

La llamada polipill: ¿una solución o un problema?

The so-called polypill: the solution or the problem?

Luz Álvarez, Ginés Sanz

Plataforma de Investigación Traslacional, Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Madrid, España

RESUMEN

El concepto de *polypill* o polipastilla para la prevención de las enfermedades cardiovasculares se introdujo a comienzos del presente siglo. La publicación en 2003 de un artículo de Wald y Law abrió un amplio debate sobre su utilidad. La propuesta inicial de esos autores implicaba administrar sistemáticamente a todos los individuos mayores de 55 años una combinación a dosis fijas o *polypill* con seis principios activos, con la esperanza de prevenir hasta un 80% de los eventos coronarios. Esta estrategia, denominada por los autores estrategia de vacunación (vaccination approach), ha sido cuestionada ampliamente y su eficacia y su costeefectividad no se han demostrado. Por el contrario, la utilización de la *polypill* en pacientes con enfermedad previa o en riesgo elevado de padecerla, con el fin de mejorar el coste del tratamiento y la adherencia a este, parece ganar adeptos. Esta estrategia de sustitución puede mejorar la prevención en países en desarrollo y entre los segmentos más pobres de la población. Varios ensayos clínicos actualmente en marcha definirán con precisión el papel de la *polypill* en prevención cardiovascular.

Palabras clave: *Polypill*, combinación a dosis fijas, prevención cardiovascular, factores de riesgo.

ABSTRACT

The concept of using a polypill for the prevention of cardiovascular disease was first suggested at the beginning of the present century. An article published by Wald and Law in 2003 set off a lengthy debate about the usefulness of the polypill. The two authors' initial proposal was for all individuals aged over 55 years to regularly receive a polypill containing a fixed-dose combination of six active substances in the hope that it would prevent as much as 80% of all coronary disease events. This strategy, which the authors termed the "vaccination approach", has been widely questioned and neither its efficacy nor costeffectiveness has been demonstrated. In contrast, the idea of giving polypills to patients who have previously had heart disease or who are at an increased risk of disease, with the aim of reducing the cost of treatment and of improving adherence, appears to be gaining support. This substitution approach could help improve cardiovascular prevention in developing countries and in poorer segments of the population. A number of clinical trials that are currently underway will give us a more precise assessment of the role of the polypill in cardiovascular prevention.

Key words: Polypill, fixed-dose combination, cardiovascular prevention, risk factors.

Correspondencia: Ginés Sanz. Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares, Melchor Fernández Almagro, 3, 28029 Madrid, España. Correo electrónico: gsanz@cnic.es

CONCEPTO DE POLYPILL

El concepto de *polypill* o polipastilla para la prevención de las enfermedades cardiovasculares se introdujo a comienzos del presente siglo;¹ no obstante, la idea se popularizó a raíz de la publicación en 2003, en *British Medical Journal*, de un trabajo de los autores ingleses Wald y Law.² La publicación abrió un amplio debate que aún persiste.³⁻⁵ La propuesta inicial de Wald y Law implicaba el desarrollo de una combinación a dosis fijas (CDF) o *polypill* que incluyese seis principios activos y se administrase a todos los individuos mayores de 55 años independientemente de su perfil de riesgo cardiovascular. El efecto esperado era la reducción en más del 80% en la incidencia de accidentes coronarios.² La propuesta se basaba en que casi el 90% de todos los accidentes cardiovasculares ocurren en esta franja de edad y

en que el grado de adherencia de los individuos sanos a los hábitos de vida saludables es muy bajo. Como consecuencia de todo esto, la incidencia de la enfermedad en el mundo continúa aumentando.⁶

Durante la última década, el número de publicaciones científicas sobre la *polypill* y las referencias a ella en los medios de comunicación han crecido de forma exponencial. Las discrepancias que a menudo ponen de manifiesto estas publicaciones se deben a la falta de una definición del término *polypill*, las diferentes poblaciones en que idealmente debería utilizarse y la ausencia de estudios que confirmen la validez del concepto.

