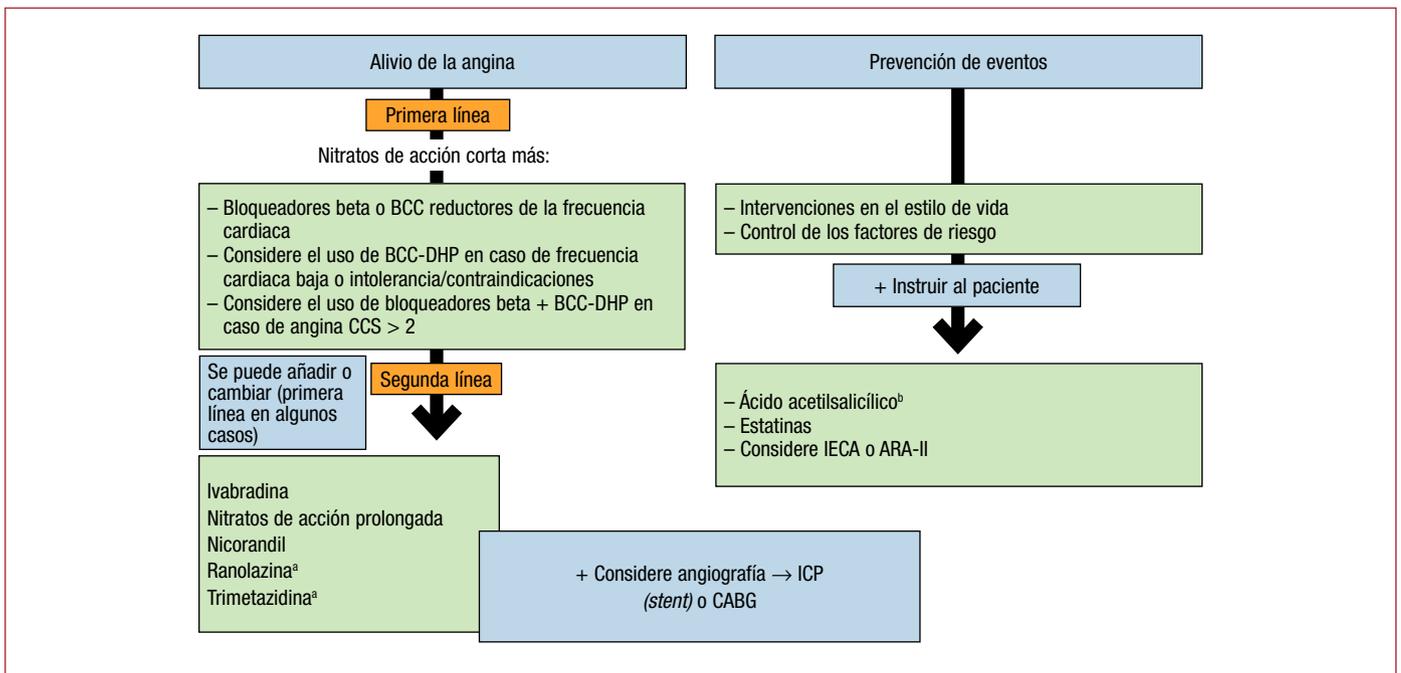


Figura. Manejo farmacológico de los pacientes con enfermedad coronaria estable según la guía de 2013 de la Sociedad Europea de Cardiología. Reproducido con permiso de Montalescot et al¹.

^aResultados en diabéticos.

^bSi hay intolerancia, considérese el clopidogrel.

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CCS: *Canadian Cardiovascular Society*; DHP: dihidropiridina; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

en España. La recomendación es que cualquiera de ellos puede ser útil en función de la tolerabilidad, la presión arterial y la frecuencia cardíaca del paciente. Es más, se propone que se podría considerarlos como alternativa inicial a los bloqueadores beta o los antagonistas del calcio, aunque no se explicita en qué circunstancias y se deja a juicio del médico tratante. Paradójicamente, las referencias que respaldan la indicación de estos fármacos son metodológicamente más firmes, en especial en los casos de la ivabradina^{3,4} y la ranolazina⁵⁻⁷, pero el nivel de evidencia concedido es menor que para los fármacos de primera línea. Resumidamente, se trata de cinco ensayos clínicos aleatorizados, controlados, enmascarados y con tamaño muestral preespecificado, que contrastan la eficacia de la ivabradina o la ranolazina frente a placebo en pacientes con angina estable correctamente tratados.

