



**UNIVERSIDAD DE LEON**

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS BIOMEDICAS**

**TESIS DOCTORAL**

**ESTUDIO PARA EVALUAR LA SATISFACCIÓN Y  
ADHERENCIA DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES  
QUE POR SU DISLIPEMIA PUEDAN REQUERIR DEL  
TRATAMIENTO CON PITAVASTATINA**

**LUIS ALBERTO RODRIGUEZ ARROYO**

**DIRECTORES**

**Dr. D. Ángel Díaz Rodríguez  
Dr. D. Serafín de Abajo Olea**

**León 2017**





universidad  
de león

**INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS  
(Art. 11.3 del R.D. 56/2005)**

El **Dr. D. Serafín de Abajo Olea** y el **Dr. D. Ángel Díaz Rodríguez** como Directores de la Tesis Doctoral titulada **“ESTUDIO PARA EVALUAR LA SATISFACCIÓN Y ADHERENCIA DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES QUE POR SU DISLIPEMIA PUEDAN REQUERIR DEL TRATAMIENTO CON PITAVASTATINA”** realizada por **D. Luis Alberto Rodríguez Arroyo** en el Departamento de Ciencias Biomédicas, informa favorablemente el depósito de la misma, dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al art. 11.3 del R.D. 56/2005, en León a 15 de Octubre de 2013

Fdo: Dr. Serafín de Abajo Olea

Fdo: Dr. Ángel Díaz Rodríguez



universidad  
de león

**ADMISIÓN A TRÁMITE DEL DEPARTAMENTO**  
**(Art. 11.3 del R.D. 56/2005 y**  
**Norma 7ª de las Complementarias de la ULE)**

El Departamento de Ciencias Biomédicas en su reunión celebrada el día \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ ha acordado dar su conformidad a la admisión a trámite de lectura de la Tesis Doctoral titulada **“ESTUDIO PARA EVALUAR LA SATISFACCIÓN Y ADHERENCIA DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES QUE POR SU DISLIPEMIA PUEDAN REQUERIR TRATAMIENTO CON PITAVASTATINA”**, dirigida por los doctores **D. Serafín de Abajo Olea** y **D. Ángel Díaz Rodríguez**, elaborada por D. Luis Alberto Rodríguez Arroyo, y cuyo título en inglés es el siguiente **“EFECTIVENESS AND TREATMENT SATISFACTION IN DYSLIPIDEMIA WITH PITAVASTATINA. Post-authorization, observational and multicentric study (REINA study)”**.

Lo que firmo, para dar cumplimiento al art. 11.3 del R.D. 56/2005, en León a  
\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

El Secretario,

Fdo.: \_\_\_\_\_

Vº Bº  
El Director del Departamento,

Fdo.: \_\_\_\_\_

*Dedicatoria*

*A Raquel, por mi esperanza en nuestra vida juntos.*

*A Leire Jiang y Xabier Liu por sus ojos rasgados, por sus sonrisas.*

*A China, por dar sentido a mi vida.*

*“Amadme cuando menos lo merezca, ya que es cuando más lo necesito”. Proverbio chino.*

## AGRADECIMIENTOS

*Al Dr. Ángel Díaz Rodríguez y al Dr. Serafín de Abajo Olea, directores de esta tesis, por su motivación, esfuerzo y colaboración en la realización de este trabajo.*

*"Dime y olvidaré, muéstrame y podría recordar, involúcrame y entenderé". Proverbio chino.*

*A M<sup>a</sup> Fernanda Martínez Quiroga, tutora de mi período como Médico Interno Residente en la Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria León Zona II Ponferrada, por su ejemplo de dedicación al paciente.*

*"El que ha desplazado la montaña es el que comenzó por quitar las pequeñas piedras". Proverbio chino.*

*A Manuel Martín Fernández, médico y amigo, por ser capaz de ver mucho más allá del sodio y el potasio.*

*A Arturo Lobo Antúnez, profesor de E.G.B., por despertar en mí la inquietud de saber.*

*"Aprender sin pensar es inútil, pensar sin aprender peligroso". Proverbio chino.*

*A mi familia, en especial a mis **padres y hermana** por su sacrificio y entrega, y por haberme permitido ser lo que soy.*

*"Cuando bebas agua, recuerda la fuente". Proverbio chino.*

*A todos los investigadores colaboradores del estudio REINA, médicos de Atención Primaria y Atención Hospitalaria, por su implicación e inestimable colaboración en la recogida de la información y en la cumplimentación de los cuadernos de recogida de datos, que han hecho posible la creación de la base de datos con la que hemos realizado este trabajo.*