La utilización de CDF en cardiología no es nueva. Hace más de tres décadas ya existían en la farmacopea CDF para el tratamiento de la hipertensión arterial que incluían, por ejemplo, alcaloides de la *rawolfia* y diuréticos. La mayoría de

estas presentaciones farmacológicas cayeron en desuso por la dificultad en individualizar el tratamiento y ajustar las dosis adecuadas a las necesidades del paciente. En la actualidad se comercializan de nuevo CDF para el tratamiento de la hipertensión arterial o la dislipemia. Para diferenciarlo de estas formulaciones, el término *polypill* en prevención cardiovascular debería reservarse para una CDF que contenga tres o más principios activos dirigidos al control de varios (diferentes) factores de riesgo simultáneamente.

Una segunda fuente de discrepancias es la indicación para la que se pretende utilizar la *polypill*; es importante diferenciar dos posibles estrategias. La inicialmente propuesta por Wald y Law, lo que estos autores denominan *vaccination approach*, supone la administración a individuos sin enfermedad previa, seleccionados exclusivamente por su edad; es decir, utilizar la *polypill* como una medida más en prevención primaria, junto con la promoción de los hábitos de vida saludables.^{2,7,8} La otra posibilidad es administrar la *polypill* a pacientes con enfermedad previa (infarto de miocardio) o de alto riesgo, para quienes los fármacos incluidos en la *polypill* ya están indicados. En esta estrategia, que podríamos denominar de «sustitución», una sola cápsula sustituye a varios fármacos con el fin de facilitar el tratamiento y mejorar la adherencia a este.^{9,10}

La utilidad de la *polypill* y los problemas que puede plantear cada una de estas dos estrategias, prevención primaria (*vaccination approach*) o administración a pacientes de alto riesgo o con enfermedad previa («sustitución»), son diferentes y consecuentemente se deben analizar por separado (fig. 1).

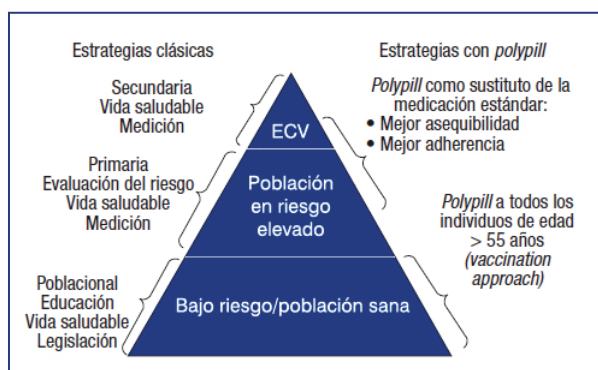


Figura 1. Prevención cardiovascular de acuerdo con el concepto y las estrategias clásicas y con la introducción de la *polypill*.

POLYPILL EN PREVENCIÓN CARDIOVASCULAR PRIMARIA (VACCINATION APPROACH)

Argumentos a favor

Como ya se ha mencionado, el principal argumento a favor de la utilización de una *polypill* en todos los individuos mayores de 55 años sin enfermedad cardiovascular previa se basa en que la mayoría de los accidentes coronarios y cerebrovasculares ocurre en personas de esa edad, con elevaciones moderadas de los factores de riesgo, concretamente de la presión arterial y el colesterol.¹ Según Wald y Law, limitando el tratamiento exclusivamente a los pacientes con cifras elevadas de estos factores, se deja sin protección a la mayoría de los individuos que sufrirán un accidente cardiovascular. Además, es evidente que la capacidad de discriminación y predicción individualizada de los métodos de evaluación del riesgo (scores o puntuaciones de riesgo) de que disponemos hoy es muy limitada.

A su vez, la estrategia de administración sistemática de la *polypill* en prevención primaria obviaría, según esos autores, la necesidad de visitas médicas, lo que repercutiría en un menor coste sanitario. Teóricamente, esta ventaja sería especialmente importante en países en desarrollo, en los que el acceso al sistema sanitario es difícil y a menudo costoso para el paciente.

