

## REC: CardioClinics

[www.reccardioclinics.org](http://www.reccardioclinics.org)

## Artículo original

## Gestión terapéutica con policomprimido CNIC al alta de un primer síndrome coronario agudo en España: el estudio PANDORA

Marisol Bravo Amaro<sup>a,\*</sup>, Francisco Marín<sup>b,c</sup>, Joaquín Ruíz de Castroviejo<sup>d</sup>,  
Elizabet Méndez Eirín<sup>e</sup>, Lourdes García Bueno<sup>f</sup>, Raquel Marzoa Rivas<sup>g</sup>  
y Leopoldo Pérez de Isla<sup>h</sup>, en representación de los investigadores del Grupo PANDORA<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB), El Palmar, Murcia, España

<sup>c</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

<sup>d</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, Córdoba, España

<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España

<sup>f</sup> Servicio de Cardiología, Hospital de León, León, España

<sup>g</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Arquitecto Marcide de Ferrol, A Coruña, España

<sup>h</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 22 de febrero de 2024

Aceptado el 27 de marzo de 2024

On-line el xxx

## Palabras clave:

Enfermedad coronaria

Síndrome coronario agudo

Policomprimido CNIC

Presión arterial

Colesterol LDL

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** El policomprimido del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) contiene fármacos (ácido acetilsalicílico/atorvastatina/ramipril) para una adecuada prevención secundaria tras un síndrome coronario agudo (SCA). El objetivo fue describir la gestión, durante 6 meses, de los fármacos con efecto sobre el pronóstico cardiovascular en pacientes tratados con policomprimido CNIC como tratamiento de base al alta, tras un primer SCA.

**Métodos:** Estudio observacional, ambispectivo, multicéntrico y nacional, según práctica clínica habitual. Se evaluaron los cambios del tratamiento de base y coadyuvante, así como los factores de riesgo cardiovascular.

**Resultados:** Se incluyeron 288 pacientes, de los cuales 285 fueron válidos para el análisis. El 17,9% mujeres y la edad media fue 62,2 (12,4) años. La formulación más utilizada del policomprimido CNIC fue 100 mg/40 mg/2,5 mg (55,8%). El 76,5% de los pacientes mantuvieron el tratamiento de base prescrito al alta. En el 8,8% de los pacientes se aumentó la dosis para optimizar el tratamiento y en el 3,5% se disminuyó para optimización terapéutica o por

**Abreviaturas:** cLDL, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CNIC, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares; CV, cardiovascular; PA, presión arterial; SCA, síndrome coronario agudo.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [Marisa.Sol.Bravo.Amaro@sergas.es](mailto:Marisa.Sol.Bravo.Amaro@sergas.es) (M. Bravo Amaro).

X [@Marisolbravoam2](https://twitter.com/Marisolbravoam2), [@LEOPISLA](https://twitter.com/LEOPISLA)

◇ La lista de investigadores se recoge en el [material adicional](#).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2024.03.004>

2605-1532/© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

aparición de efectos secundarios. Todos los participantes recibieron algún tratamiento coadyuvante, principalmente antihipertensivos (34,9%) e hipolipemiantes (28,2%). Se observó una disminución significativa de la media de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad entre el alta y las 2 visitas siguientes ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusiones:** El tratamiento con policomprimido CNIC al alta tras un primer SCA es efectivo y seguro, sin producirse cambios, como tratamiento de base, en la mayor parte de pacientes. Siguiendo práctica clínica, en los casos necesarios, se intensificó el tratamiento incrementando la dosis o asociando, al menos, un fármaco coadyuvante.

© 2024 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Española de Cardiología.

## Therapeutic management of CNIC polypill at discharge from a first acute coronary syndrome in Spain: the PANDORA study

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Coronary heart disease  
Acute coronary syndrome  
CNIC polypill  
Blood pressure  
LDL-Cholesterol

**Introduction and objectives:** The polypill from the Spanish National Centre for Cardiovascular Diseases (CNIC) contains drugs (acetylsalicylic acid/atorvastatin/ramipril) for adequate secondary prevention after acute coronary syndrome (ACS). The aim was to describe the 6-month management of drugs with an effect on cardiovascular prognosis in patients treated with CNIC polypill as a baseline treatment at discharge after a first ACS.

**Methods:** Observational, ambispective, multicenter, national study, according to standard clinical practice. Changes in baseline and adjuvant treatment were evaluated, as well as cardiovascular risk factors.

**Results:** In total, 288 patients were included and 285 were valid for analysis. Among them, 17.9% were women and the mean age was 62.2 (12.4) years. The most prescribed formulation of the CNIC polypill was 100 mg/40 mg/2.5 mg (55.8%). Of the participants, 76.5% maintained the baseline treatment prescribed at discharge. Also, in 8.8% of patients the dose was increased to optimize the treatment and in 3.5% decreased due to the need of therapeutic optimization or the appearance of side effects. All participants reported some adjuvant treatment, mainly antihypertensives (34.9%) and lipid-lowering agents (28.2%). A significant decrease in mean low-density lipoprotein cholesterol was observed between discharge and the following 2 visits ( $P < .0001$ ).

**Conclusions:** After a first ACS, the treatment with CNIC polypill at discharge is effective and safe. CNIC polypill therapy remained unchanged as baseline treatment in most patients. Dose was increased or, at least, an adjuvant treatment was added according to standard clinical practices when it was required.

© 2024 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Española de Cardiología.

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (CV) son el principal motivo de morbimortalidad<sup>1</sup>. En España, estas patologías han sido la primera causa individual de muerte durante más de 30 años, donde la cardiopatía isquémica (CI) es la más frecuente y la responsable de 28.687 fallecimientos en 2022<sup>2,3</sup>. Además, los costes sanitarios son destacables<sup>3</sup>. Una de las expresiones clínicas más frecuentes de la CI es el síndrome coronario agudo (SCA), en aumento desde la década de 1990 con cifras de incidencia superiores a 2.500 nuevos casos al año por millón de habitantes<sup>1</sup>, principalmente por el envejecimiento de la población.

Tras un evento de este tipo es fundamental el control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV)<sup>1,4</sup>. Para ello, además

de cambios en el estilo de vida, existen diferentes estrategias terapéuticas<sup>5</sup>. Las guías clínicas recomiendan como primer paso, junto con medidas higiénico-dietéticas, el uso de hipolipemiantes, antiplaquetarios y antihipertensivos, destacando estatinas, ácido acetilsalicílico (AAS), e inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)<sup>4,6-9</sup>. Las terapias combinadas son necesarias frecuentemente para alcanzar los objetivos terapéuticos, con la posibilidad de añadir al tratamiento de base mencionado, fármacos como ezetimiba, inhibidor de P2Y<sub>12</sub>, diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio o bloqueadores beta.

