

## ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN ORIGINAL

# Efectividad de la polipíldora CNIC en prevención cardiovascular secundaria en el subgrupo de pacientes del estudio NEPTUNO con dosis de atorvastatina de 20 mg

## Effectiveness of the CNIC polypill in secondary cardiovascular prevention in the subgroup of patients of the NEPTUNO study using atorvastatin doses of 20 mg

José R. González-Juanatey<sup>1,2,3\*</sup>, Alberto Cordero<sup>2,4</sup>, Luis Masana<sup>5,6,7</sup> y Regina Dalmau<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (La Coruña); <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV); <sup>3</sup>Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela (La Coruña); <sup>4</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de San Juan, Alicante; <sup>5</sup>Unidad de Medicina Vascular y Metabolismo, Hospital Universitario Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili, Reus (Tarragona); <sup>6</sup>Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili, Reus (Tarragona); <sup>7</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM); <sup>8</sup>Departamento de Cardiología, Hospital Universitario la Paz, Madrid; <sup>9</sup>Instituto de Investigación Hospital Universitario la Paz, Madrid. España

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la incidencia y el riesgo de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) recurrentes, el nivel de control de factores de riesgo, la persistencia al tratamiento y el coste de la versión de la polipíldora CNIC que contiene 100 mg de ácido acetilsalicílico (AAS), 20 mg de atorvastatina (A20) y 2.5/5.0 ó 10 mg de ramipril en pacientes en prevención cardiovascular secundaria. **Método:** Subanálisis del estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico NEPTUNO en pacientes tratados durante 2 años con la polipíldora CNIC A20, los mismos monocomponentes por separado, medicamentos equipotentes u otras terapias. **Resultados:** Se incluyeron 922 pacientes en cada grupo. El riesgo de sufrir un MACE recurrente en el grupo de polipíldora CNIC A20 fue menor que en todas las demás cohortes (21%, 23% y 26% de aumento del riesgo en las cohortes de monocomponentes, equipotentes u otras terapias, respectivamente;  $p < 0.05$ ). La magnitud del cambio en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y la presión arterial, así como el incremento en la proporción de pacientes que alcanzaron los objetivos establecidos, fueron mayores en los pacientes tratados con la polipíldora CNIC A20 que en cualquiera de las otras cohortes ( $p < 0.001$ ). La persistencia al tratamiento fue mayor en los pacientes tratados con la polipíldora CNIC A20 ( $p < 0.001$ ) y esta estrategia resultó ser menos costosa que cualquier otra opción terapéutica. **Conclusiones:** En pacientes en prevención cardiovascular secundaria, la polipíldora CNIC A20 (AAS 100 mg; atorvastatina 20 mg; ramipril 2.5/5.0 ó 10 mg) constituye una opción terapéutica válida con beneficios y resultados similares a la versión de la polipíldora con 40 mg de atorvastatina.

**Palabras clave:** Prevención secundaria. Eventos cardiovasculares. Eventos adversos cardiovasculares mayores. Recursos sanitarios. Costes sanitarios. Factor de riesgo cardiovascular. Polipíldora CNIC.

### Abstract

**Objective:** To analyse the incidence and risk of recurrent major adverse cardiovascular events (MACE), level of risk factor control, treatment persistence and cost of the CNIC polypill version containing acetylsalicylic acid (ASA) 100 mg, atorvastatin

#### \*Correspondencia:

José R. González-Juanatey

E-mail: Jose.Ramon.Gonzalez.Juanatey@sergas.es

1405-9940 / © 2024 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02-11-2023

Fecha de aceptación: 07-05-2024

DOI: 10.24875/ACM.23000230

Disponible en internet: 31-05-2024

Arch Cardiol Mex. 2024;94(4):429-443

[www.archivoscardiologia.com](http://www.archivoscardiologia.com)

20 mg (A20), and ramipril 2.5, 5.0 or 10 mg in secondary cardiovascular prevention patients. **Method:** Subanalysis of the observational, retrospective, multicentre, NEPTUNO study in patients treated for two years with the CNIC polypill A20, the same monocomponents as single drugs, equipotent drugs, and other therapies. **Results:** 922 patients were included in each group. The risk of recurrent MACE was lower among CNIC A20 polypill users than all others (21%, 23% and 26% increased risk among the monocomponents, equipotent or other therapy cohorts, respectively;  $p < 0.05$ ). The magnitude of the mean change in low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure, as well as the increase in the proportion of patients achieving target goals, was also greater among patients treated with the CNIC A20 polypill than in any of the other cohorts (all  $p < 0.001$ ). Treatment persistence was significantly higher in patients treated with the CNIC A20 polypill ( $p < 0.001$ ) and was a less costly strategy than any other therapeutic option. **Conclusions:** In patients in secondary cardiovascular prevention, the CNIC A20 polypill (ASA 100 mg, atorvastatin 20 mg, and ramipril 2.5, 5.0 or 10 mg) constitutes a valid therapeutic option with similar benefits and outcomes to the version of the polypill with atorvastatin 40 mg.

**Keywords:** Secondary prevention. Cardiovascular events. Major adverse cardiovascular events. Health resources. Health care costs. Cardiovascular risk factor. CNIC polypill.

## Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades cardiovasculares (ECV) ateroescleróticas constituyen la primera causa de muerte en todo el mundo<sup>1</sup>. En América Latina también representan la principal causa de muerte, carga de enfermedad y discapacidad<sup>2,3</sup>. Por otro lado, en los países de Europa Central y de Europa del Este es donde se registra la mayor tasa de mortalidad por ECV del mundo<sup>4</sup>.

Las guías clínicas actuales coinciden en que el tratamiento para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares adversos debe incluir cambios en la dieta y en el estilo de vida, así como terapia farmacológica que incluya fármacos hipolipemiantes, agentes antihipertensivos y antiagregantes plaquetarios, junto con otros fármacos para tratar la comorbilidad<sup>5,6</sup>. A pesar de ello, varios estudios epidemiológicos han demostrado que el uso de medicaciones de eficacia probada para la prevención cardiovascular secundaria es globalmente bajo<sup>7,8</sup>. En Europa, el estudio EUROASPIRE V mostró que el 75-81% de los pacientes con enfermedad coronaria tomaban antihipertensivos, el 93% antiagregantes plaquetarios y el 80% estatinas<sup>7</sup>, y el uso de estos fármacos en los países de Europa Central y del Este fue inferior que en los países de Europa Occidental<sup>9</sup>. En América Latina, el análisis del estudio PURE mostró que el 55.3% de los pacientes con cardiopatía isquémica o con antecedentes de ictus se trataban con antihipertensivos, solo el 28% con antiagregantes plaquetarios y únicamente el 15.4% con estatinas<sup>10</sup>. Además, cabe destacar que solo una minoría de pacientes recibieron las tres o cuatro terapias probadas (ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA] y estatinas; 4.1% y 3.3%, respectivamente), y que un 31%

de los pacientes con cardiopatía isquémica y un 49.1% de los pacientes con ictus no recibían ninguna medicación<sup>10</sup>.

El principal factor de riesgo de las ECV es la dislipidemia, cuya prevalencia en Europa del Este es la más alta de Europa, mientras que en América Latina varía entre el 22% en Brasil y el 43.6% en México, siendo en cualquier caso más alta que en otras regiones del mundo<sup>2,11</sup>. Tanto las guías europeas (European Society of Cardiology [ESC]) como las estadounidenses (American College of Cardiology/American Heart Association [ACC/AHA]) y las de América Latina indican que una estatina de alta intensidad prescrita hasta la dosis máxima tolerada es el tratamiento hipolipemiente de elección para pacientes con ECV establecida<sup>5,12-14</sup>. Según las guías del National Institute for Health and Care Excellence, los regímenes de estatinas de alta intensidad (atorvastatina 20-80 mg, simvastatina 80 mg o rosuvastatina 10-40 mg diarios) se definen como aquellos que logran una reducción del 40% en el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) con respecto a los valores iniciales<sup>15</sup>. Sin embargo, las guías no proporcionan recomendaciones específicas sobre la dosis exacta de estatinas de alta intensidad que deben utilizarse en los pacientes con ECV<sup>5,12</sup>. A esto hay que añadir la gran variabilidad interindividual en la reducción del C-LDL incluso a pesar de usar la misma dosis<sup>16</sup>, con disminuciones que pueden variar entre el 5% y el 70% debido a diferencias en el grado de adherencia o a variantes genéticas que alteran la exposición y la respuesta al fármaco<sup>17,18</sup>.

En la actualidad se encuentran disponibles diferentes versiones de polipíldoras cardiovasculares que contienen en una única cápsula una o más clases de fármacos que han demostrado su eficacia en la prevención de la ECV. Por lo general, estas polipíldoras están

compuestas por uno o más hipotensores y un hipolipemiante (estatina), y en algunos casos un antiagregante plaquetario como el ácido acetilsalicílico (AAS)<sup>19</sup>. La polipíldora CNIC (Trinomia®, Sincronium® o Iltria®) está compuesta por AAS (100 mg), atorvastatina (20 o 40 mg) y ramipril (2.5, 5.0 o 10 mg)<sup>20-22</sup>, y está indicada en pacientes que ya están controlados con los tres componentes por separado a dosis terapéuticas equivalentes<sup>20-22</sup>.