Para la mejora del pronóstico, los pilares del tratamiento médico son más inequívocos, y se asientan en la antiagregación simple con ácido acetilsalicílico (o clopidogrel en caso de intolerancia) por tiempo indefinido y en el tratamiento con estatinas para reducir el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por debajo de 70 mg/dl. La evidencia científica que respalda estas dos recomendaciones es amplísima y sólida, por lo que no merece más comentarios, en nuestra opinión. Por último, si el paciente es hipertenso, diabético o presenta una función sistólica del ventrículo izquierdo inferior al 40%, puede añadirse un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-II).

PRÁCTICA CLÍNICA REAL: SITUACIÓN ACTUAL Y LAGUNAS EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA ESTABLE

Adherencia a las guías: un camino con dos sentidos

Una vez comentadas las directrices de las guías de práctica clínica, cabe preguntarse: ¿somos consecuentes con las recomendaciones vigentes? Y una cuestión quizá más relevante: ¿nuestros pacientes les hacen caso? Para responder a la primera pregunta, se puede repasar

los resultados de la cohorte española ($n = 2.257$) del estudio CLARIFY⁸, un registro internacional y prospectivo en el que participaron 41 países de todo el mundo y cuyo objetivo principal es describir las características demográficas y clínicas y el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable. El paciente tipo del subgrupo de pacientes incluidos por los cardiólogos españoles era un varón (81%) de 65,3 años de media, ya jubilado (59,1%), con educación primaria o menos (52,5%), exfumador (58,9%), sedentario (ligera o ninguna actividad física a la semana, 68,1%), con sobrepeso (índice de masa corporal, 27,8) hipertenso (67,5%), dislipémico (77,5%) y diabético (33,5%). El 63,6% de los pacientes tenían antecedentes de infarto agudo de miocardio y se había realizado intervencionismo coronario percutáneo o cirugía de revascularización al 81%. Es decir, se trata de un paciente representativo de la población española con cardiopatía isquémica crónica estable, similar a los presentados en otros registros previos como el TRECE o el AVANCE^{9,10}. Pues bien, los tratamientos más comunes en la muestra española eran los hipolipemiantes (96%), seguidos del ácido acetilsalicílico (89%), los bloqueadores beta (74%), los IECA y los ARA-II (73%) y los antagonistas del calcio (30%). Respecto a los fármacos de segunda línea, los empleados más frecuentemente fueron los nitratos de larga duración (32%) y la ivabradina (20%). Así, y aun tratándose de un corte transversal donde no se puede discernir el grado real de adhesión a las guías y los factores asociados con ello, en términos generales se puede decir que la prescripción farmacológica entre los cardiólogos españoles se adecúa razonablemente a los estándares de calidad actuales. No obstante, aún hay margen de mejora en determinados colectivos de pacientes en cuyo tratamiento se debe incidir por su mayor riesgo. Uno de estos grupos lo forman los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. De hecho, un subanálisis del estudio ICP-Bypass puso de manifiesto que más del 75% de los pacientes diabéticos presentaban cifras de cLDL superiores al objetivo de 70 mg/dl y, en cambio, menos del 20% llevaba agregada ezetimiba a la estatina¹¹. Precisamente, los resultados del ensayo IMPROVE-IT han demostrado recientemente el beneficio pronóstico adicional que implica añadir un inhibidor de la absorción

intestinal de colesterol al tratamiento con simvastatina para los pacientes tras un síndrome coronario agudo¹².