Argumentos en contra

El concepto de una *polypill* para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares ha sido muy cuestionado desde el comienzo. Diversos autores han expresado dudas sobre su factibilidad y su eficacia.^{4,5,9-14} En primer lugar, insisten en que la reducción de un 80% en la incidencia de accidentes coronarios es muy optimista y se basa en metaanálisis de ensayos clínicos, alejados de la realidad clínica. De hecho, los escasos estudios publicados sobre la eficacia de una *polypill* en prevención primaria avalan estas dudas, ya que los efectos observados en la presión arterial y el perfil lipídico son menores que lo esperado según los cálculos de Wald y Law.^{15,16} Por el contrario, la tasa de abandonos del tratamiento por efectos adversos de la *polypill* es algo superior a la señalada en el artículo original.¹⁷ Además, se duda de la eficacia en prevención primaria de algunos de los componentes de la *polypill* original, como la ácido acetilsalicílico, especialmente en determinados grupos de población (mujeres), o el ácido fólico.⁴

La principal objeción a la estrategia de «vacunación» con *polypill* en prevención primaria es que se medicaliza a toda la población a partir de los 55 años, sin que conozcamos los efectos psicológicos negativos que esta medida pueda tener. Es posible incluso que los efectos adversos determinen un incremento en el número de visitas médicas y el gasto sanitario. Finalmente, no se conoce la relación coste-beneficio de la *polypill* en prevención primaria y, por el contrario, algún cálculo inicial, sobre una base exclusivamente teórica, indica que esta medida sólo es coste-efectiva en individuos de alto riesgo.¹⁸

EXPERIENCIA CON LA POLYPILL EN PREVENCIÓN PRIMARIA (ESTRATEGIA DE «VACUNACIÓN»)

A pesar de las dudas vertidas sobre la estrategia de la *polypill* en prevención primaria, una serie de laboratorios farmacéuticos, principalmente radicados en India, han desarrollado *polypills* con esta indicación (tabla 1). La mayoría de ellas contienen como componentes activos ácido acetilsalicílico, una estatina (generalmente simvastatina), un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) (lisinopril o ramipril) y en algún caso un diurético. Dos de ellas, Ramitorva® (Polycap), de laboratorios Cadila, y la Red Pill®, del laboratorio Dr. Reddys, se han ensayado en diversos estudios.^{15,17} Es importante resaltar que ninguno de estos estudios analiza exactamente la estrategia de «vacunación» propuesta por Wald y Law, ya que los pacientes incluidos en ellos estaban seleccionados y tenían, en general, algún factor de riesgo.

El estudio TIPS analizó el efecto de una *polypill* con cinco componentes (Polycap®) en 2 063 pacientes mayores de 45 años sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, pero con al menos un factor de riesgo.¹⁵ La Polycap® contiene un diurético (tiazida), atenolol, ramipril, simvastatina y ácido acetilsalicílico. Su efecto en la agregación plaquetaria, la concentración de colesterol y la presión arterial se comparó con el de los

distintos fármacos administrados por separado o en diversas combinaciones de dos o tres de ellos.

En general, Polycap® fue bien tolerada y su efecto en la agregación plaquetaria y la presión arterial fue similar a la de los comparadores. Sin embargo, la reducción de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) fue inferior a la que se observó con simvastatina sola. Además, la reducción del riesgo cardiovascular total alcanzó el 50%.¹⁵

Más recientemente, dos estudios han analizado la aceptación de los pacientes y la capacidad de modificar los factores de riesgo (colesterol y presión arterial) de la *polypill* del laboratorio Dr. Reddys Red Pill®. En el primer estudio se distribuyó aleatoriamente a 216 pacientes sin enfermedad previa pero con un riesgo a 10 años > 20% en dos grupos, uno a *polypill* y el otro a tratamiento convencional. La aceptación de los pacientes y los médicos fue buena, pero no se logró demostrar ninguna ventaja de la *polypill* en cuanto a reducción de la presión arterial y el colesterol. Hay que señalar que el seguimiento fue muy corto, totalmente insuficiente para detectar cambios en adherencia al tratamiento.¹⁹

En el segundo estudio, se aleatorizó a 378 sujetos sin enfermedad coronaria previa y con un riesgo a 5 años > 7,5% a un grupo tratado con *polypill* y un grupo a placebo. Las variables principales eran el efecto en la presión arterial, el colesterol y la aceptación del paciente a 3 meses. En comparación con el placebo, la *polypill* redujo significativamente la presión arterial y el colesterol. Sin embargo, el 58% de los individuos tratados con la Red Pill® sufrieron algún efecto adverso, lo que obligó a interrumpir el tratamiento en el 18% de los casos.¹⁷

Finalmente, otro estudio realizado en Irán empleó una *polypill* que contenía tiazida, ácido acetilsalicílico, enalapril y atorvastatina; se aleatorizó a 475 sujetos sin enfermedad previa ni hipertensión arterial a placebo o *polypill*, con seguimiento de 12 meses. La *polypill* redujo la presión arterial y el colesterol, aunque su efecto fue menor de lo esperado.