El estudio en la vida real NEPTUNO y el ensayo clínico SECURE han demostrado la efectividad de la estrategia de tratamiento en pacientes en prevención secundaria con la polipíldora CNIC<sup>23,24</sup>. El ensayo clínico controlado prospectivo SECURE reportó que, en pacientes europeos que habían sufrido un infarto agudo de miocardio, el tratamiento con la polipíldora CNIC durante 6 meses redujo en un 24% el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) en comparación con el tratamiento habitual<sup>24</sup>. Los resultados de este estudio han llevado a la recomendación de la polipíldora conteniendo AAS, atorvastatina y ramipril en las guías de la ESC para tratamiento del síndrome coronario agudo<sup>25</sup> y en las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH)<sup>26</sup>, así como su inclusión en la lista de medicamentos esenciales de la OMS<sup>27</sup>. Por otro lado, el estudio retrospectivo y observacional NEPTUNO evaluó la efectividad de la polipíldora CNIC en la incidencia de MACE recurrentes y en el control de factores de riesgo en pacientes españoles con ECV establecida<sup>23</sup>. Los resultados mostraron que el riesgo de sufrir un MACE recurrente en aquellos tratados durante 2 años con la polipíldora CNIC fue significativamente menor que el observado en los tratados con los monocomponentes por separado, con medicamentos equipotentes o con el tratamiento habitual<sup>23</sup>. Por otro lado, otros estudios clínicos que se han llevado a cabo con la polipíldora CNIC en la práctica clínica habitual en pacientes con alto riesgo cardiovascular o con ECV establecida han demostrado que reduce y controla eficazmente la presión arterial, mejora el perfil lipídico general, incluidos los marcadores de dislipidemia aterogénica, y disminuye el riesgo estimado de ECV<sup>28-31</sup>. Además, se ha demostrado que mejora la adherencia al tratamiento y la satisfacción de los pacientes, y es una estrategia coste-efectiva en comparación con otras opciones terapéuticas<sup>32-37</sup>.

El estudio NEPTUNO utilizó datos de pacientes tratados entre 2015 y 2018 extraídos de una base de datos administrativa española<sup>23,38</sup>. Por este motivo, los pacientes podían haber sido tratados con la primera versión de la polipíldora CNIC, que contiene 20 mg de

atorvastatina y fue autorizada en 2014 en 11 países europeos, o bien con la segunda versión, que se comercializó en Europa en 2016 y contiene 40 mg de atorvastatina. Sin embargo, en los países latinoamericanos, el producto inicialmente comercializado contenía 40 mg de simvastatina (equivalente a 20 mg de atorvastatina), pero desde el año 2020 ha sido reemplazado por la versión que contiene 20 mg de atorvastatina.

Dado que el estudio NEPTUNO incluyó pacientes tratados con diferentes dosis de atorvastatina en la polipíldora CNIC (el 57.1% con 20 mg y el 42.9% con 40 mg de atorvastatina), nuestro objetivo fue analizar la incidencia y el riesgo de MACE recurrentes, el nivel de control de los factores de riesgo, la persistencia al tratamiento y la relación coste-efectividad de la polipíldora CNIC en el subgrupo de pacientes del estudio NEPTUNO que fueron tratados con la polipíldora CNIC que contiene 20 mg de atorvastatina.

## Método

### Diseño

A partir del estudio primario retrospectivo, observacional y multicéntrico NEPTUNO, del cual se puede consultar la metodología detallada en un artículo previamente publicado<sup>23</sup>, se realizó un subanálisis. Brevemente, el estudio primario utilizó datos de historias clínicas anonimizadas provenientes de la base de datos administrativos BIG-PAC<sup>38,39</sup>. Se extrajeron los datos correspondientes a pacientes con ECV establecida en prevención secundaria de eventos cardiovasculares de siete áreas de salud en España, que incluían atención primaria y hospitalaria, durante el periodo comprendido entre 2015 y 2018. Los eventos previos considerados en el estudio fueron cardiopatía isquémica (definida como infarto agudo/antiguo de miocardio o angina estable/inestable), enfermedad vascular cerebral (ictus o accidentes isquémicos transitorios) y enfermedad arterial periférica (definida como claudicación intermitente, isquemia o amputación). El estudio original fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Consorci Sanitari de Terrassa, y dado que el subanálisis propuesto no modificaba el objetivo del estudio, no fue necesario presentar nuevamente el proyecto como enmienda al Comité Ético.

### Población de estudio y cohortes

Para este subanálisis del estudio original NEPTUNO<sup>23</sup>, la cohorte de casos consistió en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento con la polipíldora CNIC

a los que se había prescrito la versión con 20 mg de atorvastatina (polipíldora CNIC A20). Como grupos de control se consideraron tres cohortes en función de la terapia farmacológica recibida:

- Monocomponentes: pacientes tratados con los mismos componentes pero tomados como medicamentos independientes (es decir, 100 mg de AAS, 20 mg de atorvastatina y 2.5, 5.0 o 10 mg de ramipril).
- Medicación equipotente: pacientes tratados con 100 mg de AAS, otra estatina (40 mg de simvastatina o 5 mg de rosuvastatina) y otro IECA (enalapril 10, 20 o 40 mg) o un antagonista de los receptores de la angiotensina II (ARA-II; valsartán 40-160 mg).
- Otras terapias: pacientes tratados con combinaciones de fármacos diferentes de las descritas en las cohortes anteriores o que no recibían las tres clases de fármacos de forma concomitante.

### Variables de interés y respuesta clínica

La variable principal fue la incidencia acumulada de MACE recurrentes durante los 2 años de seguimiento en todas las cohortes. Como variables secundarias se evaluaron el tiempo transcurrido hasta el primer evento cardiovascular recurrente o la muerte de causa cardiovascular, el control del perfil lipídico (incluyendo colesterol total, C-LDL, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad [C-HDL] y triglicéridos) y de la presión arterial, y la persistencia terapéutica. La persistencia se definió como el periodo de tiempo, en días, en el que no se produjo abandono del tratamiento inicial ni cambio a otra medicación, al menos durante 30 días después de la prescripción inicial (sin considerar como abandono los cambios en la dosis).

La carga económica del tratamiento se evaluó mediante el cálculo de la utilización de recursos sanitarios y los costes directos e indirectos durante el periodo de seguimiento. Para el análisis económico se realizó un análisis determinista de coste-efectividad desde una perspectiva social con un horizonte temporal de 2 años. Los costes sanitarios directos se calcularon como el producto de la utilización de recursos sanitarios (incluida la atención hospitalaria y ambulatoria) durante el periodo de seguimiento multiplicado por el coste unitario correspondiente (Tabla 1 suplementaria)<sup>40</sup>. Además, los costes de medicación se calcularon como costes de los fármacos prescritos según el precio de venta en la farmacia comunitaria por envase en la fecha de prescripción en la base de datos de fármacos BOT PLUS<sup>41</sup>. Los costes no sanitarios (indirectos) se estimaron a partir del número de días

de baja por incapacidad temporal o permanente y se calcularon multiplicando el número de días de baja por la pérdida media diaria de productividad de una persona trabajadora en España en el año natural correspondiente<sup>42</sup>. Todos los costes se expresaron en euros al tipo de cambio de 2020.

### Análisis estadístico

Se realizó una técnica de pareamiento por puntaje de propensión (PSM, *propensity score matching*) para emparejar las cuatro cohortes en una proporción de 1:1, considerando 23 parámetros basales como covariables. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y se obtuvieron la media, desviación estándar (DE) o la mediana y los percentiles para las variables cuantitativas. La incidencia de MACE se evaluó mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos se realizó mediante un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, estimando el cociente de riesgo (HR, *hazard ratio*) y el intervalo de confianza del 95% (IC95%). La persistencia en el tratamiento se analizó mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier (*log-rank test*). Para comparar variables cuantitativas y cualitativas entre grupos se utilizaron ANOVA y ji al cuadrado, respectivamente. Las pruebas t de Student y de McNemar se emplearon para muestras emparejadas o medidas repetidas. Se realizó un análisis de covarianza para corregir los costes (ANCOVA, modelo lineal generalizado) considerando la edad, el sexo y las puntuaciones de comorbilidad del índice de Charlson como covariables, mediante la estimación de la media marginal con ajuste de Bonferroni. La relación coste-efectividad incremental (RCEI) por MACE recurrente evitado se estimó como  $(C_1 - C_0)/(E_1 - E_0)$ , siendo  $C_1$  el coste total en el grupo CNIC A20,  $C_0$  el coste en las cohortes de control (monocomponentes, equipotentes u otras terapias),  $E_1$  la efectividad (estimada como el porcentaje de pacientes sin eventos cardiovasculares) en el grupo CNIC A20 y  $E_0$  la efectividad en las cohortes de control (monocomponentes, equipotentes u otras terapias). Se estableció un nivel de significación estadística de 0.05 en todas las pruebas estadísticas. El análisis de los datos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS v27.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

### Resultados

Del estudio principal NEPTUNO, que contó con 13,239 sujetos con ECV establecida, se incluyeron



5055 participantes en este subestudio. De ellos, 922 habían recibido tratamiento con la versión de la polipíldora CNIC que contenía 20 mg de atorvastatina (cohorte polipíldora CNIC A20) (Fig. 1 suplementaria). Esta cohorte se utilizó para la técnica PSM, resultando en 922 pacientes en cada una de las cohortes (polipíldora CNIC A20, monocomponentes, equipotentes y otras terapias).

La edad media de la muestra completa fue de 63.3 años (DE: 11.4) y predominó el sexo masculino (60.8%). Las cuatro cohortes estaban bien equilibradas en cuanto a la mayoría de las características demográficas, comorbilidad y factores de riesgo cardiovascular basales (Tabla 1). Cerca de la mitad de los pacientes en todas las cohortes estaban tomando más de cinco medicamentos al inicio del estudio (Tabla 1). La proporción de pacientes en tratamiento antitrombótico e hipolipidemiante fue significativamente menor en la cohorte de otras terapias (92.2% y 91.4%, respectivamente), en comparación con el 100% en las otras cohortes.