Pero no solo deberíamos ser exigentes con nuestro grado de fidelidad a las recomendaciones actuales. De hecho, tan importante debe ser pautar el fármaco adecuado al paciente concreto como procurar que este cumpla con el tratamiento prescrito. Por desgracia, el incumplimiento terapéutico no es infrecuente si se atiende a los resultados de algunas investigaciones realizadas en países de nuestro entorno económico. Siguiendo el ejemplo de los hipolipemiantes, un estudio realizado en Canadá comprobó que solo el 36,1% de los pacientes con cardiopatía isquémica estable seguían tomando las estatinas después de 2 años de su prescripción, y solo un 25,4% de los pacientes las tomaban como prevención primaria¹³. Además, del total de los sujetos estudiados (más de 140.000), el 25% ya había abandonado la terapia después de solo 6 meses de su prescripción. Aunque se trata de un estudio poblacional que emplea datos administrativos y no pudo analizar las causas de abandono, estos resultados son más desalentadores si se piensa que la región donde se realizó, Ontario, cubre casi íntegramente el coste de los medicamentos y los farmacéuticos tienen la obligación de «educar» al paciente sobre el motivo de prescripción y la finalidad de cada medicamento. En esa misma línea están los resultados del proyecto Manhattan, realizado en 2004 en Estados Unidos. En ese estudio, solo el 44,5% de los pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular tomaban ácido acetilsalicílico, frente a la recomendación del 100% teórica, y el grado de cumplimiento general con el tratamiento farmacológico prescrito no superaba el 60%¹⁴.

Desde una perspectiva más global, los hallazgos del estudio PURE subrayan la importancia del nivel económico de los países en el grado de adherencia farmacológica de los pacientes¹⁵. El estudio PURE se realizó entre 2003 y 2009 y analizó a más de 150.000 pacientes adultos que tenían antecedentes de enfermedad coronaria o cerebrovascular con el objetivo de estudiar las diferencias en las medidas de prevención secundaria. Sus resultados evidenciaron que había una marcada desigualdad en el porcentaje de personas que recibían su tratamiento entre los países en desarrollo y los países ricos. Así, en los países con mayor producto interior bruto (PIB), el 11,2% de los pacientes no recibieron tratamiento, frente al 45,1% de los pacientes en países con PIB medio-alto, el 69,3% de los pacientes en países con ingresos medios-bajos y el 80,2% de los pacientes en países con PIB bajo. Globalmente, de todas las personas que debían recibir un tratamiento de prevención cardiovascular, únicamente el 50% tuvo acceso a estos fármacos. Los autores señalan que estos resultados pueden explicarse por un conjunto de factores, como la escasa disponibilidad de estos fármacos en los países más pobres, las dificultades en el transporte o el acceso limitado a la sanidad.

En España no se dispone de estudios específicos sobre el grado de cumplimiento farmacológico entre los pacientes españoles con cardiopatía isquémica, pero se puede asumir como una aproximación válida los resultados del ensayo clínico FOCUS, publicado en 2014, en el que España era uno de los cinco países participantes, junto con Italia, Brasil, Argentina y Paraguay¹⁶. Se trata de un estudio con dos fases. La primera tiene un diseño observacional en el que se analiza qué factores y en qué grado se relacionan con el grado de adherencia en 2.118 pacientes mayores de 40 años que habían sufrido un infarto agudo de miocardio en los últimos 2 años. El grado de adherencia de este grupo al ácido acetilsalicílico, los bloqueadores beta, las estatinas y los IECA, definido como una puntuación ≥ 20 en la escala de Morisky-Green, fue del 45,5%. Después del análisis multivariante de regresión logística, el riesgo de ser «no cumplidor» (puntuación < 20) fue mayor en los pacientes menores de 50 años, con depresión, con tratamientos complejos que incluyan alguna vía de administración diferente de la oral y con una baja cobertura sanitaria y menor soporte social. España aportó 761 pacientes al total y los resultados fueron similares entre los cinco países, a pesar de las diferencias entre sus sistemas sanitarios.