Tabla 1. *Polypills* para prevención cardiovascular

Laboratorio	Polypill	Principios activos
Dr. Reddys	Red Heart Pill 1®. Prevención secundaria.	ASS 75 mg. lisinopril 10 mg. simvastatina 40 mg. atenolol 50 mg.
Dr. Reddys	Red Heart Pill 2®. Prevención primaria.	ASS 75 mg. lisinopril 10 mg. simvastatina 20 mg. hidroclorotiazida 12,5 mg
Cadila	Ramitorva®. Prevención primaria.	ASS 100 mg, simvastatina 20 mg, ramipril 5 mg. atenolol 50 mg, hidroclorotiazida 12,5 mg.
Zydus Cadila	Zycad 4®. Prevención primaria	ASS 75 mg. atorvastatina 10 mg. ramipril 5 mg. metoprolol 50 mg.
CNIC-Ferrer	Trinomia®. Prevención secundaria	ASS 100 mg. simvastatina 40 mg. ramipril 2,5/5/10 mg.

ASS: ácido acetilsalicílico.

Este estudio tiene algunos defectos metodológicos, incluido un sesgo en la inclusión de pacientes y diferencias basales entre los dos grupos.¹⁶

En resumen, la experiencia disponible con la polypill en prevención primaria es muy escasa. No hay estudios que analicen la estrategia de administración indiscriminada a todos los mayores de 55 años (estrategia de «vacunación») propuesta por Wald y Law. En realidad, los estudios publicados seleccionan a los pacientes según determinado riesgo coronario. Además, la muestra es pequeña y los estudios no proporcionan información sobre la incidencia de eventos coronarios. Esto es particularmente importante, ya que todas las polypill ensayadas contienen ácido acetilsalicílico, cuyo papel en prevención primaria está en discusión. Asimismo, la eficacia de los IECA en población sana tampoco se ha documentado convenientemente.

POLYPILL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PREVIA O DE ALTO RIESGO (ESTRATEGIA DE SUSTITUCIÓN)

Aunque la utilización de una polypill en pacientes con enfermedad previa o en riesgo elevado de enfermedad coronaria no era un objetivo de la propuesta inicial de Wald y Law, esta indicación está ganando adeptos y para muchos expertos es el futuro de esta terapéutica.⁹ De hecho, la Organización Mundial de la Salud, entre otros organismos internacionales, se ha pronunciado a favor de investigar activamente en este campo.²⁰⁻²²

Argumentos a favor

La evidencia clínica en favor de la utilización de ácido acetilsalicílico, estatinas, bloqueadores beta e IECA en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio es definitiva. Múltiples trabajos han demostrado un efecto positivo de estos fármacos en la supervivencia.²³ Además, varios registros con un número considerable de pacientes han demostrado que la administración simultánea de tres o cuatro de ellos determina una reducción de la mortalidad superior a la que obtiene la administración de uno o ninguno.^{24,25} De esta forma, todas las guías clínicas aconsejan su utilización sistemática en los pacientes que han tenido un infarto y no tengan contraindicaciones.^{26,27} La ácido acetilsalicílico, las estatinas y los IECA están indicados también para pacientes que, sin haber tenido todavía la enfermedad, están en riesgo elevado de padecerla por tener una combinación de factores de riesgo muy desfavorable. No obstante, el éxito de la prevención cardiovascular farmacológica en estos grupos de

pacientes se ve limitado por varios factores: la falta de adherencia de los profesionales de la salud a las guías clínicas, el coste elevado de la medicación y la falta de adherencia al tratamiento de los pacientes.