Actualmente los policomprimidos combinan al menos un antihipertensivo y un hipolipemiente dirigidos al control simultáneo de diferentes factores de riesgo<sup>10</sup>. De esta forma, se evita la polifarmacia y se consigue una mejoría en la adherencia y el control<sup>5</sup>. Recientemente, el estudio SECURE

evidenció una reducción significativa del riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (ECAM) mediante la administración del policomprimido CNIC frente al tratamiento habitual tras un infarto de miocardio (IM)<sup>11</sup>. Datos similares se obtuvieron en el estudio retrospectivo NEPTUNO<sup>12</sup>. En diversos estudios de práctica clínica real, el policomprimido CNIC ha demostrado efectividad en la disminución de la presión arterial (PA) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en prevención CV secundaria<sup>12-15</sup>. Las guías actuales de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan (recomendación IIaB) el policomprimido (compuesto de AAS, ramipril y atorvastatina) para mejorar la adherencia y los resultados clínicos en la prevención secundaria tras un SCA (33% reducción en mortalidad CV)<sup>9</sup>. Se recomienda principalmente al alta, una vez que el paciente se encuentra estable hemodinámicamente<sup>5</sup>. El policomprimido CNIC estudiado ofrece 6 presentaciones diferentes con distintas dosis de atorvastatina (40 o 20 mg) y ramipril (10,5 o 2,5 mg)<sup>5</sup>. Su uso como tratamiento de base permite la posibilidad de combinarla con otros fármacos con el fin de alcanzar los objetivos terapéuticos individualizados<sup>10</sup>.

El objetivo principal del estudio fue describir la gestión terapéutica en pacientes con el policomprimido CNIC como tratamiento de base al alta hospitalaria tras un primer SCA, en España. Como objetivo secundario se encontraba la evaluación del control de los FRCV.

## Métodos

### Diseño del estudio

Estudio observacional, ambispectivo (prospectivo y retrospectivo), multicéntrico y nacional realizado en pacientes tratados al alta hospitalaria de un primer SCA con el policomprimido CNIC (AAS/atorvastatina/ramipril), como tratamiento de base, en cualquiera de sus presentaciones y en condiciones de práctica clínica.

Entre los criterios de inclusión se incluyó el hecho de haber sufrido, en los últimos 4 meses antes de incorporarse al estudio, un primer y único SCA y haber sido tratados con policomprimido CNIC (sin limitar la terapia coadyuvante) como tratamiento de base al alta hospitalaria con intención inicial de continuar con dicho tratamiento. La historia clínica debía recoger información sobre datos del alta hospitalaria y del tratamiento tras el SCA. Además, debían ser mayores de edad ( $\geq 18$  años) y haber entregado el consentimiento informado de su participación por escrito. Fueron excluidos aquellos que no continuaron el seguimiento en el centro participante, los que presentaron alguna contraindicación especificada en la ficha técnica del fármaco en estudio y los que comunicaron antecedentes de CI clínica o revascularización coronaria percutánea o quirúrgica previos al SCA.

El análisis de las variables se basó en 3 momentos evolutivos de la enfermedad: el alta tras el primer episodio de SCA (datos retrospectivos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes), la visita 1 tras el alta (V1), momento de inclusión de los pacientes que cumplían los criterios de selección, y la visita 2 (V2), realizada aproximadamente a los 6 meses tras el alta (datos prospectivos provenientes del cuaderno de reco-

gida de datos) (fig. 1). De acuerdo con las directrices ICH se estableció una muestra necesaria de 267 pacientes válidos. Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia y se adhirieron a la Declaración de Helsinki.

### Variables del estudio

Para la evaluación del objetivo primario, se comunicó retrospectiva y prospectivamente el tratamiento de base indicado al alta hospitalaria, además de los cambios de dosis y sus respectivos motivos. Igualmente, se realizó el análisis de los tratamientos coadyuvantes, definidos como cualquier fármaco con efecto sobre el pronóstico de la patología estudiada.

Respecto a los objetivos secundarios, se analizó el control de los FRCV en los 3 momentos del estudio, y se definió los valores objetivo de control según recomendaciones de las guías vigentes en el momento que se diseñó el protocolo del estudio<sup>6,16</sup>. Además, se registraron las reacciones adversas ocurridas durante el seguimiento.

### Metodología estadística

Las variables categóricas se han descrito por medio de sus frecuencias absoluta y relativa. Las variables continuas se han descrito mediante media, desviación típica, intervalo de confianza 95% (IC95%) de la media, mediana, percentiles 25 y 75, mínimo y máximo, incluyendo el número total de valores válidos.

Para las comparaciones entre periodos de las variables continuas se utilizaron pruebas paramétricas (prueba t de Student para datos apareados) y no paramétricas (Wilcoxon), según procedió, de acuerdo con las características de las variables del estudio (asunción de normalidad), mientras que las variables categóricas se han comparado mediante la prueba de McNemar o el test de simetría de Bowker.

En caso de comparaciones entre grupos, para las variables continuas se han utilizado pruebas no paramétricas (U de Mann-Whitney). En todas las pruebas estadísticas se ha aplicado un nivel de significación estadística de 0,05. Todos los cálculos se han realizado con el paquete de software estadístico SAS, versión 9.4.

## Resultados

### Demografía

La selección, afectada por la pandemia mundial por la enfermedad coronavírica de 2019, se realizó entre octubre de 2020 y diciembre de 2021 con 288 pacientes incluidos en 31 hospitales, de los cuales 285 eran válidos para los análisis de efectividad y seguridad (fig. 1). De estos, el 82,1% eran varones y la media de edad  $62,2 \pm 12,4$  años (tabla 1). El 21,4% tenía antecedentes familiares cardiovasculares, principalmente de CI precoz (75,4%) y de diabetes de tipo 2 (DM2) (16,4%). El 61,4% presentó comorbilidades relevantes, más frecuentemente los siguientes FRCV: hipertensión arterial (29,5%), dislipemia (24,6%) y DM2 (22,5%).