En resumen, se puede concluir, a tenor de lo explicado, que la adherencia es un problema con dos vertientes. Por una parte, se

puede entender como la falta de seguimiento o cumplimiento inadecuado de las guías por los profesionales sanitarios. Pero, por otra, también podría asumirse como incumplimiento de los pacientes con el tratamiento prescrito. Por lo tanto, será igual de importante incidir en ambos para poder encauzarlo.

Implicaciones clínicas y económicas

Las consecuencias deletéreas para los pacientes con cardiopatía isquémica de una prescripción insuficiente se han demostrado en distintos estudios observacionales. Así, tanto los resultados del estudio alemán MITRA¹⁷ como los de un registro francés¹⁸ evidenciaron un gradiente de mortalidad entre los pacientes supervivientes a un infarto agudo de miocardio durante los primeros 12 meses que depende de si los pacientes recibían 4, 3, 2, 1 o ninguna de las medicaciones con demostrado efecto pronóstico en este grupo: ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta, IECA o estatinas.

En esa misma línea están los resultados de un subanálisis del ensayo MI-FREEE, que mostró una relación directa entre el cumplimiento terapéutico de la tríada estatinas-bloqueadores beta-IECA y la supervivencia libre de eventos en los 6 meses siguientes a un infarto agudo de miocardio¹⁹. Desde una perspectiva más general, un reciente metanálisis auspiciado por la ESC ha cuantificado las reducciones de riesgo de enfermedad cardiovascular total (definida como enfermedad coronaria mortal y no mortal, ictus o muerte súbita cardiaca) y mortalidad por cualquier causa en relación con el cumplimiento terapéutico²⁰. Se analizó a casi 2 millones de individuos (el 85% de Europa y Norteamérica, el 52% con antecedentes de enfermedad cardiovascular, el 55% varones, 63 años de media) de más de 44 estudios prospectivos, con más de 130.000 eventos cardiovasculares y aproximadamente 95.000 muertes. Pues bien, el 60% de los participantes mostraron buena adherencia en general (convenida en un índice de posesión de la medicación $> 80\%$): para cada uno de ellos, el 70% con ácido acetilsalicílico, el 69% con antidiabéticos, el 59% con antihipertensivos y el 54% con estatinas. Concretamente, el seguimiento en la toma de estatinas se acompañó de una reducción del 15% en el riesgo de sufrir un evento cardiovascular y del 45% en la mortalidad respecto a no tomarlas. En el caso de los antihipertensivos, la reducción de riesgo fue del 19 y el 29% respectivamente. Estos resultados concuerdan entre los distintos subgrupos de pacientes analizados. Los autores concluyen que se podría evitar hasta el 9,1% de todas las enfermedades cardiovasculares en Europa mejorando el cumplimiento con los tratamientos farmacológicos estudiados.

Además de las implicaciones clínicas que conlleva la falta de adherencia al tratamiento, las consecuencias económicas son igualmente devastadoras para el sistema sanitario. Por ejemplo, solo en Estados Unidos se estima el coste de esta falta de cumplimiento de la medicación en unos 300.000 millones de dólares anuales. En contra de muchas de las medidas tomadas por los últimos gobiernos, un análisis minucioso del problema confirma que mejorar la adherencia a la medicación es económicamente rentable pese al incremento en el gasto farmacéutico²¹. Definitivamente, el abandono de la medicación conduce a una mayor tasa de recurrencias que, a su vez, incrementan el coste en forma de hospitalizaciones evitables y conlleva, por ende, un aumento de la mortalidad. La falta de adherencia al tratamiento farmacológico es, por lo tanto, una causa importante y corregible de ineficiencia en nuestro sistema de salud.