*A los pacientes que generosamente han dado el consentimiento para poder utilizar sus datos en este trabajo.*

*Y a todas las personas que aquí no constan y siempre me han ofrecido su aliento y ayuda.*

## ABREVIATURAS

ACxFA	Arritmia cardiaca por fibrilación auricular.
ADA	Asociación Americana de Diabetes.
ADN	Ácido desoxiribonucleico.
AG	Ácidos Grasos.
AGL	Ácidos Grasos Libres.
AH	Atención Hospitalaria.
AHA	American Heart Association. Asociación Americana del Corazón.
ALT	Alanina aminotransferasa.
AP	Atención Primaria.
Apo A I	Apolipoproteína A-I.
Apo A II	Apolipoproteína A-II.
Apo A/Apo B	Cociente Apo A/Apo B.
Apo B 100	Apolipoproteína B 100.
Apo B	Apolipoproteína B.
Apo C III	Apolipoproteína C III.
Apo E 2	Apolipoproteína E 2.
Apo E	Apolipoproteína E.
AST	Aspartato aminotransferasa.
AVC	Accidente Vascular Cerebral.
CEIPC	Comité Español Interdisciplinario para la prevención Cardiovascular.
CETP	Proteína Transportadora de Esteres de Colesterol.
cHDL	Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad.
CI	Cardiopatía Isquémica.
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades.
cLDL	Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.
cLDL/Apo B	Cociente entre el cLDL y las lipoproteínas Apo B.
cLDL/cHDL	Cociente entre el cLDL y el cHDL.
C-no HDL	Colesterol no HDL.
c-no HDL/cHDL	Cociente entre el colesterol no HDL y el cHDL.
CPK	Creatina fosfoquinasa.
CRD	Cuaderno de recogida de datos.
CT	Colesterol Total.
CT/cHDL	Cociente entre el CT y el cHDL.
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud.
DBF	Defecto Familiar de Apo B100.
DE	Desviación estándar.
DLP	Dislipemias.
DM	Diabetes Mellitus.
EAP	Enfermedad Arterial Periférica.
ECV	Enfermedad Cardiovascular.
FR	Factor de riesgo.
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular.
GC	Grupo control.
GGT	Gamma Glutamil Transpeptidasa.
GI	Grupo intervalo.



GIM	Grosor Íntima-Media.
Hb A1c	Hemoglobina glicosilada.
HF	Hipercolesterolemia Familiar.
HFC	Hipercolesterolemia Familiar Combinada.
HFH	Hipercolesterolemia Familiar heterocigota.
HFh	Hipercolesterolemia Familiar homocigóta.
HLP	Hiperlipemias.
HMG-CoA R	Hidroxi-Metil-Glutaril Coenzima A Reductasa.
HP	Hiperlipemia poligénica.
HR	Hartz Ratio.
HTA	Hipertensión Arterial.
IAM	Infarto Agudo de Miocardio.
IC	Insuficiencia Cardíaca.
IC	Intervalo de Confianza.
IC	Inercia Clínica.
IDL	Lipoproteínas de densidad intermedia.
IM	Infarto de Miocardio.
IMC	Índice de masa corporal.
Lp(a)	Lipoproteína a.
LPR	Receptor Hepático de Partículas Residuales.
MEMS	Monitores electrónicos de medicación.
MEV	Modificación estilo de vida.
Mg/dl	Miligramos/decilitro.
Mm/Hg	Milímetros de mercurio.
Mmol/dl	Milimoles/decilitro.
NCEP-ATP III	National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III.
NNT	Número Necesario de Pacientes a Tratar.
Ns	No significativo.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OR	Odds Ratio.
PA	Presión arterial.
PAD	Presión Arterial Diastólica.
PAPPS	Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud.
PAS	Presión Arterial Sistólica.
PC	Perímetro cintura.
PCR	Proteína C Reactiva.
PCRu	PCR ultrasensible.
PP	Prevención Primaria.
PPAR $\alpha$	Receptor Activado por Proliferadores Peroxisomícos.
PS	Prevención Secundaria.
Qm	Quilomicrones.
R3i	Residual Risk Reduction initiative. Iniciativa para la Reducción del Riesgo Residual.
RA	Riesgo absoluto.
RCV	Riesgo cardiovascular.
REGICOR	Registre Gironi de Coronariopaties.
rLDL	Receptor de LDL.
RMCV	Riesgo de Mortalidad Cardiovascular.