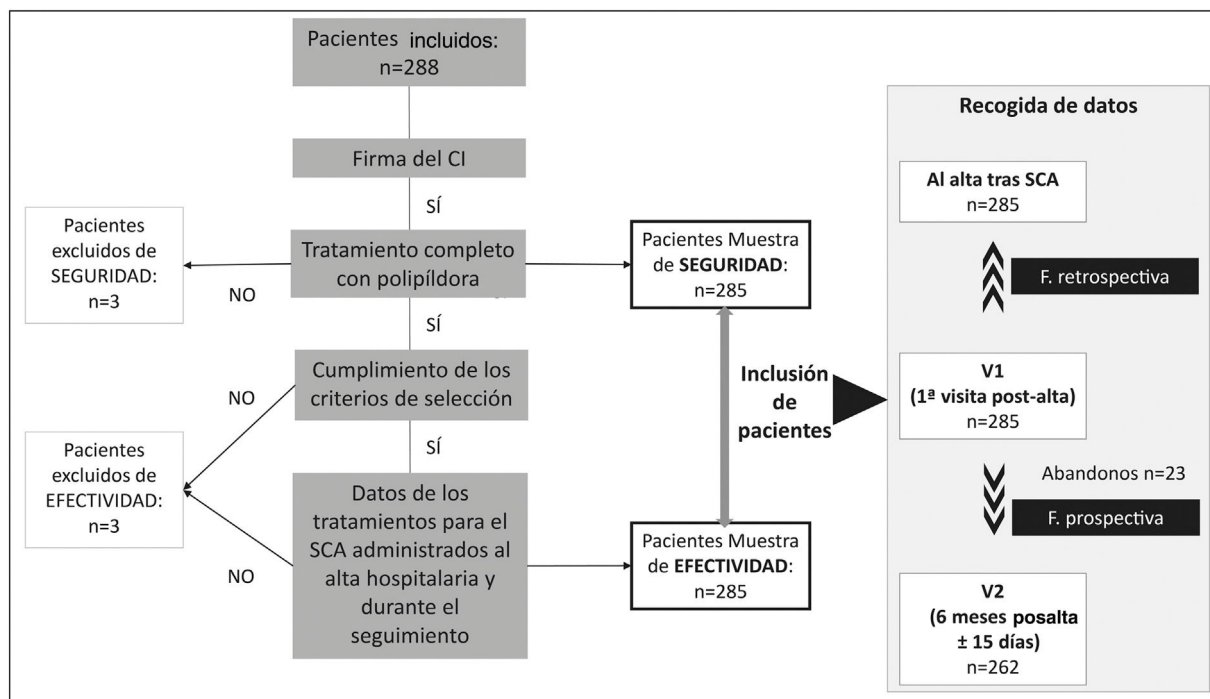


Figura 1 – Diagrama de flujo de pacientes. CI: cardiopatía isquémica; SCA: síndrome coronario agudo; V1: primera visita; V2: segunda visita.

Tabla 1 – Datos sociodemográficos y clínicos de los pacientes

	N = 285
Edad (años), media (DE)	62,2 (12,4)
Sexo, n (%)	
Varón	234 (82,1)
Mujer	51 (17,9)
Procedencia, n (%)	
Domicilio	283 (99,3)
Institucionalizado	2 (0,7)
Antecedentes familiares cardiovasculares, n (%)	
Sí <sup>a</sup>	61 (21,4)
Cardiopatía isquémica precoz <sup>b</sup>	46 (75,4)
Diabetes mellitus tipo 2 <sup>b</sup>	10 (16,4)
Muerte súbita <sup>b</sup>	9 (14,8)
Hipercolesterolemia familiar <sup>b</sup>	1 (1,6)
No	224 (78,6)
Comorbilidades relevantes, n (%) <sup>a,c</sup>	
Sí	175 (61,4)
Dislipemia	70 (24,6)
Diabetes mellitus	64 (22,5)
Hipertensión	84 (29,5)
No	110 (38,6)
Datos del SCA, tiempo transcurrido, media (DE)	
Entre el evento y el alta hospitalaria (días)	5,0 (4,1)
Desde el evento hasta la primera visita tras el alta (meses)	1,5 (0,7)
Desde el alta hospitalaria hasta la primera visita tras el alta (meses)	1,3 (0,7)

DE: desviación estándar; SCA: síndrome coronario agudo.

<sup>a</sup> Un mismo paciente podía marcar más de una categoría.

<sup>b</sup> Basado en n = 61 pacientes con antecedentes familiares.

<sup>c</sup> Basado en el total de la muestra (n = 285 pacientes).

El 91,9% de los pacientes completaron el estudio con una media de seguimiento de 6,28 (0,97) meses. De ellos, 23 pacientes (8,1%) no finalizaron (media de seguimiento de 3,11 [1,84] meses). Solamente un paciente abandonó a petición propia y ningún paciente abandonó por mala adherencia al tratamiento o por fallecimiento.

### Tratamiento de base al alta

Entre las diferentes presentaciones del policomprimido CNIC como tratamiento de base al alta tras un primer SCA, la más utilizada fue 100 mg/40 mg/2,5 mg (55,8%), seguida de 100 mg/40 mg/5 mg (29,8%) y de 100 mg/40 mg/10 mg (13,3%). El uso del policomprimido CNIC con 20 mg de atorvastatina fue muy escaso: la combinación 100 mg/20 mg/2,5 mg representó el 0,7% de las prescripciones, la combinación 100 mg/20 mg/10 mg el 0,4%, mientras que la combinación 100 mg/20 mg/5 mg no fue pautaada a ningún paciente.

### Variables principales

#### Policomprimido CNIC

De los 285 pacientes incluidos en el análisis de efectividad, 218 (76,5%) mantuvieron el tratamiento de base tal y como había sido prescrito al alta, mientras que 67 (23,5%) sufrieron modificaciones: suspensión del tratamiento (11,2%), aumento de dosis (8,8%) o disminución de esta (3,5%) (tabla 2). La media de duración del uso del policomprimido CNIC de estos pacientes fue de  $3,6 \pm 2,3$  meses.

El motivo más frecuente para la suspensión fue la aparición de eventos adversos (50,0%), seguido del fracaso del cumplimiento de objetivos de cLDL (31,3%). El aumento de dosis, en todos los casos, se realizó para la optimización del tratamiento y, en el caso de la disminución, se distribuyeron equitativamente entre la optimización terapéutica y la presencia de eventos adversos (50,0% en ambos casos; tabla 2).

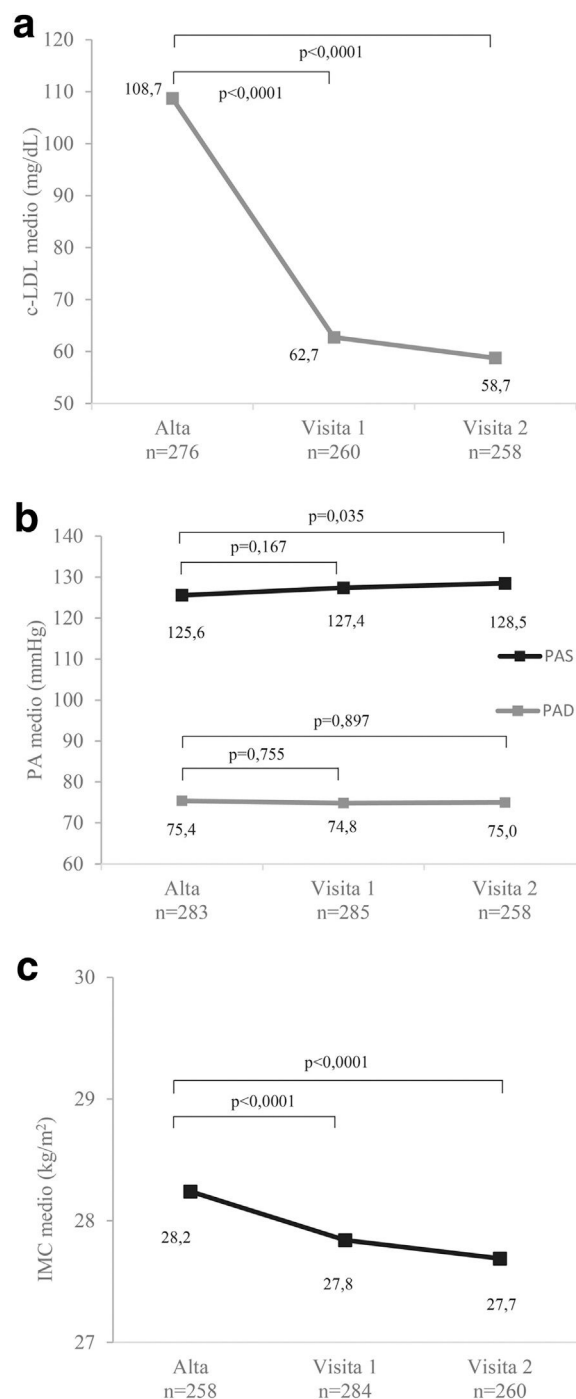
#### Tratamientos coadyuvantes

Todos los participantes recibían algún tratamiento coadyuvante, donde al 83,2% fue prescrito al alta junto al tratamiento de base. Según codificación del Sistema de Clasificación Anatómica, los más frecuentes fueron los asociados con el sistema CV (67,7%) y con el hematológico (32,2%). Del total de tratamientos coadyuvantes del sistema CV prescritos, el 34,9% eran antihipertensivos y el 28,2% hipolipemiantes (tabla 3).