Posibles soluciones y direcciones futuras

La tabla agrupa en cinco ámbitos las principales causas de la falta de adherencia al tratamiento farmacológico según la Organización Mundial de la Salud²². Además, se podría añadir una sexta categoría, la de los factores asociados con el profesional, en la que podría figurar la falta de formación continuada del médico o la inercia terapéutica. Por lo tanto, se deberá incidir en cada uno de dichos factores para

Tabla
Lugares y posibles causas de la falta de adherencia al tratamiento médico

Ámbito	Causas
Sistema sanitario	Baja calidad de la relación entre el paciente y el proveedor Falta de comunicación Falta de continuidad en los cuidados
Enfermedad	Asintomática Enfermedades mentales
Paciente	Impedimentos físicos Alteraciones cognitivas Problemas psicológicos o comportamiento Jóvenes Raza
Tratamiento	Complejidad de los tratamientos Efectos adversos
Razones socioeconómicas	Analfabetismo; bajo nivel cultural Coste alto de las medicaciones Falta de apoyo social
Profesional	Formación continuada deficiente Inercia terapéutica

Modificado con permiso de Ho et al²².

mejorar el grado de cumplimiento de los pacientes y el grado de seguimiento de los cardiólogos a una práctica acorde con la medicina basada en la evidencia.

Empezando por el último ámbito de actuación, el de la adecuación de la prescripción, internet y las nuevas tecnologías nos ofrecen hoy infinidad de oportunidades para ejercer una medicina acorde con las necesidades de nuestros pacientes. Disponemos de aplicaciones para *smartphones* y *tablets* desarrolladas por las principales sociedades científicas, donde es muy sencillo consultar los algoritmos diagnósticos-coterpéuticos de una enfermedad concreta o el texto completo de las guías de práctica clínica. Además, las principales revistas biomédicas ofrecen servicios gratuitos de envío de los resúmenes de cada número publicado al correo electrónico, así como portales específicos donde se sintetizan y se comentan los principales hallazgos de las investigaciones más relevantes, como los blogs de la propia Sociedad Española de Cardiología²³. Es decir, vivimos en una sociedad de la información donde la falta de acceso a las novedades científicas no puede ser una excusa personal. En cambio, en el ámbito institucional, desde nuestro punto de vista, sí existen áreas de mejora, como precisamente facilitar a los facultativos el acceso a la información, ya sea en sentido práctico con suscripciones públicas a sistemas como UpToDate® o, probablemente más difícil en los tiempos que vivimos, reservando de manera efectiva parte de la jornada laboral de los profesionales sanitarios a las actividades de formación continuada. Desde el punto de vista operativo, otra medida de comprobada eficacia para la mejora de la práctica clínica es incorporar a los *software* de gestión clínica listas de comprobación que obliguen a los médicos a repasar los tratamientos prescritos en función de una enfermedad concreta²⁴.

Otra laguna en el tratamiento de la enfermedad coronaria estable, que afecta a varios de los escenarios señalados por la Organización Mundial de la Salud, es la educación sanitaria de los pacientes en relación con el cumplimiento terapéutico. Con consultas saturadas y estancias medias cada vez más cortas, resulta extremadamente complicado concienciar al paciente sobre los cambios en el estilo de vida y el inicio de tratamientos farmacológicos que comprenden más de 4 pastillas en la mayoría de las ocasiones. Una estrategia para mejorar entre los pacientes el conocimiento de la enfermedad y sus causas y cómo prevenir las recurrencias, y dirigirnos a un enfoque en la línea del autocuidado y el empoderamiento, es el fomento de la rehabilitación cardíaca, tan marginal en nuestro país. Por eso, proyectos estratégicos como MIMOCARDIO²⁵, impulsado por la Sociedad Española de

Cardiología, son una oportunidad excelente para mejorar la adherencia a las guías tanto de los profesionales sanitarios como de los pacientes.

Por último, en los últimos años se ha visto cómo la relación entre la industria farmacéutica y las administraciones sanitarias podría ser positiva para el paciente con el ejemplo de los llamados policomprimidos (*polypill*). Existen varios ensayos que han demostrado una mejora significativa en el grado de adherencia de los pacientes, ya sea personas con riesgo cardiovascular²⁶ o con antecedentes de enfermedad coronaria²⁷. Probablemente, la implementación definitiva de esta nueva terapia concentrada pase por la futura demostración de la mejora pronóstica de los pacientes cumplidores.