### ***Incidencia acumulada y riesgo de MACE recurrente***

Durante el seguimiento de 2 años, el 24.1% de todos los pacientes sufrieron un MACE recurrente, siendo la cardiopatía isquémica el evento cardiovascular posterior más frecuente en todas las cohortes (11.0%), seguido de la enfermedad arterial periférica (8.3%) y la enfermedad vascular cerebral isquémica (6.6%) (Fig. 2 suplementaria). La incidencia acumulada de MACE recurrentes fue significativamente menor ( $p < 0.004$ ) en los pacientes tratados con la polipíldora CNIC A20 que en todas las demás cohortes: 19.7%, (IC95%: 17.1-22.3) frente a 24.5% (IC95%: 21.7-27.3) en los tratados con monocomponentes, 26.2% (IC95%: 23.4-29.0) en los tratados con fármacos equipotentes y 25.8% (IC95%: 23.0-28.6) en los tratados con otras terapias (Fig. 1 A). En comparación con los pacientes de la cohorte de polipíldora CNIC A20, todos los demás grupos de tratamiento presentaron un mayor riesgo de MACE recurrentes: aumento del riesgo del 21%, el 23% y el 26% en las cohortes de monocomponentes, equipotentes y otras terapias, respectivamente ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1 B). Además, la mediana del tiempo transcurrido hasta el MACE recurrente fue significativamente mayor en los pacientes de la cohorte polipíldora CNIC A20: 236.5 días frente a 140-193 días en las cohortes de control ( $p = 0.001$ ) (Tabla 2).

En total se produjeron 310 fallecimientos (8.4%) por causas cardiovasculares, pero ni la incidencia ni el tiempo transcurrido hasta la muerte de causa cardiovascular mostraron diferencias estadísticamente

significativas entre las cohortes ( $p = 0.985$ ) (Tabla 2 y Fig. 2 suplementaria).

### ***Evolución y control de los factores de riesgo***

Al cabo de 2 años se observó una mejora en el perfil lipídico en todos los parámetros estudiados y todos los tipos de tratamiento ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2 A-D). Sin embargo, la magnitud del cambio fue significativamente mayor en los usuarios de la polipíldora CNIC A20 y fue superior a la de cada una de las tres cohortes de control para todos los parámetros evaluados (todas  $p < 0.001$ ) (Fig. 2 A-D).

En cuanto a la proporción de pacientes que alcanzaron el objetivo de C-LDL  $< 70$  mg/dl (recomendado por las guías entre los años 2015 y 2018)<sup>43</sup> y el menos estricto de  $< 100$  mg/dl al final del estudio, se encontró que fue significativamente mayor en la cohorte de polipíldora CNIC A20 en comparación con otras modalidades de tratamiento: 15.5% frente a 11.2-12.6% ( $p = 0.043$ ) y 48.7% frente a 34.9-39.7% ( $p < 0.001$ ), respectivamente (Fig. 3 suplementaria). En el caso de los triglicéridos se observó un patrón similar, con más pacientes en el grupo de polipíldora CNIC A20 logrando el objetivo  $< 150$  mg/dl o  $< 200$  mg/dl al final del estudio: 45.3% frente a 38.9-40.7% ( $p = 0.027$ ) y 70.3% frente a 63.1-65.8% ( $p = 0.009$ ), respectivamente (Fig. 4 suplementaria). Además, el incremento en la proporción de pacientes controlados respecto al inicio también fue superior en los usuarios de la polipíldora CNIC A20 para todos los objetivos ( $p < 0.001$ ).

En relación con la presión arterial, se observó una disminución significativa tanto de la sistólica como de la diastólica en todas las cohortes ( $p < 0.001$ ), aunque las mayores reducciones se observaron en los pacientes de la cohorte de polipíldora CNIC A20: 29.4% frente a 18.7-25.4% ( $p < 0.001$ ) (Fig. 2 E-F). Por último, la proporción de pacientes que alcanzaron unas cifras de presión arterial  $< 130/80$  mm Hg fue mayor en la cohorte de polipíldora CNIC A20: 61.2% frente a 50.5-56.9% ( $p < 0.001$ ); la magnitud del cambio también fue mayor con la polipíldora CNIC A20 en comparación con cada uno de los grupos de control (todas  $p < 0.001$ ) (Fig. 5 suplementaria).

### ***Persistencia del tratamiento y evolución del tratamiento cardiovascular basal***

La persistencia del tratamiento al cabo de 2 años fue significativamente mayor con la polipíldora CNIC A20

**Tabla 1.** Características basales de las cohortes estudiadas tras la técnica de *propensity score matching* (PSM)

Característica	Polipíldora CNiC A20 (n = 922)	Monocomponentes (n = 922)	Equipotentes (n = 922)	Otras terapias (n = 922)	p	CE
Edad, años, media (DE)	63.3 (11.4)	62.9 (12.2)	63.4 (13.1)	62.4 (13.8)	0.281	0.005
Sexo, hombre (%)	60.8	59.9	60.5	60.7	0.974	0.008
Comorbilidad, n (%)						
Hipercolesterolemia	520 (56.4)	509 (55.2)	507 (55.0)	510 (55.3)	0.552	0.009
Hipertensión arterial	593 (64.3)	594 (64.4)	595 (64.5)	592 (64.2)	0.975	0.003
Diabetes <i>mellitus</i>	229 (24.8)	233 (25.3)	238 (25.8)	230 (24.9)	0.963	0.009
Obesidad	152 (16.5)	149 (16.2)	147 (15.9)	154 (16.7)	0.936	0.008
Insuficiencia renal	101 (11.0)	96 (10.4)	98 (10.6)	101 (11.0)	0.962	0.007
Insuficiencia cardíaca	89 (9.7)	88 (9.5)	86 (9.3)	88 (9.5)	0.996	0.004
Tromboembolia	20 (2.2)	20 (2.2)	20 (2.2)	20 (2.2)	0.999	0.001
Factores de riesgo cardiovascular						
IMC, kg/m <sup>2</sup> , media (DE)	28.5 (4.4)	28.8 (4.4)	28.8 (4.3)	28.7 (4.4)	0.537	
HbA1c, % (DE)	8.1 (1.5)	8.1 (1.5)	8.3 (1.6)	8.3 (1.5)	0.029	
Perfil lipídico, mg/dl, media (DE)						
Colesterol total	230.8 (49)	230.1 (51.3)	229.9 (46.5)	230.3 (47.7)	0.978	
C-LDL	129.7 (40.6)	129.4 (43.7)	130.1 (39.9)	130.0 (40.8)	0.986	
< 70, %	6.6	7.0	6.8	6.3	0.927	
< 100, %	24.1	24.9	24.3	24.8	0.962	
C-HDL	49.2 (12.2)	49.8 (12.3)	49.3 (13.5)	49.5 (13.9)	0.821	
Triglicéridos	236.4 (103.4)	235.9 (115.3)	236.5 (94.4)	235.8 (92.7)	0.999	
< 150, %	14.6	15.5	15.0	15.4	0.951	
< 200, %	42.6	43.2	42.2	43.7	0.921	
Presión arterial, mmHg, media (DE)						
PAS	139.5 (21.1)	138.6 (21.8)	139.2 (21.7)	139.4 (22.6)	0.779	
PAD	81.7 (13)	81.9 (12.5)	82.4 (13)	82.1 (12.8)	0.549	
PAS/PAD < 130/80, %	31.8	31.6	31.8	31.9	0.999	
Índice de comorbilidad de Charlson, media (DE)	2.1 (1.0)	2.1 (1.0)	2.1 (1.0)	2.1 (1.0)	0.963	0.019
Índice de comorbilidad de Charlson, puntuación (%)						
1	34.6	34.3	33.7	34.4		
2	34.8	36.1	35.2	35.0		
≥ 3	30.6	29.6	31.0	30.6	0.999	0.001
<b>Eventos cardiovasculares previos</b>						
Categoría, n (%)						
Cardiopatía isquémica	637 (69.1)	629 (68.2)	630 (68.3)	637 (69.1)	0.643	0.102
Infarto agudo de miocardio	247 (26.8)	240 (26.0)	245 (26.6)	251 (27.2)	0.398	0.090
Angina estable	295 (32.0)	291 (31.6)	287 (31.1)	288 (31.2)	0.568	0.106
Angina inestable	95 (10.3)	98 (10.6)	98 (10.6)	98 (10.6)	0.666	0.106
Enfermedad vascular cerebral	192 (20.8)	198 (21.5)	202 (21.9)	191 (20.7)	0.597	0.155
Ictus isquémico	139 (15.1)	136 (14.8)	148 (16.1)	137 (14.9)	0.687	0.109
Accidente isquémico transitorio	53 (5.7)	62 (6.7)	54 (5.9)	54 (5.9)	0.125	0.020
Enfermedad arterial periférica	93 (10.1)	95 (10.3)	90 (9.8)	94 (10.2)	0.253	0.187
Claudicación intermitente	83 (9.0)	83 (9.0)	81 (8.8)	84 (9.1)	0.689	0.109
Isquemia aguda	8 (0.9)	9 (1.0)	7 (0.8)	8 (0.9)	0.689	0.109
Amputación y otros	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	0.445	0.071
Número de eventos previos, media (DE)	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)	1.1 (0.3)	0.264	0.091
1 evento (%)	813 (88.2)	806 (87.4)	816 (88.5)	821 (89.0)	0.197	0.251
2 eventos (%)	107 (11.6)	113 (12.3)	104 (11.3)	100 (10.8)	0.333	0.198
3 eventos (%)	2 (0.2)	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (0.1)	0.274	0.094
Tiempo desde el diagnóstico, días, media (DE)	329.9 (174.5)	264.5 (127)	266.3 (119.1)	269.2 (157.3)	< 0.001	0.211
Tiempo desde el diagnóstico, días, mediana (P25-P75)	303 (195-441)	268 (161-375)	261 (165-370)	264 (131-406)		