### Variables secundarias

#### Control de LDL

La dislipemia fue una comorbilidad presente en el 24,6% de la muestra (tabla 1), con un valor medio de cLDL de  $108,7 \pm 45,4$  mg/dl (fig. 2). En el momento del alta hospitalaria la mayoría de los pacientes (>90%) presentaban  $cLDL \geq 55$  mg/dl (fig. 3), de los cuales el 37,5% alcanzó niveles de control en V1 y el 42,4% en V2 (tabla 4 y fig. 4). En general, se observó una disminución significativa de la media de



**Figura 2 – Representación gráfica de los valores medios de cLDL (A), PA (B) e IMC (C) de la población del estudio en cada visita y de la significación estadística obtenida tras realizar comparaciones pareadas entre visitas (tabla 1 del material adicional). cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica.**

**Tabla 2 – Gestión de las diferentes presentaciones del policomprimido CNIC**

	Todas las presentaciones <sup>a</sup>	100 mg/40 mg/10 mg	100 mg/40 mg/5 mg	100 mg/40 mg/2,5 mg
<b>Acciones relacionadas con el policomprimido CNIC, n (%)</b>				
Ningún cambio	218 (76,5)	31 (81,6)	68 (80,0)	118 (74,2)
Suspensión del tratamiento	32 (11,2)	3 (7,9)	5 (5,9)	24 (15,1)
<b>Motivo para la suspensión del tratamiento</b>				
No ha alcanzado objetivos	10 (31,3)	1 (33,3)	2 (40,0)	7 (29,2)
Deja de necesitar el principio activo	1 (3,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (4,2)
Evento adverso	16 (50,0)	2 (66,7)	2 (40,0)	12 (50,0)
Otros	5 (15,6) <sup>b</sup>	0 (0,0)	1 (20,0) <sup>e</sup>	4 (16,7) <sup>h</sup>
<b>Aumento de dosis</b>				
Atorvastatina	25 (8,8)	0 (0,0)	7 (8,2)	16 (10,1)
Ramipril	23 (8,1)	0 (0,0)	7 (8,2)	16 (10,1)
<b>Motivo para el aumento de dosis</b>				
Optimización terapéutica	25 (100,0)	0 (0,0)	7 (100,0)	16 (100,0)
Disminución de dosis	10 (3,5) <sup>c,d</sup>	4 (10,5)	5 (5,9) <sup>f,g</sup>	1 (0,6)
Atorvastatina	3 (1,1)	0 (0,0)	2 (2,4)	1 (0,6)
Ramipril	6 (2,1)	4 (10,5)	2 (2,4)	0 (0,0)
Atorvastatina y ramipril	1 (0,6)	0 (0,0)	1 (1,2)	0 (0,0)
<b>Motivo para la disminución de dosis</b>				
Optimización terapéutica	5 (50,0)	2 (50,0)	3 (60,0)	0 (0,0)
Evento adverso	5 (50,0)	2 (50,0)	2 (40,0)	1 (100,0)

CNIC: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.

<sup>a</sup> Se refiere al conjunto de píldoras siguiente: 100 mg/40 mg/10 mg, 100 mg/40 mg/5 mg, 100 mg/40 mg/2,5 mg, 100 mg/20 mg/10 mg y 100 mg/20 mg/2,5 mg.

<sup>b</sup> Especificación de los otros motivos de suspensión del tratamiento de base al alta (resumen de los motivos, n=5): n=1, precio; n=4, otros (verbatim) (n=1, su médico de atención primaria [MAP] lo cambia; n=1, ingreso por fractura de cadera derecha; n=1, retirado por su médico de atención primaria; n=1, disfagia).

<sup>c</sup> Un paciente tuvo disminución de atorvastatina, pero aumento de ramipril, considerando en este caso «disminución de dosis».

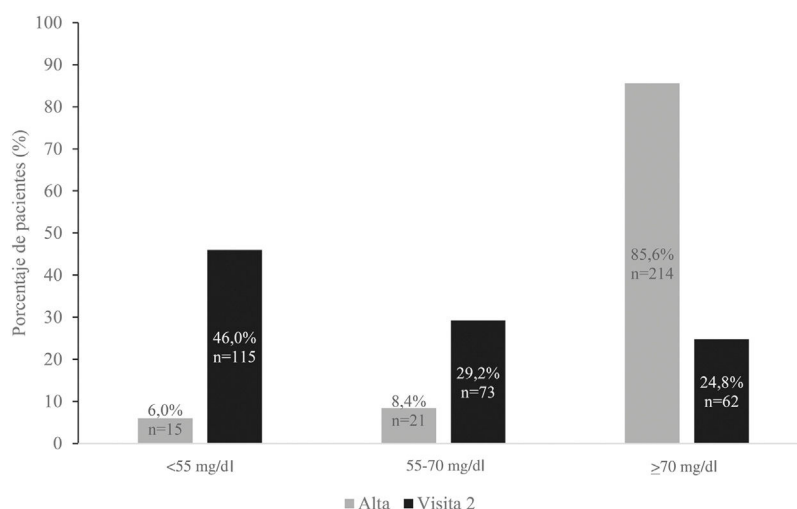
<sup>d</sup> Un paciente tuvo disminución de atorvastatina y de ramipril.

<sup>e</sup> Especificación de los otros motivos de suspensión del tratamiento de base al alta (resumen de los motivos, n=1): n=1, otros (verbatim) (n=1, ingreso por fractura de cadera derecha).

<sup>f</sup> Un paciente tuvo disminución de atorvastatina, pero aumento de ramipril, considerando en este caso «disminución de dosis».

<sup>g</sup> Un paciente tuvo disminución de atorvastatina y de ramipril.

<sup>h</sup> Especificación de los otros motivos de suspensión del tratamiento de base al alta (resumen de los motivos, n=4): n=1, precio; n=3, otros (verbatim) (n=1, su MAP lo cambia; n=1, retirado por su médico de atención primaria; n=1, disfagia).



**Figura 3 – Evolución del porcentaje de pacientes según nivel de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en el alta frente a visita 2.**

cLDL entre el alta frente a V1 y el alta frente a V2 ( $p < 0,0001$ , en ambos casos; [fig. 2](#), [tablas 1 y 2 del material adicional](#)). El valor medio de cLDL al final del estudio fue de  $58,7 \pm 20,4$  mg/dl ([fig. 2](#)).