A pesar de la creencia popular de que la enfermedad coronaria es una condición propia de las clases acomodadas, casi el 80% de los accidentes coronarios que ocurren en el mundo suceden en países en desarrollo.²⁸ En Occidente, los segmentos más desfavorecidos de la población presentan tasas más elevadas de mortalidad por enfermedad cardiovascular.^{29,30} La accesibilidad y asequibilidad del tratamiento para estos pacientes es muy baja. Por ejemplo, se ha observado que, en determinados países, hay medicamentos sólo en el 20% de los establecimientos sanitarios.³¹ En otros países, un trabajador debería dedicar más del 50% de su salario para adquirir los medicamentos necesarios para 1 mes de tratamiento.³² En consecuencia, una prevención cardiovascular efectiva exige, además de promover hábitos de vida saludable, conseguir que la medicación esté al alcance de los más desfavorecidos y a un precio asequible. La experiencia reciente con la *polypill* desarrollada por el CNIC y el laboratorio Ferrer Internacional (Trinomia®) confirma que es posible comercializar una *polypill* cuyo precio sea un 50% inferior al de los componentes genéricos adquiridos por separado.

La falta de adherencia al tratamiento de los pacientes crónicos es un grave problema al que se ha prestado escasa atención. Sólo recientemente se ha reconocido su importancia y sus consecuencias.^{33,34} Se acepta que menos del 50% de los pacientes con una enfermedad crónica toman la medicación adecuadamente. En un estudio realizado en Estados Unidos sobre pacientes a los que se prescribió tratamiento hipotensor e hipolipemiente, menos del 40% seguía tomando la medicación a los 3 meses de su inicio.³⁵ Además, se ha demostrado que en los pacientes coronarios la falta de adherencia se acompaña de mayor mortalidad.^{36,37} Los factores que determinan la mala adherencia al tratamiento son muy variados e incluyen factores económicos, sociales y culturales, entre otros. La complejidad del tratamiento que recibe el paciente es uno de los factores más importantes; así, cuanto mayor es el número de medicamentos que toma diariamente, más frecuente es el incumplimiento terapéutico, especialmente si además del tratamiento oral debe seguir dietas, tratamientos por otras vías o medidas de autocontrol (glucemia).³⁸ Por el contrario, algunos estudios han observado que las CDF mejoran la adherencia en comparación con la administración de los fármacos por separado.³⁹ Aunque todavía no hay estudios que

lo demuestren, es lógico pensar que en estos pacientes con medicaciones complejas la *polypill* puede mejorar la adherencia al tratamiento.

En resumen, dos argumentos, la reducción del coste de la medicación y la mejora de la adherencia al tratamiento, justifican el desarrollo de una *polypill* para prevención cardiovascular en pacientes de alto riesgo. Además, en este contexto, la eficacia de los fármacos ya está ampliamente demostrada y el desarrollo de una *polypill* para esta indicación sólo requerirá demostrar la bioequivalencia del nuevo preparado farmacéutico.

Argumentos en contra

Las guías clínicas establecen objetivos terapéuticos muy precisos para la prevención cardiovascular, especialmente en lo que se refiere a niveles de colesterol total, cLDL y presión arterial.^{26,27} Alcanzar estos objetivos en un determinado paciente exige individualizar las dosis de los medicamentos e incrementarlas según la respuesta, que es muy variable de un individuo a otro. Este enfoque requiere una buena accesibilidad del sistema sanitario, con frecuentes visitas al médico, especialmente al comienzo del tratamiento, así como disponibilidad y asequibilidad de la medicación. Finalmente, el paciente debe tomar adecuadamente la medicación prescrita. El concepto de *polypill*, que es una combinación a dosis fijas, hace imposible este enfoque. No obstante, como se ha mencionado en el apartado anterior, la atención personalizada es posible sólo para una parte menor de la población mundial que reside en países desarrollados con buenos sistemas sanitarios. Incluso en estos ambientes, la adherencia al tratamiento es un problema que la *polypill* puede mejorar.