(Continúa)

**Tabla 1.** Características basales de las cohortes estudiadas tras la técnica de *propensity score matching* (PSM) (continuación)

Característica	Polipíldora CNIC A20 (n = 922)	Monocomponentes (n = 922)	Equipotentes (n = 922)	Otras terapias (n = 922)	p	CE
Tratamiento farmacológico Número de medicamentos, media (DE)	4.6 (1.2)	4.6 (1.3)	4.6 (1.3)	4.5 (1.4)	0.010	0.225
Número de medicamentos, n (%)						
≥ 3	187 (20.3)	190 (20.6)	172 (18.7)	240 (26.0)	< 0.001	0.219
4	310 (33.6)	291 (31.6)	304 (33.0)	276 (29.9)		
≥ 5	425 (46.1)	441 (47.8)	446 (48.4)	406 (44.0)		
Grupos terapéuticos, n %						
Antitrombóticos	922 (100)	922 (100)	922 (100)	850 (92.2)	< 0.001	0.342
Hipolipidemiantes*	922 (100)	922 (100)	922 (100)	843 (91.4)	< 0.001	0.256
Antihipertensivos						
Inhibidores RAAS	922 (100)	922 (100)	922 (100)	816 (88.5)	< 0.001	0.298
Betabloqueantes	376 (40.8)	387 (42.0)	378 (41.0)	385 (41.8)	0.788	0.010
Antagonistas de los canales del calcio	83 (9.0)	80 (8.7)	82 (8.9)	90 (9.8)	0.862	0.012
Diuréticos	181 (19.6)	178 (19.3)	174 (18.9)	172 (18.7)	0.562	0.010
Terapia cardiaca <sup>†</sup>	74 (8.0)	80 (8.7)	83 (9.0)	76 (8.2)	0.878	0.014
Antidiabéticos	217 (23.5)	215 (23.3)	217 (23.5)	215 (23.3)	0.945	0.003
Insulinas	51 (5.5)	51 (5.5)	50 (5.4)	51 (5.5)	0.974	0.002

\*Incluye estatinas y no estatinas.

<sup>†</sup>Incluye fármacos con el código ATC C01<sup>44</sup>: glucósidos cardíacos, antiarrítmicos (clases I y III), estimulantes cardíacos (excepto los glucósidos cardíacos), vasodilatadores utilizados en las enfermedades cardíacas y otros preparados cardíacos. Polipíldora CNIC A20 (AAS 10 mg; atorvastatina 20 mg; ramipril 2.5/5.0/10 mg).

CE: coeficiente estandarizado; C-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DE: desviación estándar; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; P25-P75, percentil 25-percentil 75; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona.

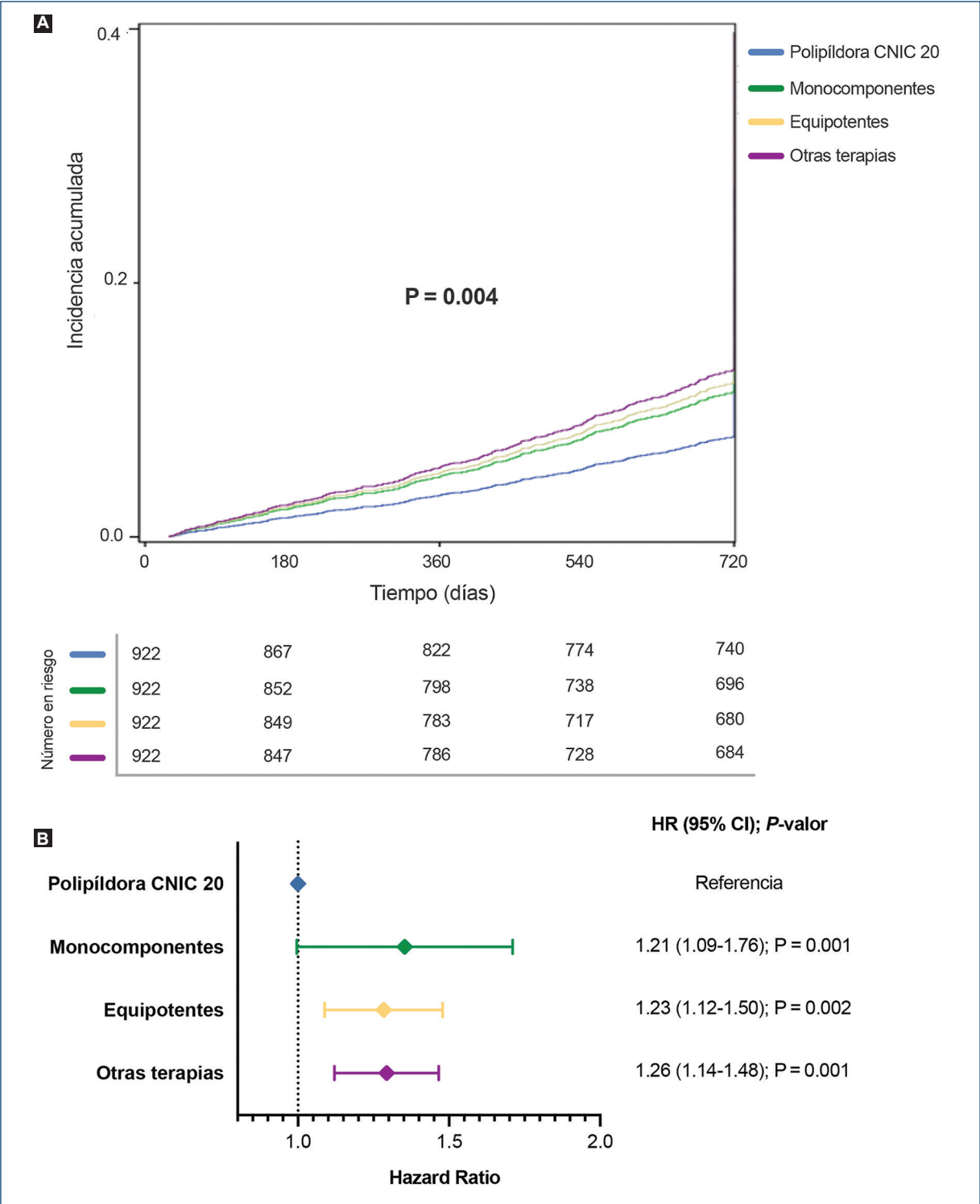
que en las cohortes de control: 72.3% frente a 52.5-59.8% ( $p < 0.001$ ) (Fig. 6 suplementaria). Además, el número de pacientes que abandonaron el tratamiento a lo largo de los 2 años de seguimiento fue significativamente menor entre los que tenían prescrita la polipíldora CNIC A20 en comparación con las otras cohortes: 2.2% frente a 3.9%, 7.4% y 7.2% en las cohortes monocomponentes, equipotentes y otras terapias, respectivamente ( $p < 0.001$ ).

En todas las cohortes hubo cambios en la medicación cardiovascular inicial (estatina, antiagregante e inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona). Al final del estudio, el 5% de los pacientes con polipíldora CNIC A20 y el 7% de los pacientes con monocomponentes cambiaron a rosuvastatina 5 mg (Fig. 7 suplementaria). Sin embargo, en la cohorte de equipotentes el 8% de los pacientes iniciaron tratamiento con ezetimiba, y en la de otras terapias se incrementó en un 10% el uso de ezetimiba respecto al inicio del estudio. En todas las cohortes, excepto en la de otras terapias, se cambió el tratamiento antiagregante a 325 mg de AAS, clopidogrel o ambos, aunque en menor proporción en la cohorte de polipíldora CNIC A20: 8% frente a 11-16% en el caso de AAS 325 mg y 4% frente a

5-6% en el caso de clopidogrel (Fig. 8 suplementaria). Finalmente, tanto en la cohorte de polipíldora CNIC A20 como en la de monocomponentes algunos pacientes precisaron cambiar a un ARA-II (específicamente valsartán 80 o 160 mg), pero la proporción fue menor entre los usuarios de la polipíldora CNIC A20: 8% frente a 17% (Fig. 9 suplementaria). En la cohorte de fármacos equipotentes, que al inicio estaba tratada en proporciones similares con un ARA-II (valsartán 40-160 mg) u otro IECA (enalapril 10-40 mg), disminuyó la proporción de pacientes tratados con ARA-II a favor de dosis más altas de enalapril. Finalmente, cerca de la mitad de los pacientes en la cohorte de otras terapias recibían otros medicamentos o combinaciones al inicio, y esta proporción no varió significativamente al final del seguimiento (48% y 46%, respectivamente), y tampoco hubo cambios importantes en la proporción de pacientes tratados con ARA-II u otros IECA.

### Tratamientos concomitantes

El porcentaje de pacientes que necesitaban cinco o más fármacos al inicio del estudio era más bajo en la cohorte de otras terapias: 44% frente a 46%-48% en



**Figura 1. A:** incidencia acumulada de MACE recurrente de los sujetos evaluados a los 2 años según la cohorte de tratamiento. **B:** riesgo de MACE recurrente comparado con la polipíldora CNIC A20 (AAS 10 mg; atorvastatina 20 mg; ramipril 2.5/5.0/10 mg).

las otras cohortes ( $p < 0.001$ ) (Tabla 1). Sin embargo, esta proporción se equilibró al final del estudio y no fue significativamente diferente entre cohortes (46-48%;  $p = 0.685$ ).