CONCLUSIONES

El tratamiento actual del paciente con enfermedad coronaria tiene dos objetivos esenciales: aliviar los síntomas y mejorar el pronóstico. Las guías de práctica clínica ofrecen un algoritmo sencillo y claro. A pesar de ello, bien por la falta de seguimiento de los profesionales sanitarios, bien por la falta de adherencia de los pacientes al tratamiento farmacológico, hay margen para una mejora que debe ser prioritaria para los sistemas de salud. La implementación de las nuevas tecnologías, la apuesta por la rehabilitación cardíaca o el desarrollo de los policomprimidos son soluciones complementarias para optimizar el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria estable.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
- Davies RF, Habibi H, Klinke WP, Dessain P, Nadeau C, Phaneuf DC, et al. Effect of amlodipine, atenolol and their combination on myocardial ischemia during treadmill exercise and ambulatory monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:619-25.
- Tardif J-C, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J*. 2005;26:2529-36.
- Tardif J-C, Ponikowski P, Kahan T. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J*. 2009;30:540-8.
- Kosiborod M, Arnold SV, Spertus JA, McGuire DK, Li Y, Yue P, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2038-45.
- Morrow DA. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA*. 2007;297:1775.
- Timmis AD. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA_{1c} in patients with chronic angina and diabetes. *Eur Heart J*. 2005;27:42-8.
- Zamorano JL, García-Moll X, Ferrari R, Greenlaw N. Características demográficas y clínicas de los pacientes con enfermedad coronaria estable: resultados del registro CLARIFY en España. *Rev Esp Cardiol*. 2014;67:538-44.
- Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de la cardiopatía isquémica: Registro TRECE. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:807-11.
- Borrás X, García-Moll X, Gómez-Doblas JJ, Zapata A, Artigas R. Estudio de la angina estable en España y su impacto en la calidad de vida del paciente. Registro AVANCE. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:734-41.
- Mazón-Ramos P, Cordero A, González-Juanatey JR, Bertomeu Martínez V, Delgado E, Vitale G, et al. Control de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos revascularizados: un subanálisis del estudio ICP-Bypass. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:115-20.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:462-7.
- Muntner P, Mann D, Wildman RP, Shimbo D, Fuster V, Woodward M. Projected impact of polypill use among US adults: Medication use, cardiovascular risk reduction, and side effects. *Am Heart J*. 2011;161:719-25.

15. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet*. 2011;378:1231-43.
16. Castellano JM, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:613-21.
17. Schuster S, Koch A, Burczyk U, Schiele R, Wagner S, Zahn R, et al. [Early treatment of acute myocardial infarct: implementation of therapy guidelines in routine clinical practice, MITRA pilot phase]. *Z Kardiol*. 1997;86:273-83.
18. Danchin N, Cambou J-P, Hanania G, Kadri Z, Genès N, Lablanche J-M, et al. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J*. 2005;150:1147-53.
19. Choudhry NK, Glynn RJ, Avorn J, Lee JL, Brennan TA, Reisman L, et al. Untangling the relationship between medication adherence and post-myocardial infarction outcomes: medication adherence and clinical outcomes. *Am Heart J*. 2014;167: 51-8.e5.
20. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*. 2013;34:2940-8.
21. Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood)*. 2011;30:91-9.
22. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-35.
23. Sociedad Española de Cardiología. Disponible en: <http://www.secardiologia.es/multimedia/blog>
24. Cheng K, Ingram N, Keenan J, Choudhury RP. Evidence of poor adherence to secondary prevention after acute coronary syndromes: possible remedies through the application of new technologies. *Open Hear*. 2015;2:e000166.
25. Programa MIMOCARDIO. Proyecto de Pacientes de la Fundación Española del Corazón/Sociedad Española de Cardiología (FEC-SEC). Disponible en: <http://mimocardio.org/>
26. Rodgers A, Patel A, Berwanger O, Bots M, Grimm R, Grobbee DE, et al. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ('polypill') in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One*. 2011;6:e19857.
27. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.