Experiencia con la polypill en pacientes con enfermedad previa o de alto riesgo (estrategia de sustitución)

Actualmente se están llevando a cabo dos grandes estudios con el objetivo de probar el concepto de *polypill* en pacientes con infarto de miocardio o alto riesgo. El estudio UMPIRE analizará la eficacia de dos CDF desarrolladas por el laboratorio Dr. Reddys que contienen ácido acetilsalicílico, tiazida, simvastatina y lisinopril (Red Pill[®] 1) o ácido acetilsalicílico, atenolol, simvastatina y lisinopril (Red Pill[®] 2). Se incluirá a 2 000 pacientes con enfermedad coronaria o en riesgo elevado de padecerla. Las variables primarias son factibilidad, efecto de la medicación en los factores de riesgo y seguridad. El seguimiento será de 2 años.⁴⁰

El segundo estudio (Proyecto FOCUS) analizará los factores que determinan la prevención cardiovascular inadecuada en pacientes con infarto de miocardio (FOCUS fase 1) y evaluará la eficacia de la *polypill* desarrollada por CNIC-Ferrer (Trinomia[®]) en mejorar la adherencia al tratamiento y el control de la presión arterial y el colesterol en comparación con el tratamiento convencional (FOCUS fase 2). La fase 1 incluirá a 4 000 pacientes en cinco países: Argentina, Brasil, Italia, Paraguay y España. La fase 2 es un ensayo clínico abierto, controlado y con distribución aleatoria de 1 340 pacientes en los mismos países.⁴¹

Es previsible que entre ambos estudios quedará bien delimitado el papel de la *polypill* en estos pacientes con enfermedad coronaria o en riesgo de padecerla.

En conclusión, la *polypill*, definida como una CDF que contiene varios componentes activos dirigidos a distintos factores de riesgo, puede ser un instrumento útil para la prevención cardiovascular en pacientes de alto riesgo o con enfermedad previa. Los pacientes de países en desarrollo, los segmentos más pobres de la población y los pacientes con mala adherencia al tratamiento serán los máximos beneficiarios de esta estrategia. La eficacia de una *polypill* administrada sistemáticamente a todos los individuos mayores de 55 años independientemente de su perfil de riesgo y sin enfermedad previa no ha sido demostrada y requerirá la realización de grandes estudios. Aunque el desarrollo de *polypills* se enfrenta a importantes dificultades, especialmente en el aspecto galénico,⁴² su utilización clínica ya ha comenzado y es lógico pensar que ocuparán un lugar importante en el arsenal terapéutico de la prevención cardiovascular.

CONFLICTO DE INTERESES

EL CNIC participa junto a Laboratorios Ferrer en el desarrollo de una *polypill* (Trinomia[®]) para prevención cardiovascular. Los autores participan en el proyecto FOCUS, financiado por el 7th Framework Programme EC, como project manager y coordinador científico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet*. 2002;360:2-3.
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003;326:1419.
3. Sleight P, Pouleur H, Zannad F. Benefits, challenges, and registerability of the polypill. *Eur Heart J*. 2006;27:1651-6.
4. Reddy S. The preventive polypill. Much promise, insufficient evidence. *New Engl J Med*. 2007;10:212.
5. Teo KK, Liang Y. Polypill: lights and shadows. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12:276-81.