RR	Riesgo Relativo.
SCA	Síndrome Coronario Agudo.
SCACEST	Síndrome Coronario Agudo con Elevación de ST.
SCASEST	Síndrome Coronario Agudo sin Elevación de ST.
SCORE	Sistematyc Coronary Risk Evaluation.
SM	Síndrome Metabólico.
SREBPs	Sterol Regulatory Elements-Binding Proteins. Elemento regulador de esteroides con unión a proteínas reguladoras.
TG	Triglicéridos.
TMO	Tratamiento Médico Óptimo.
TSQM	The Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication.
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana.
VLDL	Lipoproteínas de muy baja densidad.

# ÍNDICE

## Índice de Contenido

1. ANTECEDENTES.....	0
1. 1. Magnitud e impacto en la enfermedad cardiovascular .....	1
1. 2. Las dislipemias como factores de riesgo cardiovascular .....	2
1. 3. Detección de las dislipemias .....	6
1. 4. Diagnóstico de las dislipemias .....	8
1. 4. 1. Confirmación de la dislipemia.....	8
1. 4. 2. Evaluación clínica de un paciente con dislipemia.....	10
1. 4. 3. Clasificación de las dislipemias.....	11
1. 4. 4. Manejo de Hiperlipemias (HLP) primarias .....	15
1. 5. Manejo de los lípidos en prevención cardiovascular .....	25
1. 5. 1. Funciones del médico de familia.....	26
1. 5. 2. Estrategias de prevención .....	37
1. 5. 3. Objetivos de control lipídico .....	39
1. 5. 4. Establecimiento de objetivos en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular .....	45
1. 5. 5. Establecimiento de objetivos en pacientes de alto riesgo cardiovascular...	49
1. 5. 6. Establecimiento de objetivos en pacientes de moderado y bajo riesgo cardiovascular .....	50
1. 5. 7. Control del cLDL.....	51
1. 5. 8. Tratamiento en pacientes de Muy Alto Riesgo Cardiovascular .....	54
1. 5. 9. Tratamiento en Pacientes de Alto RCV .....	59
1. 5. 10. Pacientes de moderado y bajo RCV.....	60
1. 5. 11. Caracterización y tratamiento de la Dislipemia Aterogénica .....	79
1. 6. Tratamiento con Pitavastatina.....	81
1. 6. 1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas .....	82
1. 6. 2. Farmacocinética y farmacodinámica de Pitavastatina .....	83
1. 6. 3. Eficacia .....	86
1. 6. 4. Seguridad y Tolerabilidad .....	92
1. 7. Grado de satisfacción del paciente con el tratamiento.....	94
1. 7. 1. ¿Por qué debemos medir la satisfacción con el tratamiento?.....	95
1. 7. 2. Variabilidad en la satisfacción.....	96
1. 7. 3. El cuestionario TSQM como instrumento de medida de la satisfacción ...	98
1. 8. Inercia clínica .....	99
1. 8. 1. Un repaso de los estudios en práctica clínica habitual .....	100
1. 8. 2. Análisis de las causas del mal control de los FRCV .....	104
1. 8. 3. Nuestro esfuerzo en la esfera organizativa.....	107
1. 9. Adherencia terapéutica .....	111
1. 9. 1. Magnitud del problema .....	112
1. 9. 2. Impacto de la adherencia terapéutica .....	113
1. 9. 3. Causas de falta de adherencia.....	116
1. 9. 4. Métodos de medida de la falta de adherencia.....	121
1. 9. 5. Como mejorar la adherencia farmacológica en dislipemias.....	126
1. 9. 6. Adherencia a los cambios en los estilos de vida.....	130
1. 9. 7. Conclusiones .....	132
2. JUSTIFICACIÓN (HIPÓTESIS).....	133