La proporción de pacientes que requerían medicaciones concomitantes al tratamiento preventivo cardiovascular al inicio del estudio, como insulina, antidiabéticos



**Tabla 2.** Tiempo hasta un MACE recurrente o muerte de causa cardiovascular al final del seguimiento (2 años)

	Polipíldora CNIC A20 (n = 922)	Monocomponentes (n = 922)	Equipotentes (n = 922)	Otras terapias (n = 922)	p
Tiempo hasta MACE recurrente, días					
Media (DE)	267.2 (187)	236.5 (194.6)*	215.8 (196.4)*	196.0 (176.9)*	0.001
Mediana (P25-P75)	236 (107-397)	193.0 (67-362)	138.0 (49-333)	140.0 (57-320)	
Tiempo hasta muerte de causa cardiovascular, días					
Media (DE)	392.5 (176.4)	378.4 (211.2)	377.9 (200.8)	361.9 (203)	0.985
Mediana (P25-P75)	387 (246-534)	401 (202-556)	354 (186-572)	312 (206-537)	

\*p < 0.00, con cohorte de referencia polipíldora CNIC A20 (AAS 10 mg; atorvastatina 20 mg; ramipril 2.5/5.0/10 mg).

DE: desviación estándar; P25-P75: percentil 25-percentil 75; MACE: evento cardiovascular adverso mayor.

no insulínicos, terapia cardíaca (código ATC C01)<sup>44</sup> u otros antihipertensivos como betabloqueantes o antagonistas de los canales del calcio, no mostró diferencias significativas entre las cohortes (Fig. 10 suplementaria). Al final del estudio se observaron cambios mínimos en los porcentajes de todas las medicaciones concomitantes y tampoco se encontraron diferencias significativas entre las cohortes (Fig. 10 suplementaria).

### Utilización y costes de los recursos sanitarios

El uso medio de recursos sanitarios por paciente fue significativamente menor en los usuarios de la polipíldora CNIC A20 en comparación con las otras cohortes para todos los recursos evaluados, excepto la media de tomografías computarizadas, que fue similar en todos los grupos (Tabla 3). Los pacientes tratados con la polipíldora CNIC A20 necesitaron menos visitas, tanto a atención primaria como a especialistas o urgencias hospitalarias (p < 0.001). Además, se observaron una menor cantidad de ingresos hospitalarios y una reducción en los días de estancia respecto a las otras cohortes (p = 0.046 y p = 0.003, respectivamente). Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las cohortes en cuanto al número promedio de pacientes en baja laboral ni en los días de baja (p = 0.989 y p = 0.881, respectivamente).

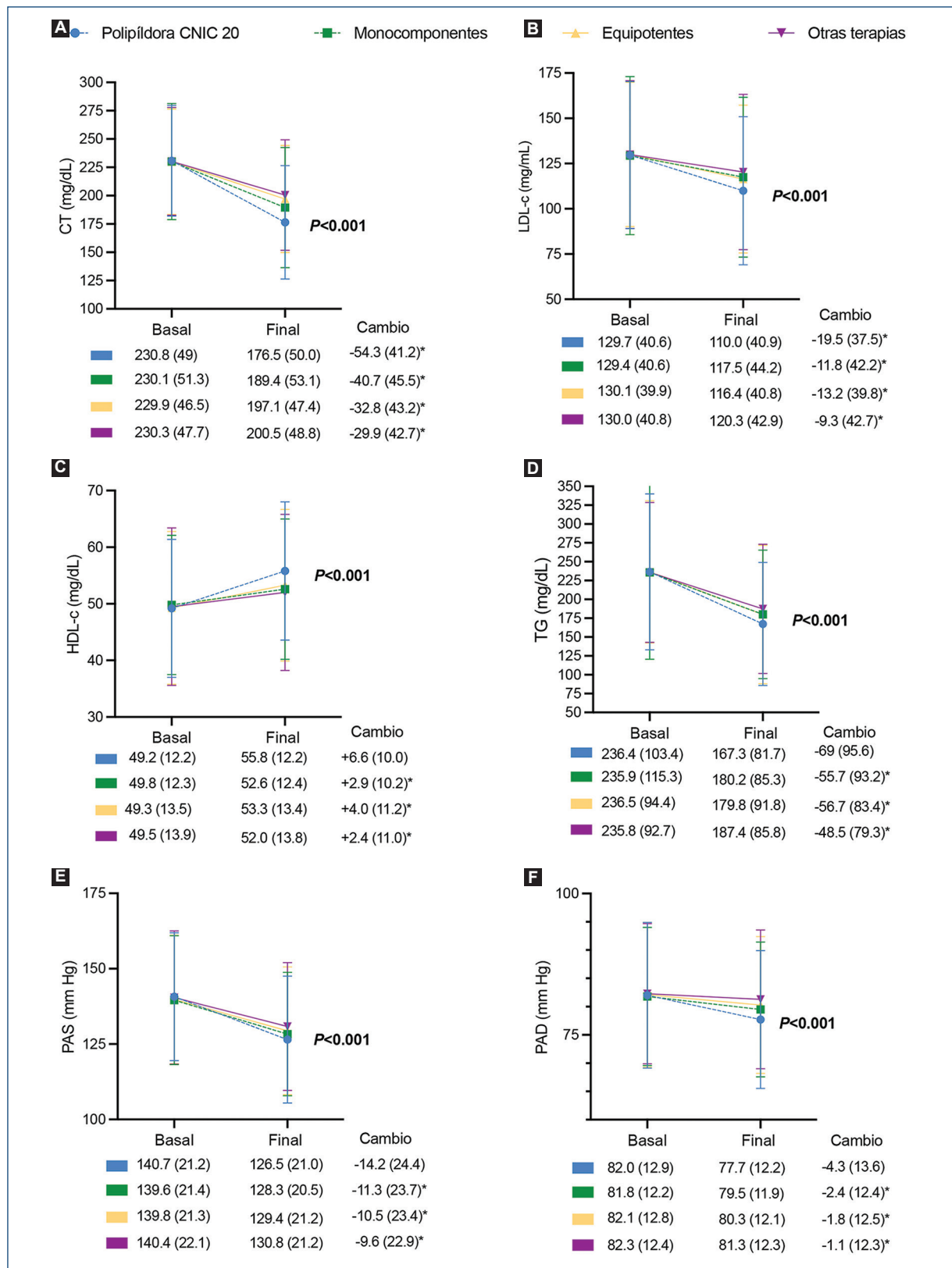
Los costes directos representaron el 83.8% de los costes totales y, en términos de sus componentes, los que contribuyeron en mayor medida fueron la medicación y las estancias hospitalarias (Tabla 2 suplementaria). El coste medio total ajustado por paciente fue menor en los pacientes que recibieron la polipíldora CNIC A20 en comparación con cada una de las otras cohortes: 4911€ frente a 5788€ en monocomponentes, 5892€ en equipotentes y 5598€ en otras terapias

(todos p < 0.001) (Fig. 3). Aunque los costes directos (sanitarios) en la cohorte de polipíldora CNIC A20 también fueron significativamente menores que en las otras cohortes (p < 0.001), no se observaron diferencias respecto a los costes indirectos (no sanitarios o baja laboral; p = 0.713).

El análisis de la relación coste-efectividad determinó que, después de 2 años de tratamiento, la intervención con la polipíldora CNIC A20 era una estrategia dominante, al ser tanto menos costosa como más eficaz que cualquier otra opción terapéutica, generando un ahorro estimado de costes entre 1429€ y 1868€ por MACE recurrente evitado (Tabla 3 suplementaria).

### Discusión

En concordancia con los resultados obtenidos en el estudio primario NEPTUNO (con atorvastatina 20 o 40 mg; NEPTUNO 20/40)<sup>23</sup>, se observó una significativa reducción en la tasa, el riesgo y el tiempo hasta un MACE recurrente en los pacientes que tomaban la versión de la polipíldora CNIC A20 mg en comparación con las otras estrategias terapéuticas. Por ejemplo, se reportó un MACE recurrente en el 19.7% de los pacientes del subgrupo de polipíldora CNIC con 20 mg de atorvastatina y en el 19.8% de aquellos incluidos en el estudio NEPTUNO 20/40. Asimismo, el tiempo transcurrido hasta el MACE recurrente fue equivalente entre el estudio NEPTUNO 20/40 original y este subestudio, con una mediana de 236 días en ambos casos. Por último, la proporción de sujetos que fallecieron por causa cardiovascular también fue comparable entre ambos estudios, con un 8.1% en el estudio original y un 8.7% en el presente estudio. Estos datos también están en concordancia con los obtenidos en el ensayo clínico controlado prospectivo SECURE<sup>24</sup>, que incluyó 2499 pacientes europeos con antecedentes de infarto



**Figura 2.** Evolución de los factores de riesgo cardiovascular desde el inicio para los parámetros lipídicos (**A-D**) y la presión arterial (**E y F**) por cohorte de tratamiento. \* $p < 0.001$ , con la polipíldora CNIC A20 (AAS 10 mg; atorvastatina 20 mg; ramipril 2.5/5.0/10 mg) como cohorte de referencia. CT: colesterol total; HDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; LDL-c: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

**Tabla 3.** Número medio de recursos sanitarios utilizados por paciente en las distintas cohortes de tratamiento durante los 2 años de seguimiento