6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
7. Wald NJ, Wald DS. The polypill concept. *Postgrad Med J*. 2010;86:257-60.
8. Wald DS, Wald NJ. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24:29-35.
9. Sanz G, Fuster V. Fixed-dose combination therapy and secondary cardiovascular prevention: rationale, selection of drugs and target population. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2009;6:101-10.
10. Fuster V, Sanz G. Compuestos de dosis fija en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64 Supl 2:3-9.
11. Combination Pharmacotherapy and Public Health Research Working Group. Combination pharmacotherapy for cardiovascular disease. *Ann Intern Med*. 2005;143:593-9.
12. Elley CR, Toop L. A polypill is the solution to the pharmacological management of cardiovascular risk. *J Prim Health Care*. 2009;1:232-6.
13. Wierzbicki AS, Minhas R. The poly-pill: does it work and is chronic therapy acceptable? *Int J Clin Pract*. 2010;64:1171-3.
14. Spence JD. Polypill: for Pollyanna. *Int J Stroke*. 2008;3:92-7.
15. Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2009;373:1341-51.
16. Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, Gharrafi M, Aslani A, Nateghi A, et al. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy ('polypill') on cardiovascular risk factors. *Int J Clin Pract*. 2010;64:1220-7.
17. Pill Collaborative Group. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("Polypill") in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One*. 2011;6:e19857.
18. Rubinstein A, García Martí S, Souto A, Ferrante D, Augustovski F. Generalized cost-effectiveness analysis of a package of interventions to reduce cardiovascular disease in Buenos Aires. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2009;7:10. Disponible en: <http://www.resource-allocation.com/content>
19. Soliman EZ, Mendis S, Dissanayake WP, Somasundaram NP, Gunaratne PS, Jayasinghe IK, et al. A polypill for primary prevention of cardiovascular disease: A feasibility study of the World Health Organization. *Trials*. 2011;12:3. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3023675/?tool=pubmed>
20. WHO report. Preventing chronic disease [citado Sep 2010]. Disponible en: http://www.who.int/chp/chronic_disease_report
21. Kaplan W, Laing R. Priority medicines for Europe and the World. Geneva: World Heart Organization; 2004. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_PAR_2004.7.pdf
22. Second WHO & Wellcome Trust Workshop in Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Low & Middle Income Countries —Building the Evidence Base on Secondary Prevention of CVD. Londres, 6-8 de junio de 2007.
23. Fletcher GF, Bufalino V, Costa F, Goldstein LB, Jones D, Smaha L, et al. Efficacy of drug therapy in the secondary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Am J Cardiol*. 2007;99:E1-35.
24. Bramlage P, Messer C, Bitterlich N, Pohlmann C, Cuneo A, Stammwitz E, et al. The effect of optimal medical therapy on 1-year mortality after acute myocardial infarction. *Heart*. 2010;96:604-9.
25. Danchin N, Cambou JP, Hanania G, Kadri Z, Genès N, Lablanche JM, et al. Impact of combined secondary prevention therapy after myocardial infarction: data from a nationwide French registry. *Am Heart J*. 2005;150:1147-53.
26. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
27. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2006;113:2363-72.
28. Beaglehole R, Reddy S, Leeder SR. Poverty and human development: the global implications of cardiovascular disease. *Circulation*. 2007;116:1871-3.
29. Mackenbach JP, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Menielle G, Leinsalu M, et al; European Union Working Group on Socioeconomic Inequalities in Health. Socioeconomic inequalities in health in 22 European countries. *N Engl J Med*. 2008;358:2468-81.
30. Wong MD, Shapiro WJ, Ettner SI. Contribution of major diseases to disparities in mortality. *N Engl J Med*. 2002;347:1585-9.
31. Price, availability and affordability. An international comparison of chronic disease medicines. Cairo: WHO; 2005.
32. 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 WHO*. 2007;85:279-88.
33. Bosworth HB. Medication treatment adherence. En: Bosworth H, Oddone E, Weinberger M, editores. *Patient treatment adherence*. Mahwah: Lawrence, Erlbaum Associates, Publishers; 2006. p. 147-94.
34. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox — medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med*. 2010;362:1553-5.
35. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, et al. Predictors of adherence with anti-hypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med*. 2005;165:1147-52.
36. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2006;166:1836-41.
37. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence. Its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119:3028-35.
38. Jansà M, Hernández C, Vidal M, Nuñez M, Bertran MJ, Sanz S, et al. Multidimensional analysis of treatment adherence in patients with multiple chronic conditions. A cross-sectional study in a tertiary hospital. *Patient Educ Couns*. 2010;81:161-8.
39. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 2007;120:713-9.
40. UMPIRE —Use of a Multidrug Pill In Reducing Cardiovascular Events. Disponible en: clinicaltrials.gov
41. Sanz G, Fuster V, Guzman L, Guglietta A, Arnaiz JA, Martínez F, et al. The FOCUS project: Improving equitable access and adherence to secondary cardiovascular prevention with a fixed-dose combination drug. Study design and objectives. *Am Heart J*. [en prensa].

42. Guglietta A, Guerrero M. Issues to consider in the pharmaceutical development of a cardiovascular polypill. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2009;6:112-9.