#### Control de presión arterial

La hipertensión arterial estuvo presente en el 29,5% de los pacientes, donde se observó una media de presión arterial sistólica (PAS)/presión arterial diastólica (PAD) en el momento del

**Tabla 3 – Gestión de los tratamientos coadyuvantes al tratamiento de base al alta (policomprimido CNIC)**

	Todas las presentaciones <sup>a</sup>		
Tratamiento coadyuvante al tratamiento de base al alta, n pacientes (%)	285 (100,0)		
Tipo de tratamiento, n (%) <sup>b</sup>	916 (100,0)		
Sangre y órganos formadores de sangre <sup>b,c</sup>	295 (32,2)		
Ticagrelor <sup>d</sup>	200 (21,8)		
Otros	95 (10,4)		
Sistema cardiovascular <sup>c</sup>	620 (67,7)		
Antihipertensivos	320 (34,9)		
Bisoprolol <sup>e,f</sup>	193 (21,1)		
Amlodipino	35 (3,8)		
Otros	32 (10,0)		
Hipolipemiantes	258 (28,2)		
Ezetimiba <sup>e,g</sup>	125 (13,6)		
Atorvastatina <sup>e,h</sup>	112 (12,2)		
Otros	21 (2,4)		
Sistema musculoesquelético <sup>c</sup>	1 (0,1)		
Acciones, n (%)	916 (100,0)		
Prescrito al alta	762 (83,2)		
Añadido	111 (12,1)		
Cambio de dosis	34 (3,7)		
Cambio de fármaco	9 (1,0)		
Motivos de inicio del tratamiento coadyuvante	Añadido <sup>i</sup>	Cambio de dosis	Cambio de fármaco
Mal control de enfermedad	105 (100,0)	34 (100,0)	9 (100,0)
Mejora	79 (75,2)	12 (35,3)	0 (0,0)
Buen control de enfermedad	3 (2,9)	4 (11,8)	0 (0,0)
Mala tolerabilidad	2 (1,9)	3 (8,8)	2 (22,2)
Petición del paciente	3 (2,9)	7 (20,6)	2 (22,2)
Acontecimientos adversos	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Comorbilidades	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (22,2)
Precio	3 (2,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (11,1)

Clasificación según codificación del Diccionario de Sistema de Clasificación Anatómica.

Tratamientos coadyuvantes reportados con más frecuencia en el periodo de prescripción del tratamiento de base (policomprimido) al alta (excluidos aquellos que se iniciaron el mismo día de V2).

CINC: Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares.

<sup>a</sup> Se refiere al conjunto de píldoras siguiente: 100 mg/40 mg/10 mg, 100 mg/40 mg/5 mg, 100 mg/40 mg/2,5 mg, 100 mg/20 mg/10 mg y 100 mg/20 mg/2,5 mg.

<sup>b</sup> Las N presentadas se refieren al número de tratamientos.

<sup>c</sup> Codificación según diccionario de Sistema de Clasificación Anatómica, versión 2021 (nivel 1 y nivel 5).

<sup>d</sup> N = 282 pacientes (99,0%) especificaron n = 295 tratamientos de sangre y órganos formadores de sangre.

<sup>e</sup> Moléculas más usadas (ticagrelor 21,8%, bisoprolol 21,1%, ezetimiba 13,6% y atorvastatina 40 mg 10,9%).

<sup>f</sup> N = 175 pacientes (61,4%) especificaron n = 193 bisoprolol.

<sup>g</sup> N = 123 pacientes (43,2%) especificaron n = 125 ezetimiba.

<sup>h</sup> N = 100 pacientes (35,1%) especificaron n = 100 atorvastatina de 40 mg.

<sup>i</sup> Basado en n = 111 tratamientos coadyuvantes añadidos (n = 6 tratamientos sin motivo de inicio especificado).

alta dentro del rango de la normalidad (PAS  $125,6 \pm 18,9$  mmHg y PAD  $75,4 \pm 11,6$  mmHg; [fig. 2](#)). Los valores medios de PA se mantuvieron estables a lo largo del estudio, con un ligero aumento en las cifras de PAS al final del seguimiento, pero sin relevancia clínica ([fig. 2](#); [tabla 1 del material adicional](#)). El 55,5% de los pacientes alcanzaron o se mantuvieron en cifras de PA controladas al final del estudio ([tabla 4](#) y [fig. 4](#)).

#### Control de glucohemoglobina

Con respecto al metabolismo glucídico, el 22,5% de los pacientes presentaban DM2 como comorbilidad. En general existió un adecuado control en las sucesivas visitas (más del 70% de los pacientes tenían glucohemoglobina [HbA1c] < 6,5%, al alta, en V1 y V2). El 9,0% no tenía los valores de HbA1c controlados

al alta, pero alcanzaron control en V2 mientras que el 73,1% lo mantuvo desde el alta ([tabla 4](#) y [fig. 4](#)). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las comparaciones entre las visitas ([tabla 4](#); [tabla 1 del material adicional](#)).

#### Sobrepeso/obesidad

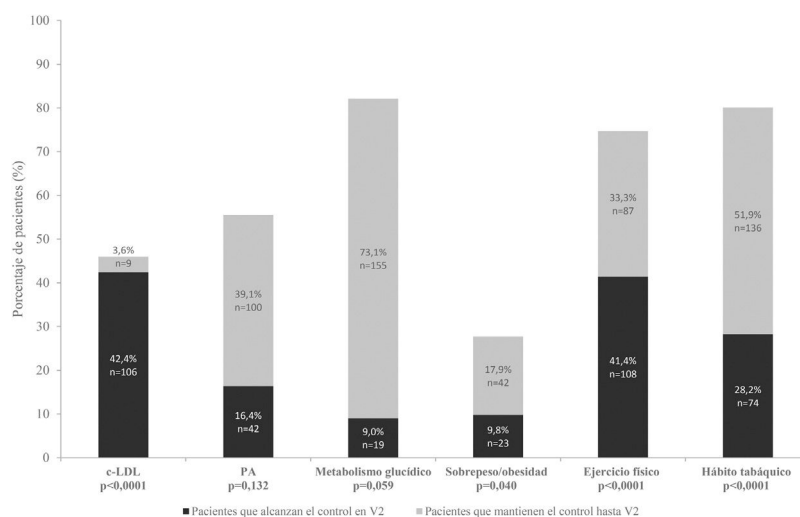
El porcentaje de pacientes con control aumentó a lo largo del estudio, siendo al alta, en V1 y en V2 del 24,4%, 28,2% y 28,8%, respectivamente ([tabla 3 del material adicional](#)). El 9,8% de los pacientes alcanzaron niveles de control del IMC y el 17,9% lo mantuvieron hasta la V2 ([fig. 4](#)). Las disminuciones del IMC fueron estadísticamente significativas a lo largo del estudio:

**Tabla 4 – Comparaciones estadísticas del colesterol LDL, la presión arterial y el metabolismo glucídico, entre los 3 diferentes momentos del estudio (alta, V1 y V2)**

	V1			V2		
	Control, n (%)	No control, n (%)	p* (alta frente a V1)	Control, n (%)	No control, n (%)	p* (alta frente a V2)
<b>Colesterol LDL. Control: &lt; 55 mg/dl, No control: ≥ 55 mg/dl</b>						
Control, n (%)	Al alta 11 (4,4)	5 (2,0)	<0,0001	9 (3,6)	6 (2,4)	<0,0001
No control, n (%)	95 (37,5)	142 (56,1)		106 (42,4)	129 (51,6)	
N válida	253			258		
<b>Presión arterial. Control: PAS &lt; 130 mmHg y PAD &lt; 80 mmHg en &lt; 65 años o PAS &lt; 140 mmHg y PAD &lt; 90 mmHg en ≥ 65 años</b>						
Control, n (%)	Al alta 118 (41,7)	52 (18,4)	0,765	100 (39,1)	57 (22,3)	0,132
No control, n (%)	49 (17,3)	64 (22,6)		42 (16,4)	57 (22,3)	
N válida	283			256		
<b>Metabolismo glucídico. Control: HbA1c &lt; 6,5%, No control: ≥ 6,5%</b>						
Control, n (%)	Al alta 131 (73,2)	4 (2,2)	0,527	155 (73,1)	9 (4,2)	0,059
No control, n (%)	6 (3,4)	38 (21,2)		19 (9,0)	29 (13,7)	
N válida	179			212		

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; HbA1c: glucohemoglobina; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; V1: visita 1; V2: visita 2.