Recurso	Polipíldora CNIC A20 (n = 922)	Monocomponentes (n = 922)	Equipotentes (n = 922)	Otras terapias (n = 922)	p
Visitas médicas, media (DE)					
Atención primaria	16.5 (12.3)	18.3 (14.5) <sup>‡</sup>	18.9 (14.3) <sup>‡</sup>	20.4 (13.3) <sup>‡</sup>	< 0.001
Especialistas	4.9 (4.6)	6.4 (5.8) <sup>‡</sup>	6.7 (7.0) <sup>‡</sup>	7.2 (7.0) <sup>‡</sup>	< 0.001
Urgencias hospitalarias	0.9 (2.8)	1.7 (2.6) <sup>‡</sup>	1.9 (2.9) <sup>‡</sup>	2.4 (3) <sup>‡</sup>	< 0.001
Ingresos hospitalarios, n (%)	166 (18.0)	206 (22.3)*	211 (22.9)*	191 (20.7)*	0.046
Días de estancia hospitalaria	2.6 (6.6)	3.7 (8.4) <sup>†</sup>	3.9 (8.2) <sup>†</sup>	3.5 (7.7) <sup>†</sup>	0.003
Terapia rehabilitadora	0.7 (3)	1.2 (3.5) <sup>†</sup>	0.9 (2.8)*	1 (2.8) <sup>†</sup>	0.010
Procedimientos diagnósticos no invasivos, media (DE)					
Pruebas de laboratorio	3.2 (3.2)	3.1 (3.3)	2.7 (2.9)*	3.1 (3.0)	0.024
Radiología convencional	1.8 (1.7)	2 (1.7) <sup>†</sup>	2.1 (1.7) <sup>†</sup>	1.9 (1.6)	0.001
Tomografía computarizada	0.4 (0.8)	0.4 (0.8)	0.5 (0.9)	0.4 (0.8)	0.303
Resonancia magnética	0.2 (0.4)	0.3 (0.6) <sup>†</sup>	0.4 (0.7) <sup>†</sup>	0.5 (0.8) <sup>‡</sup>	< 0.001
Otras pruebas complementarias	0.4 (0.8)	0.5 (0.9)*	0.5 (0.9)*	0.8 (1.0) <sup>‡</sup>	< 0.001
Pacientes en baja laboral, n (%)	132 (14.3)	133 (14.4)	136 (14.8)	131 (14.2)	0.989
Días de baja laboral, media (DE)	7.9 (24.2)	8.5 (29.2)	8.5 (29.9)	7.6 (27.1)	0.881

\*p &lt; 0.05 vs. cohorte de referencia polipíldora CNIC A20 (AAS 10 mg; atorvastatina 20 mg; ramipril 2.5/5.0/10 mg).

<sup>†</sup>p < 0.01 vs. cohorte de referencia polipíldora CNIC A20 (AAS 100 mg; atorvastatina 20 mg; ramipril 2.5/5.0/10 mg).<sup>‡</sup>p < 0.001 vs. cohorte de referencia polipíldora CNIC A20 (AAS 100 mg; atorvastatina 20 mg; ramipril 2.5/5.0/10 mg).

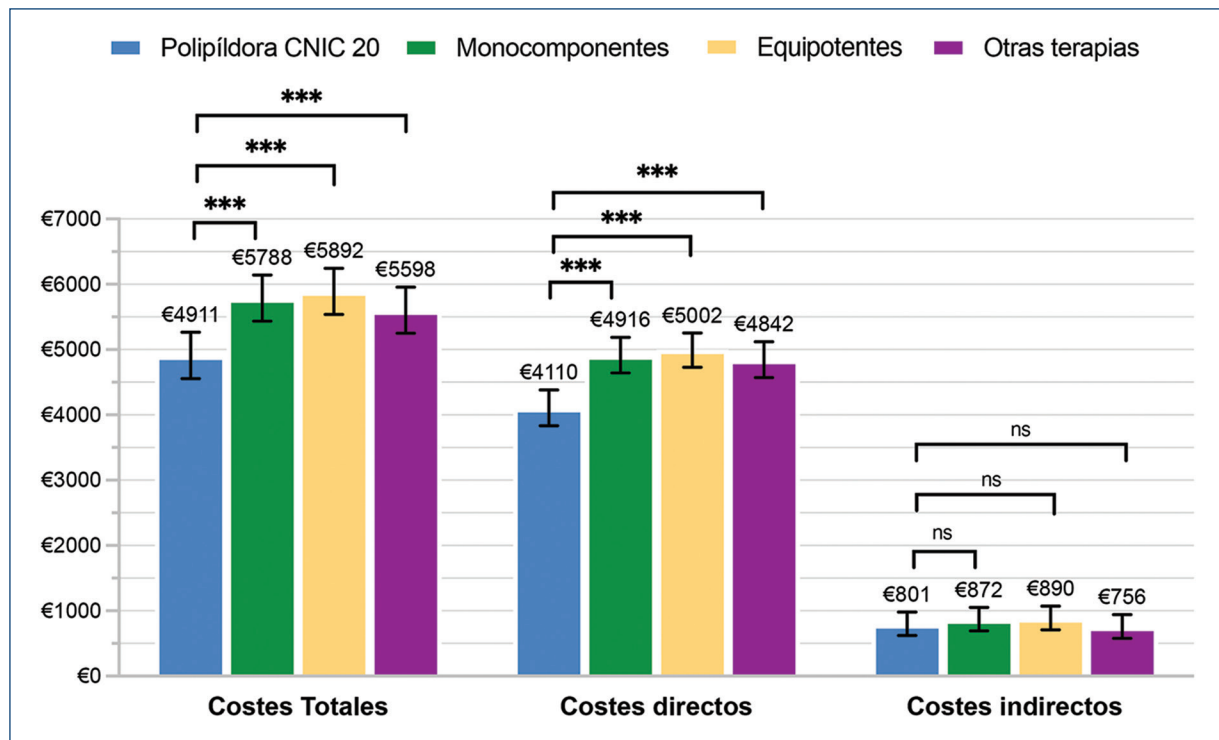
DE: desviación estándar.

agudo de miocardio y halló que la polipíldora CNIC (con la dosis de 40 mg de atorvastatina en el 92% de los pacientes) redujo el riesgo de MACE recurrentes en un 24% en comparación con el tratamiento habitual.

Es importante señalar que la mayor reducción en el riesgo y en el tiempo transcurrido hasta el MACE recurrente en el grupo de polipíldora CNIC A20 se dio en un contexto en el que el 85% de los pacientes tratados con esta estrategia se mantuvieron con el mismo tratamiento inicial, cambiando a dosis más altas de sus componentes en menos del 10% de los casos o a otras clases terapéuticas (otras estatinas, clopidogrel o valsartán 80/160 mg). Por el contrario, en las cohortes monocomponentes y equipotentes hubo una proporción mayor de pacientes que cambiaron a otro fármaco más potente, mientras que el 68-84% se mantuvieron en 20 mg de atorvastatina, 100 mg de ASA o ramipril. Por otro lado, la proporción de pacientes que usaban tratamiento concomitante, como diuréticos o antagonistas de los canales del calcio al inicio del estudio era similar en todos los grupos, y los cambios durante el seguimiento fueron mínimos en todos los casos. Estos resultados son equiparables a los reportados por el estudio original NEPTUNO 20/40, en el que los pacientes que tomaron la polipíldora no necesitaron más medicación adicional que las otras cohortes al final del estudio<sup>23</sup>. Además, la incidencia de MACE recurrentes en el ensayo SECURE<sup>24</sup> fue menor en la cohorte de

polipíldora CNIC que en la de pacientes tratados según los estándares habituales, a pesar de que un 40% de estos últimos estaban inicialmente tratados con estatinas más potentes (atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 20-40 mg). En conjunto, los resultados sugieren que, comparada con las otras opciones terapéuticas estudiadas, la estrategia de la polipíldora CNIC —ya sea con 20 o con 40 mg de atorvastatina— se asocia con una probabilidad menor de sufrir un evento cardiovascular recurrente que no puede atribuirse a una mayor intensificación en el tratamiento tras el inicio de la estrategia ni a un mayor uso de medicaciones concomitantes.

La proporción de sujetos que lograron alcanzar los objetivos terapéuticos establecidos por la ESC en 2016 para la presión arterial y el C-LDL en pacientes con ECV establecida cuando se llevó a cabo el estudio<sup>43</sup> fue, en todos los casos, mayor en la cohorte de polipíldora CNIC A20 que con las otras tres opciones terapéuticas. Sin embargo, es destacable la pobre consecución del objetivo de C-LDL < 70 mg/dl (1.8 mmol/mol)<sup>43</sup>. Nuestros resultados coinciden con el 16% reportado en una revisión sistemática de estudios observacionales europeos, así como con el rango del 5.7-14.3% en una revisión sistemática española<sup>45,46</sup>, pero son inferiores a los observados en los estudios europeos EUROASPIRE y en el estudio DA VINCI<sup>47,48</sup>. Si bien es cierto que el hecho de que muchos de los pacientes fueran incapaces de alcanzar sus objetivos terapéuticos se



**Figura 3.** Costes medios ajustados (por edad, sexo e índice de comorbilidad de Charlson) por paciente durante el seguimiento en cada cohorte de tratamiento. \*\*\* $p < 0.001$ , con la polipíldora CNIC A20 (AAS 100 mg; atorvastatina 20 mg; ramipril 2.5/5.0/10 mg) como cohorte de referencia. ns: no significativo.