\* Prueba de McNemar.



**Figura 4 – Control de los factores de riesgo al final del estudio. Pacientes que alcanzan control en V2: pacientes no controlados al alta pero que alcanzan control al final del estudio. Pacientes que mantienen el control hasta V2: pacientes controlados desde el alta hasta el final del estudio. Significación estadística obtenida tras realizar comparaciones pareadas entre visitas - Alta y V2 (tabla 4 y tabla 5). cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PA: presión arterial; V1: visita 1; V2: visita 2.**

alta frente a V1 ( $p < 0,0001$ ) y alta frente a V2 ( $p < 0,0001$ ) (fig. 2; tabla 1 del material adicional).

#### Hábito tabáquico

El 24,8% de los pacientes que dejaron de fumar desde el SCA se mantuvieron sin fumar hasta V2, el 3,4% lo dejó en la V1 (tabla 3 del material adicional). En general los no fumadores o exfumadores de más de un año mantuvieron su estado hasta el final del estudio, pero un 19,9% continuó siendo fumador en V2 a pesar del SCA (tabla 5 y fig. 4). Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones con respecto al alta (alta frente a V1,  $p < 0,001$  y alta frente a V2,  $p < 0,0001$ ; tabla 5).

#### Ejercicio físico

Se observaron mejoras en el cumplimiento de ejercicio físico (al menos 30 minutos de ejercicio diario al menos 5 días a la semana) desde el alta hospitalaria hasta V2 (tabla 3 del material adicional). La mayoría de los pacientes inician rutinas de ejercicio físico o las mantienen tanto en V1 como en V2 ( $p < 0,0001$ , en ambos casos) (fig. 4 y tabla 5).

#### Reacciones adversas

Un total de 285 participantes formaron parte de la muestra de seguridad, y solo 20 (7,0%) comunicaron alguna reacción adversa, con un recuento total de 22. Solo una fue



**Tabla 5 – Comparaciones estadísticas entre los 3 diferentes momentos del estudio del sobrepeso/obesidad, el ejercicio físico y el tabaquismo**

	V1			V2		
	Control, n (%)	No control, n (%)	p* (alta frente a V1)	Control, n (%)	No control, n (%)	p* (alta frente a V2)
<b>Sobrepeso/obesidad (IMC). Control: 18-25 kg/m<sup>2</sup>, No control: &lt; 18 o &gt; 25 kg/m<sup>2</sup></b>						
Control, n (%)	Al alta 58 (22,5)	5 (1,9)	0,039	42 (17,9)	11 (4,7)	0,040
No control, n (%)	14 (5,4)	181 (70,2)		23 (9,8)	159 (67,7)	
N válida	258			235		
<b>Ejercicio físico. Control: al menos 30 minutos diarios / 5 días a la semana, No control: no realiza el ejercicio mínimo recomendado</b>						
Control, n (%)	Al alta 99 (34,9)	5 (1,8)	< 0,0001	87 (33,3)	9 (3,5)	< 0,0001
No control, n (%)	105 (37,0)	75 (26,4)		108 (41,4)	57 (21,8)	
N válida	284			261		
<b>Hábito tabáquico</b>						
Control: al alta (pacientes que en la V1 eran nunca fumadores o exfumadores), en V1 (pacientes que en dicha visita eran nunca fumadores, exfumadores o presentaban abstinencia tabáquica desde SCA), en V2 (pacientes que en dicha visita eran nunca fumadores, exfumadores, presentaban abstinencia tabáquica desde SCA o desde la V1)						
No control: al alta (pacientes que en la V1 eran fumadores o presentaban abstinencia tabáquica desde SCA o fumadores), en V1 (pacientes que en dicha visita eran fumadores), en V2 (pacientes que en dicha visita eran fumadores)						
Control, n (%)	Al alta 149 (52,3)	0 (0,0)	< 0,001	136 (51,9)	0 (0,0)	< 0,0001
No control, n (%)	76 (26,7)	60 (21,1)		74 (28,2)	52 (19,9)	
N válida	285			262		

IMC: índice de masa muscular; SCA: síndrome coronario agudo; V1: visita 1; V2: visita 2.  
\* Prueba de McNemar.

**Tabla 6 – Reacciones adversas en la muestra de seguridad**

Paciente con reacciones adversas, n (%)	285 (100,0)
Sí	20 (7,0)
No	265 (93,0)
Pacientes con reacciones adversas graves (afectación hepática), n (%)	1 (0,4)
Reacciones adversas, n (%)	22 (100,0)
Trastornos vasculares (hipotensión)	9 (40,9)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	7 (31,8)
Tos	5 (22,7)
Exploraciones complementarias	2 (9,1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	2 (9,1)
Trastornos hepatobiliares	1 (4,5)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	1 (4,5)
Acción tomada, n (%)	
Interrupción permanente del tratamiento en estudio	13 (59,1)
Reducción de la dosis	6 (27,3)
Interrupción temporal del tratamiento en estudio	2 (9,1)
Desconocida	1 (4,5)
Desenlace, n (%)	
Recuperado	17 (77,3)
En recuperación	5 (22,7)

Porcentajes calculados sobre el total de reacciones adversas registradas (n = 22).  
Codificación según diccionario MedDRA, versión 24.0 (clasificación por grupos y sistemas y términos preferentes).

grave (lesión hepática, codificada según diccionario MedDRA). Adicionalmente, no se observaron eventos adversos con desenlace mortal.

Las reacciones adversas más comunes fueron hipotensión (40,9%) y tos (22,7%). Mayoritariamente, las medidas adoptadas tras sufrir la reacción adversa fueron la discontinuación permanente del tratamiento (59,1%), la discontinuación temporal (9,1%) o la reducción de dosis (27,3%). En la mayoría de los casos (77,3%) el desenlace registrado fue la recuperación (tabla 6).

## Discusión

Entre las distintas estrategias terapéuticas en la prevención CV, se encuentran las combinaciones fijas y los policomprimidos<sup>17-19</sup>. En el estudio SECURE<sup>11</sup>, un ensayo clínico aleatorizado, controlado, multinacional, de fase 3, 2.499 pacientes mayores de 65 años que habían sufrido en los últimos 6 meses un IM fueron aleatorizados a recibir tratamiento con el policomprimido CNIC, o tratamiento habitual durante

36 meses. Se evidenció un significativo menor riesgo de ECAM (variable combinada de muerte CV, IM no fatal, ictus isquémico no fatal o revascularización urgente) tras un IM, tomando el policomprimido en comparación con el tratamiento convencional (9,5% frente al 12,7%; *hazard ratio* [HR]=0,76, IC95%, 0,60-0,96,  $p=0,02$ ). De forma similar, en el estudio de 2 años de vida real NEPTUNO en pacientes con enfermedad CV aterosclerótica establecida este policomprimido se asoció con reducciones significativas de la incidencia acumulada de ECAM recurrentes frente a 3 grupos control (22%,  $p=0,017$ ; 25%,  $p=0,002$  y 27%,  $p=0,001$ ; frente a monocomponentes, equipotentes y otros tratamientos, respectivamente)<sup>12</sup>. El policomprimido CNIC ha demostrado una mejora en la adherencia y en el control de FRCV frente a tratamientos habituales o los componentes por separado en pacientes que han sufrido eventos coronarios agudos<sup>13-15,20</sup>.

Los policomprimidos pueden presentar también limitaciones como el impedimento del ajuste de dosis, afectando a la individualización del tratamiento y, en algunos casos, a la exposición a una terapia innecesaria o a efectos adversos<sup>21,22</sup>. En el caso del policomprimido CNIC en estudio, existen varias presentaciones con diferentes dosis de 2 de sus componentes<sup>4</sup> que facilitan la individualización y la combinación con otros fármacos para alcanzar los objetivos terapéuticos<sup>10</sup>. En nuestro estudio, la tasa de mantenimiento del tratamiento de base al alta fue elevada (76,5%). La presentación más utilizada, en más de la mitad de los participantes, fue la que contenía menor dosis de ramipril y mayor dosis de atorvastatina, 100 mg/40 mg/2,5 mg. No se comunicó prácticamente las presentaciones del policomprimido CNIC con 20 mg de atorvastatina, hecho que se puede relacionar con las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre la gestión de las hiperlipidemias y el SCA. Estas recomiendan estatinas de alta potencia en regímenes de alta intensidad para la prevención secundaria cardiovascular. Dichas terapias de alta intensidad incluyen atorvastatina en dosis de 40 y 80 mg, mientras que la dosis de 20 mg es considerada de intensidad moderada<sup>23</sup>.

En el estudio NEPTUNO<sup>12</sup>, también se estudió la efectividad del policomprimido CNIC sobre el control de FRCV. La proporción de pacientes que alcanzaron control de PA (<130/80 mmHg) aumentó significativamente en las cohortes del policomprimido CNIC y los monocomponentes. Asimismo, el policomprimido CNIC mostró una reducción significativa del cLDL en comparación con las otras cohortes (cLDL, -19,6 mg/dl frente a -12,9; -12,3 y -9,1 mg/dl, respectivamente;  $p < 0,001$ ).

En este estudio, al igual que en las comparaciones con grupos control en el estudio NEPTUNO<sup>12</sup> y el estudio SORS, un registro prospectivo de práctica clínica<sup>11</sup>, los niveles medios de cLDL se redujeron significativamente. Aunque en la última visita de nuestro estudio aun había un alto porcentaje de participantes con cifras de cLDL  $\geq 55$  mg/dl, los resultados de control en V1 y V2 (41,2% y 45,3%) fueron mejores en comparación con otros estudios. En este contexto, cabe mencionar los estudios transversales europeos Da Vinci<sup>24</sup>, realizados en pacientes de 18 países tratados con hipolipemiantes para prevención primaria o secundaria, o Euroaspire V<sup>25</sup> en pacientes de 27 países entrevistados a los 6 meses - 2 años de hospitalización por enfermedad coronaria. En ambos, el punto de

corte fue más alto, 70 mg/dl, con cifras de control del 18% y 32%, respectivamente.

En cuanto al metabolismo glucídico, en estudios anteriores los pacientes con IM fueron tratados durante 6 meses con 80 mg de atorvastatina y mostraron un aumento de la glucohemoglobina (HbA1c, de 6,19 a 6,43;  $p=0,001$ ). Si bien, el ajuste de la dosis podría reducir las complicaciones<sup>26</sup>. No obstante, con los 40 mg utilizados en este análisis, la HbA1c se mantuvo controlada en la mayoría de los casos en todas las visitas, y más del 80% de los pacientes con falta de control pasaron a estarlo en la V2.

Los efectos secundarios de los policomprimidos fueron previamente estudiados en los ensayos SPACE<sup>27</sup> o FOCUS<sup>20</sup>. El primero es un metaanálisis de datos individuales de 3 estudios prospectivos basados en el mismo protocolo con adaptaciones regionales (UMPIRE, Kanyini-GAP e IMPACT), de diseño aleatorizado, abierto y de criterios de valoración ciegos que comparaban el tratamiento con un policomprimido (AAS 75 mg, simvastatina 40 mg, lisinopril 10 mg y atenolol 50 mg o hidroclorotiazida 12,5 mg) y la terapia habitual<sup>27</sup>. El ensayo controlado y aleatorizado FOCUS<sup>20</sup> con una duración de 9 meses comparó otro policomprimido (AAS 100 mg, simvastatina 40 mg y ramipril 2,5; 5 o 10 mg) con los 3 principios activos por separado. El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos, en los 2 estudios<sup>20,27</sup>. Entre los pocos casos de efectos secundarios de este estudio, los eventos más comunicados fueron tos e hipotensión como en la mayoría de los resultados de los ensayos clínicos, con policomprimidos compuestos por AAS, estatinas y antihipertensivos, analizados en la revisión de Chow y Meng<sup>28</sup>. La tos irritativa es un efecto adverso extensamente documentado en el tratamiento con IECA con un rango de incidencias mundial de 3,9-35%<sup>29,30</sup>, entre el que se encuentra el 22,7% de nuestro estudio. La hipotensión es también un efecto adverso frecuente en el tratamiento antihipertensivo<sup>31</sup>. Sin embargo, la clasificación de la hipotensión como reacción adversa podría considerarse en algunos casos como errónea. Esto se debe a la posibilidad de que se produjera hipotensión porque el paciente presentaba disminución de su PA con las medidas higiénico-dietéticas y no necesitara tratamiento antihipertensivo, lo que llevó a su retirada o disminución de dosis. Por lo tanto, la hipotensión en algunas situaciones no debería ser considerada como reacción adversa al fármaco, sino como mejoría de la enfermedad.

### Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio se encuentra el carácter retrospectivo de parte de este. La información utilizada en este caso es la recogida en las historias clínicas sin un diseño previo de su obtención. De esta forma, algunos de los datos de pacientes pueden no estar disponibles. Además, el tiempo de seguimiento en comparación con otros estudios que evalúan el policomprimido CNIC<sup>12,15,17-19</sup> es corto, por lo que fue necesario prolongarlo para obtener resultados más veraces. Asimismo, podría existir un infradiagnóstico inicial de la dislipemia en los participantes, ya que al inicio del estudio solo la presentaba el 24,6% y, sin embargo, al alta hospitalaria el 93,6% mostraba niveles de cLDL superiores a 55 mg/dl. Se tuvieron en cuenta tanto los posibles sesgos de selección de pacientes inherentes a todo estudio, donde los pacientes muy

complejos con polipatología y polifarmacia no se incluyeron, como los sesgos de sexo y género, siempre de acuerdo con el diseño metodológico del estudio (inclusión consecutiva).