podría atribuir a la falta de persistencia del tratamiento, el cumplimiento con la polipíldora CNIC A20 fue alto (72.3% frente a 53-60% en las otras cohortes) y, en cualquier caso, superior al de los informes previos que indican tasas que pueden alcanzar el 50% en el primer año en pacientes con enfermedades coronarias<sup>49</sup>. Otras razones que explicarían la baja tasa de cumplimiento de los objetivos son la inercia terapéutica (estimada en un 73% de los pacientes con cardiopatía isquémica en España)<sup>50</sup> y la intensidad inadecuada de la terapia hipolipemiante, con dosis de estatinas que no se maximizaron, aumento infrecuente de las dosis tras el inicio del tratamiento y escaso uso de terapias combinadas<sup>7,13,51-53</sup>. De hecho, el uso limitado de terapias combinadas fue llamativo en nuestro estudio, ya que ningún paciente de las cohortes de polipíldora CNIC A20 y de monocomponentes recibió la adición de ezetimiba, y solo el 7% de los pacientes en la cohorte de equipotentes la recibieron. Sin embargo, esto parece ser una tendencia general en la práctica clínica real y está en concordancia con los datos publicados en Europa, donde solo se usa ezetimiba en combinación con estatinas en el 1-22% de los pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular, y el suplemento

con PCSK9i es aún más limitado<sup>54</sup>. En general, a pesar de que la polipíldora CNIC A20 demostró mejores resultados que las otras opciones terapéuticas, es preocupante la falta de intensificación en el tratamiento, especialmente a la luz de los resultados del estudio DA VINCI<sup>48</sup>. Este estudio mostró que la probabilidad de alcanzar el objetivo establecido por la ESC en 2016 es menor cuando los pacientes con ECV establecida son tratados únicamente con una estatina de alta intensidad (45%) en comparación con aquellos que reciben una combinación de estatina y ezetimiba o PCSK9i (54% y 67%, respectivamente)<sup>48</sup>. Ambos tipos de fármacos pueden ser añadidos a la estrategia de la polipíldora CNIC para intensificar el tratamiento en caso necesario<sup>55,56</sup>. Esto cobra aún más relevancia si consideramos que las guías clínicas actuales han rebajado el objetivo de C-LDL a  $< 55$  mg/dl (1.4 mmol/mol) para los pacientes con ECV establecida<sup>5,12-14</sup>.

El uso de terapias combinadas para la prevención secundaria de la ECV con los tres o cuatro medicamentos aprobados no es asequible en un 60% de los países de renta baja y en un 33% de los países con ingresos medios<sup>57</sup>. Sin ir más lejos, en América Latina, en promedio, el 78% del coste total de todos los

medicamentos es pagado directamente por el paciente, lo que lleva a frecuentes abandonos del tratamiento<sup>58</sup>. Si bien es cierto que en América Latina hay en marcha programas que tienen como objetivo reducir las ECV y que se ha reforzado la política de medicación genérica a lo largo de los años, la inercia terapéutica o el acceso al tratamiento siguen siendo barreras importantes en la región<sup>2,58</sup>. Además, aunque las estatinas de alta intensidad pueden estar aprobadas en muchos territorios, existe la posibilidad de que no estén disponibles en algunas farmacias locales<sup>2,58</sup>. Esta situación es similar en Europa Central y del Este, donde la variación de precios entre distintas estatinas y la falta de reembolso de las estatinas más potentes suponen una limitación al tratamiento adecuado de la dislipidemia en algunos países<sup>11</sup>. En nuestro estudio, los costes totales y sanitarios asociados con el uso de la polipíldora CNIC A20 fueron menores que con cualquiera de las otras tres estrategias terapéuticas. A tenor de los resultados obtenidos, la polipíldora CNIC no solo es efectiva en términos de resultados clínicos, sino que también mejora la accesibilidad al tratamiento al combinar las tres medicaciones aprobadas para la prevención secundaria en una única cápsula, superando el inconveniente de que una de ellas no esté disponible por separado. Además, es más asequible comparada con otras opciones y aumenta la adherencia al tratamiento. Por todas estas razones, los comités de expertos han recomendado su incorporación a los programas de salud pública para la prevención cardiovascular tanto en Europa como en América Latina<sup>58-61</sup>.

## Limitaciones

El trabajo que presentamos debe ser interpretado con diversas limitaciones. En primer lugar, el diseño retrospectivo puede estar sujeto a errores de codificación u omisiones de datos clínicos potencialmente relevantes. En segundo lugar, aunque se utilizó una técnica PSM para corregir los desequilibrios basales y aproximarnos a un experimento completamente aleatorizado, debemos reconocer que pueden existir posibles factores de confusión no identificados. Por ejemplo, la duración de la enfermedad, el estado socioeconómico (como el nivel educativo como los ingresos familiares) o el estilo de vida podrían ser variables relevantes que no se contemplaron en nuestro análisis. En tercer lugar, realizamos múltiples pruebas estadísticas en el análisis. Al centrarnos en un conjunto específico de variables y comparaciones relevantes para nuestros objetivos, decidimos no aplicar una corrección por comparaciones

múltiples. No obstante, reconocemos que esta decisión podría haber incrementado el riesgo de error de tipo I, lo que constituye una limitación de nuestro estudio. En cuarto lugar, podría existir un sesgo de selección si a los pacientes se les dio un enfoque terapéutico específico basado en las preferencias o las percepciones del paciente y del prescriptor (por ejemplo, edad, gravedad, percepción de un mal pronóstico o comorbilidad). Este enfoque terapéutico específico podría haber introducido sesgos en la muestra de estudio y afectar la representatividad de nuestra población. En quinto lugar, solo se estimaron las pérdidas de productividad debidas a la morbilidad, sin tener en cuenta las pérdidas de producción relacionadas con la mortalidad y los cuidados informales, que pueden representar una parte importante de los costes no sanitarios. Por último, hay que tener en cuenta que los resultados del estudio de costes pueden no ser extrapolables a los de otros entornos sanitarios.

## Conclusiones

La estrategia de utilizar la polipíldora CNIC A20 (AAS 100 mg, atorvastatina 20 mg y ramipril 2,5/5 ó 10 mg) como tratamiento de base en pacientes en prevención secundaria mostró resultados similares a los obtenidos con la versión que contiene 40 mg de atorvastatina. En comparación con otras opciones terapéuticas, se observaron una reducción en la incidencia de MACE recurrentes, una mejora en el control de los factores de riesgo cardiovascular, una mayor persistencia en el tratamiento y unos menores costes sanitarios. Considerando el contexto socioeconómico de América Latina y Europa Central y del Este, donde en algunos países solo se encuentra disponible la polipíldora CNIC con 20 mg de atorvastatina y la versión con 40 mg aún no está disponible, el uso de la polipíldora CNIC con 20 mg puede considerarse una opción terapéutica válida, con beneficios y resultados equivalentes a los de otras versiones de la polipíldora.

## Material suplementario

El material suplementario se encuentra disponible en DOI: 10.24875/ACM.23000230. Este material es provisto por el autor de correspondencia y publicado online para el beneficio del lector. El contenido del material suplementario es responsabilidad única de los autores.

## Agradecimientos

Mònica Gratacòs ha contribuido a la redacción con fondos de Ferrer Internacional S.A.



## Financiamiento

La presente investigación ha recibido financiación de Ferrer Internacional S.A.

## Conflicto de intereses

J.R. González-Juanatey ha recibido honorarios por consultoría y conferencias de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, MSD, Daiichi-Sankyo, Ferrer Internacional, Novartis, Lilly, Sanofi y Servier. A. Cordero declara haber recibido honorarios por conferencias de AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer Internacional, Boehringer Ingelheim, MSD, Bristol-Myers Squibb y Amgen, y honorarios por consultoría de AstraZeneca, Ferrer Internacional y Amgen. L. Masana ha recibido honorarios por conferencias y trabajos de consultoría de Amgen, Sanofi, Novartis, Ferrer Internacional, Servier, Daiichi-Sankyo, Amarin y Amryt. R. Dalmau ha recibido honorarios por conferencias de Daiichi Sankyo, Sanofi, Amgen y Novo Nordisk, y honorarios por consultoría de Ferrer International, Amgen y Sanofi.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de sus centros de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

## Bibliografía

- WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardiovascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e1332-e45.
- Corral P, Pavia López AA, Giunta G, Buitrago AF, Kerr Saraiva JF. ASCVD in LATAM: a call for action on LDL-C reduction. *Authorea*, 11 March 2021. Disponible en: <https://www.authorea.com/users/398938/articles/511547-ascvd-in-latam-a-call-for-action-on-ldl-c-reduction-ascvd-in-latam-a-call-for-action-on-ldl-c-reduction>
- Organización Panamericana de la Salud. La carga de las enfermedades cardiovasculares en la Región de las Américas, 2000-2019. Portal de Datos de NMH. Organización Panamericana de la Salud; 2021. (Consultado en abril de 2023.) Disponible en: <https://www.paho.org/es/enlace/carga-enfermedades-cardiovasculares>
- Movsisyan NK, Vinciguerra M, Medina-Inojosa JR, López-Jiménez F. Cardiovascular diseases in Central and Eastern Europe: a call for more surveillance and evidence-based health promotion. *Ann Glob Health*. 2020;86:21.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:e285-e350.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42:3227-337.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Ryden L, Hoes A, Grobbee D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:824-35.
- 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.
- Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyörälä K, Keil U; EUROASPIRE Study Group. 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.
- Avezum A, Oliveira GBF, Lanas F, López-Jaramillo P, Díaz R, Miranda JJ, et al. Secondary CV prevention in South America in a community setting: the PURE study. *Glob Heart*. 2017;12:305-13.
- Vrablik M, Seifert B, Parkhomenko A, Banach M, Jóźwiak JJ, Kiss RG, et al. Lipid-lowering therapy use in primary and secondary care in Central and Eastern Europe: DA VINCI observational study. *Atherosclerosis*. 2021;334:66-75.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
- Ponte-Negretti CI, Wyss FS, Piskorz D, Santos RD, Villar R, Lorenzatti A, et al. Latin American consensus on management of residual cardiometabolic risk. A consensus paper prepared by the Latin American Academy for the Study of Lipids and Cardiometabolic Risk (ALALIP) endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the International Atherosclerosis Society (IAS), and the Pan-American College of Endothelium (PACE). *Arch Cardiol Mex*. 2022;92:99-112.
- Pavía-López AA, Alcocer-Gamba MA, Ruiz-Gastelum ED, Mayorga-Butrón JL, Mehta R, Diaz-Aragón FA, et al. Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Arch Cardiol Mex*. 2022;92:1-62.
- National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline [CG181]. NICE; last updated 24 May 2023. (Consultado el 27-07-2023.) Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:485-94.
- Akyea RK, Kai J, Qureshi N, Iyen B, Weng SF. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease. *Heart*. 2019;105:975.
- Iwaki Y, Lee W, Sugiyama Y. Comparative and quantitative assessment on statin efficacy and safety: insights into inter-statin and inter-individual variability via dose- and exposure-response relationships. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15:897-911.
- Webster R, Patel A, Selak V, Billot L, Bots ML, Brown A, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: a prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol*. 2016;205:147-56.
- Tamargo J, Castellano JM, Fuster V. The Fuster-CNIC-Ferrer Cardiovascular Polypill: a polypill for secondary cardiovascular prevention. *Int J Cardiol*. 2015;201(Suppl 1):S15-22.
- Castellano JM, Fuster V. Polypill, el policomprimido cardiovascular: del concepto a la realidad en España. *Rev Esp Cardiol Suplementos*. 2015;15:19-24.
- Ficha técnica Trinomia® 100 mg/40 mg/5 mg SmPC. (Consultado en diciembre de 2022.) Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/81774/FT\\_81774.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/81774/FT_81774.pdf).
- González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, Masana L, Dalmau R, Ruiz E, et al. The CNIC-polypill reduces recurrent major cardiovascular events in real-life secondary prevention patients in Spain: the NEPTUNO study. *Int J Cardiol*. 2022;361:116-23.
- Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernández-Ortiz A, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med*. 2022;387:967-77.

25. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720-826.
26. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41:1874-2071.
27. World Health Organization. The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24<sup>th</sup> WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24-28 April 2023. Geneva: WHO; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2023.01). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. (Consultado el 05-10-2023.) Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-MHP-HPS-EML-2023.01>.
28. Gómez-Álvarez E, Verdejo J, Ocampo S, Ponte-Negretti CI, Ruiz E, Ríos MM; SORS investigators. The CNIC-polypill improves atherogenic dyslipidemia markers in patients at high risk or with cardiovascular disease: results from a real-world setting in Mexico. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2020;29:100545.
29. Gómez-Álvarez E, Verdejo J, Ocampo S, Ruiz E, Martínez-Ríos MA. Reaching blood pressure guideline targets with the CNIC polypill in patients with a previous cardiovascular event in Mexico: a post hoc analysis of the SORS study. *Future Cardiol*. 2020;16:53-60.
30. Castellano JM, Verdejo J, Ocampo S, Ríos MM, Gómez-Álvarez E, Borrayo G, et al. Clinical effectiveness of the cardiovascular polypill in a real-life setting in patients with cardiovascular risk: the SORS study. *Arch Med Res*. 2019;50:31-40.
31. Ros-Castelló V, Natera-Villalba E, Gómez-López A, Sánchez-Sánchez A, Chico-García JL, García-Madróna S, et al. Use of the cardiovascular polypill in secondary prevention of cerebrovascular disease: a real-life tertiary hospital cohort study of 104 patients. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2020;10:166-73.
32. Castellano JM, Sanz G, Penalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Álvarez L, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:2071-82.
33. Cosin-Sales J, Murcia-Zaragoza JM, Pereyra-Rico HO, De la Guía-Galipienzo F, Hermans K, Rubio G. Evaluating patients' satisfaction and preferences with a secondary prevention cardiovascular polypill: the Aurora Study. *J Comp Eff Res*. 2021;10:975-85.
34. Barrios V, Kaskens L, Castellano JM, Cosin-Sales J, Ruiz JE, Zsolt I, et al. Utilidad de un policomprimido cardiovascular en el tratamiento de pacientes en prevención secundaria en España: un estudio de coste-efectividad. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:42-9.
35. Aguiar C, Araujo F, Rubio-Mercade G, Carcedo D, Paz S, Castellano JM, et al. Cost-effectiveness of the CNIC-polypill strategy compared with separate monocomponents in secondary prevention of cardiovascular and cerebrovascular disease in Portugal: the MERCURY study. *J Health Econ*. 2022;9:134-46.
36. Cordero A, Dalmau González-Gallarza R, Masana L, Fuster V, Castellano JM, Ruiz Olivar JE, et al. Economic burden associated with the treatment with a cardiovascular polypill in secondary prevention in Spain: cost-effectiveness results of the NEPTUNO study. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2023;15:559-71.
37. González-Domínguez A, Durán A, Hidalgo-Vega A, Barrios V. Cost-effectiveness of the CNIC-polypill versus separate monocomponents in cardiovascular secondary prevention in Spain. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023;223:414-22.
38. Sicras-Mainar A, Enríquez JL, Hernández I, Sicras-Navarro A, Aymerich T, León M. PMU146: validation and representativeness of the Spanish BIG-PAC database: integrated computerized medical records for research into epidemiology, medicines and health resource use (real word evidence). *Value Health*. 2019;22:S734.
39. Escobar C, Varela L, Palacios B, Capel M, Sicras A, Sicras A, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:964.
40. Sicras-Mainar A, Capel M, Navarro-Artieda R, Nuevo J, Orellana M, Resler G. Real-life retrospective observational study to determine the prevalence and economic burden of severe asthma in Spain. *J Med Econ*. 2020;23:492-500.
41. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos. (Consultado el 22-05-2024.) Disponible en: <https://www.farmaceticos.com/botplus/>.
42. Instituto Nacional de Estadística. Ganancia media laboral por edad y sexo. (Consultado el 24-10-2024.) Disponible en: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica\\_P&cid=1254735976596](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254735976596).
43. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999-3058.
44. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system and the Defined Daily Dose (DDD); ATC/DDD Index 2023. (Consultado el 24-10-2024.) Disponible en: [https://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=C01&showdescription=no](https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=C01&showdescription=no).
45. Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:403-14.
46. De la Sierra A, Pintó X, Guisjarro C, Miranda JL, Callejo D, Cuervo J, et al. Prevalence, treatment, and control of hypercholesterolemia in high cardiovascular risk patients: evidences from a systematic literature review in Spain. *Adv Ther*. 2015;32:944-61.
47. Kotseva K, Gerlier L, Sidelnikov E, Kutikova L, Lamotte M, Amarencio P, et al. Patient and caregiver productivity loss and indirect costs associated with cardiovascular events in Europe. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26:1150-7.
48. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovass P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021;28:1279-89.
49. Bruckert E, Parhofer KG, González-Juanatey JR, Nordestgaard B, Arca M, Giovass P, et al. Proportion of high-risk/very high-risk patients in Europe with low-density lipoprotein cholesterol at target according to European guidelines: a systematic review. *Adv Ther*. 2020;37:1724-36.
50. Lazaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA; INERTIA Study Investigators. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. The INERTIA study. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1428-37.
51. Toth PP, Foody JM, Tomassini JE, Sajjan SG, Ramey DR, Neff DR, et al. Therapeutic practice patterns related to statin potency and ezetimibe/simvastatin combination therapies in lowering LDL-C in patients with high-risk cardiovascular disease. *J Clin Lipidol*. 2014;8:107-16.
52. Simpson RJ, Jr., Tunceli K, Ramey DR, Neff DR, Kern DM, Hsieh HM, et al. Treatment pattern changes in high-risk patients newly initiated on statin monotherapy in a managed care setting. *J Clin Lipidol*. 2013;7:399-407.
53. Arnold SV, Kosiborod M, Tang F, Zhao Z, Maddox TM, McCollam PL, et al. Patterns of statin initiation, intensification, and maximization among patients hospitalized with an acute myocardial infarction. *Circulation*. 2014;129:1303-9.
54. Barrios V, Soronen J, Carter AM, Anastassopoulou A. Lipid management across Europe in the real-world setting: a rapid evidence review. *Curr Med Res Opin*. 2021;37:2049-59.
55. Coca A, Kreutz R, Manolis AJ, Mancia G. A practical approach to switch from a multiple pill therapeutic strategy to a polypill-based strategy for cardiovascular prevention in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2020;38:1890-8.
56. Grigorian-Shamagian L, Edel K, Esteve-Pastor MA, Acena A, Silva C, Delgado-Silva J, et al. Practical decision algorithms for the use of the cardiovascular polypill in secondary prevention in Europe. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:663361.
57. Mendis S, Fukino K, Cameron A, Laing R, Filipe A, Jr., Khatib O, et al. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2007;85:279-88.
58. Sosa-Liprandi A, Sosa Liprandi MI, Alexanderson E, Avezum A, Lanás F, López-Jaramillo JP, et al. Clinical impact of the polypill for cardiovascular prevention in Latin America: a consensus statement of the Inter-American Society of Cardiology. *Glob Heart*. 2019;14:3-16 e1.
59. González-Juanatey JR, Mostaza JM, Lobos JM, Abarca B, Llisterri JL. A step ahead in secondary prevention of cardiovascular risk. Consensus document on clinical use of the polypill. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:547-50.
60. González-Juanatey JR. Update to the consensus document on clinical use of the polypill: new dose containing atorvastatin 40 mg. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:595-6.
61. Coca A, Agabiti-Rosei E, Cifkova R, Manolis AJ, Redon J, Mancia G. The polypill in cardiovascular prevention: evidence, limitations and perspective — position paper of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1546-53.