## Conclusiones

El tratamiento con policomprimido CNIC al alta tras un primer SCA es efectivo y seguro, sin producirse cambios, como tratamiento de base, en la mayor parte de pacientes. La dosificación más prescrita es la de mayor dosis de atorvastatina (40 mg), y generalmente se asocia, al menos, un fármaco coadyuvante. Los cambios de dosis se efectuaron principalmente con el fin de optimizar su efecto terapéutico.

### ¿Qué se sabe del tema?

- Las guías clínicas recomiendan principalmente el uso de hipolipemiantes, antiagregantes plaquetarios y antihipertensivos, destacando estatinas, AAS e IECA.
- El estudio SECURE ha evidenciado un significativo menor riesgo de ECAM mediante la administración del policomprimido CNIC tras un IM.
- El policomprimido CNIC formado por AAS, atorvastatina y ramipril ha demostrado efectividad en el control de la PA y cLDL en prevención secundaria.

### ¿Qué novedades aporta?

- La mayoría de los pacientes (76,5%) mantuvieron el tratamiento de base con el policomprimido CNIC desde el alta. La formulación más utilizada fue AAS 100 mg, atorvastatina 40 mg y ramipril 2,5 mg (55,8%).
- El 83,2% de los tratamientos coadyuvantes eran prescritos al alta junto al policomprimido CNIC, de los que destacan los antihipertensivos (34,9%) y los hipolipemiantes (28,2%).
- Al alta >90% de los pacientes presentaban valores de cLDL  $\geq 55$  mg/dl ( $108,7 \pm 45,4$  mg/dl). Se observó una disminución significativa de la media de cLDL entre el alta V1 y el alta V2;  $p < 0,0001$  en ambos casos.

## Financiación

El trabajo fue financiado por Ferrer Internacional.

## Consideraciones éticas

Los procedimientos fueron aprobados por el Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia y se adhirieron a la Declaración de Helsinki. Los pacientes entregaron el consentimiento informado de su participación por escrito. Se han tenido en cuenta los posibles sesgos de sexo y género en la elaboración de este artículo. El manuscrito cumple con las directrices STROBE.

## Declaración sobre el uso de inteligencia artificial

No se usó ninguna herramienta de inteligencia artificial para preparar este trabajo.

## Contribución de los autores

Todos los autores contribuyeron a la recopilación de datos, revisaron críticamente el manuscrito y aprobaron su publicación en la forma actual. M. Bravo Amaro y L. Pérez de Isla redactaron el manuscrito.

## Conflicto de intereses

M. Bravo Amaro, F. Marín, L. García Bueno y L. Pérez de Isla recibieron apoyo de Ferrer Internacional para el manuscrito presentado. Los siguientes autores fueron receptores de pagos u honorarios por conferencias, presentaciones, paneles de conferenciantes, redacción de manuscritos o eventos educativos: M. Bravo Amaro (Daichi Sankyo, Novartis, Amgen y Novo Nordisk), F. Marín (Boehringer-Ingelheim, AstraZeneca), L. Pérez de Isla (Novartis, Amgen, MSD). F. Marín (Boehringer-Ingelheim y Pfizer/BSM) y L. Pérez de Isla (Amgen, Sanofi y Novartis) por consultorías. F. Marín recibió pagos por asistir a reuniones o viajes, así como por la participación en comités de expertos (CRI-AFNET). El resto de los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Los autores agradecen a M. Clemente y C. Romero de Adknoema Health Research su ayuda en el desarrollo del estudio y apoyo editorial.

## Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.rccl.2024.03.004>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Cardiopatía isquémica. 2020. Disponible en: <https://www.farmaceticos.com/infornes-tecnico-profesionales/cardiopatia-isquemica-punto-farmacologico-no-145>. Consultado 5 Mar 2024.
2. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2022. Disponible en: <https://www.ine.es/prensa/edcm.2022.pdf>. Consultado 5 Mar 2024.
3. Décano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of Acute Coronary Syndromes in Spain: Estimation of the Number of Cases and Trends From 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:472–481.
4. Marzal D, Rodríguez Padial L, Arnáiz JA, et al. Use of the cardiovascular polypill 40 mg in secondary cardiovascular prevention. *Clin Investig Arterioscler*. 2018;30:240–247.

5. Grigorian-Shamagian L, Edel K, Esteve-Pastor MA, et al. Practical Decision Algorithms for the Use of the Cardiovascular Polypill in Secondary Prevention in Europe. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:663361.
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37:2315–2381.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42:3227–3337.
8. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42:1289–1367.
9. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44:3720–3826.
10. Webster R, Castellano JM, Onuma OK. Putting polypills into practice: challenges and lessons learned. *Lancet.* 2017;389:1066–1074.
11. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, et al. Polypill strategy in secondary cardiovascular prevention. *N Engl J Med.* 2022;387:967–977.
12. González-Juanatey JR, Cordero A, Castellano JM, 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;361:116–123.
13. Castellano JM, Verdejo J, Ocampo S, 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.
14. Gómez-Álvarez E, Verdejo J, Ocampo S, et al. 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.
15. 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.
16. Escobar C, Anguita M, Arrarte V, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:161–167.
17. Thom S, Poulter N, Field J, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;310:918–929.
18. Selak V, Elley CR, Bullen C, et al. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomized controlled trial in primary care. *BMJ.* 2014;348:g3318.
19. Patel A, Cass A, Peiris D, et al. A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:920–930.
20. Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2071–2082.
21. López-Jaramillo P, González-Gómez S, Zarate-Bernal D, et al. Polypill: an affordable strategy for cardiovascular disease prevention in low-medium-income countries. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2018;12:169–174.
22. Roy A, Naik N, Srinath Reddy K. Strengths and limitations of using the polypill in cardiovascular prevention. *Curr Cardiol Rep.* 2017;19:45.
23. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, 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.
24. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, 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;28:1279–1289.
25. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer 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;26:824–835.
26. Fariba F, Akhavan M, Seif Rabee M. Investigating the effect of atorvastatin drug on HbA1c in patients with myocardial infarction hospitalized in Farshchian Hospital, Hamadan province, Iran, in 2014-2015 (a before-after study). *Electron J Gen Med.* 2019;16:em111.
27. Webster R, Patel A, Selak V, et al. Effectiveness of fixed dose combination medication ('polypills') compared with usual care in patients with cardiovascular disease or at high risk: A prospective, individual patient data meta-analysis of 3140 patients in six countries. *Int J Cardiol.* 2016;205:147–156.
28. Chow CK, Meng Q. Polypills for primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2019;16:602–611.
29. Wyskida K, Jura-Szołtys E, Smertka M, Owczarek A, Chudek J. Factors that favor the occurrence of cough in patients treated with ramipril—a pharmacoepidemiological study. *Med Sci Monit.* 2012;18:PI21–PI28.
30. Lavorini F, Chellini E, Innocenti M, et al. A crossover randomized comparative study of zofenopril and ramipril on cough reflex and airway inflammation in healthy volunteers. *Cough.* 2014;10:7.
31. Messerli FH, Bangalore S, Rimoldi SF, Gąsowski J, Nussberger J. Are ACE inhibitors acceptable ingredients in polypills? *Lancet.* 2017;390:26.