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	135
3. 1. Objetivo principal: Análisis Principal .....	136
3. 2. Objetivos Secundarios .....	136
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	137
4. 1. Plan experimental.....	138
4. 1. 1. Diseño del estudio.....	138
4. 1. 2. Período de observación .....	139
4. 1. 3. Número de Investigadores.....	139
4. 1. 4. Número de pacientes.....	139
4. 1. 5. Cálculo muestral.....	139
4. 2. Elegibilidad del paciente .....	139
4. 2. 1. Criterios de inclusión.....	139
4. 2. 2. Criterios de exclusión .....	140
4. 3. Procedimientos del estudio.....	140
4. 3. 1. Reclutamiento de investigadores.....	140
4. 3. 2. Reclutamiento de pacientes.....	140
4. 3. 3. Pauta de visitas .....	140
4. 3. 4. Desarrollo y Calendario del Estudio .....	141
4. 3. 5. Variables a recoger.....	142
4. 4. Criterios de retirada .....	147
4. 5. Análisis estadístico y tratamiento de datos.....	148
4. 5. 1. Consideraciones generales .....	148
4. 5. 2. Objetivo principal: Análisis Principal.....	149
4. 5. 3. Objetivos Secundarios.....	149
4. 6. Gestión de datos.....	150
4. 6. 1. Elaboración de la base de datos .....	150
4. 7. Aspectos éticos.....	151
4. 7. 1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación.....	151
4. 7. 2. Hoja de información y formulario de consentimiento .....	152
4. 7. 3. Confidencialidad de los datos .....	152
4. 8. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico.....	153
4. 9. Responsabilidades de todos los participantes en el estudio Investigador .....	153
4. 9. 1. Investigador principal .....	154
4. 10. Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) / Comité Ético Independiente (CEI).....	154
4. 11. Obligaciones administrativas y legales. ....	154
4. 11. 1. Registro de los datos y conservación de documentos.....	155
4. 11. 2. Informes de Seguimiento y Final.....	155
4. 11. 3. Difusión de Resultados .....	155
5. RESULTADOS .....	156
5. 1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN.....	157
5. 2. Análisis del Objetivo Principal Grado de satisfacción del paciente dislipidémico con el tratamiento con pitavastatina .....	179
5. 3. Análisis de los Objetivos Secundarios .....	188
5. 3. 1. Adherencia al tratamiento.....	188
5. 3. 2. Correlación de la adherencia con la satisfacción al tratamiento .....	198
5. 3. 3. Comparación del control del perfil lipídico/renal/glucémico según datos clínicos relevantes .....	201

6. DISCUSION.....	217
6. 1. Cuestiones metodológicas.....	218
6. 2. Limitaciones del estudio.....	220
6. 3. Características socio-demográficas y clínicas de la población .....	222
6. 4. Satisfacción con el tratamiento.....	226
6. 5. Adherencia terapéutica o cumplimiento .....	236
6. 6. Correlación de la adherencia con la satisfacción al tratamiento.....	253
6. 7. Conclusión.....	254
7. CONCLUSIONES.....	255
7. 1. Conclusión general.....	256
7. 2. Conclusiones específicas.....	256
8. ANEXOS.....	258
8. 1. ANEXO I CUESTIONARIO TSQM-9T .....	259
8. 2. ANEXO II CUESTIONARIO MORISKY-GREEN .....	263
8. 3. ANEXO III: HOJA DE INFORMACION A LOS PARTICIPANTES .....	265
8. 4. ANEXO IV: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	266
8. 5. ANEXO V: TARJETA AMARILLA DE NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS.....	267
8. 6. ANEXO VI: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS.....	268
8. 7. ARTÍCULO .....	284
9. BIBLIOGRAFIA .....	297

## Índice de figuras

Figura 1. Tabla SCORE para el cálculo del RCV .....	31
Figura 2. Tabla de riesgo relativo .....	32
Figura 3. Niveles de Riesgo Cardiovascular y objetivos de control de colesterol <sup>68</sup> .....	40
Figura 4. Herramienta objetivo 70: cómo alcanzar en 2 pasos concentraciones de cLDL inferiores a 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. ....	48
Figura 5. Objetivos lipídicos a conseguir en la actualidad .....	51
Figura 6. Estrategias de intervención según niveles de RCV y niveles de cLDL. ....	52
Figura 7. Reducción porcentual del cLDL requerida para alcanzar los objetivos de control <sup>68</sup> .....	53
Figura 8. Intensidad del tratamiento hipolipemiante para reducir el cLDL .....	54
Figura 9. Algoritmo de tratamiento hipolipemiante en los pacientes de Muy alto RCV .....	57
Figura 10. Documento de consenso de la SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis) sobre las indicaciones de los inhibidores de PCSK9 .....	59
Figura 11. Manejo del tratamiento para la dislipemia en el paciente de alto riesgo CV .....	60
Figura 12. Manejo del tratamiento de la dislipemia en el paciente con moderado-bajo RCV .....	79
Figura 13. Relación entre la satisfacción con el tratamiento y otras variables centradas en el paciente. ....	96
Figura 14. Marco conceptual para la satisfacción con el tratamiento .....	97
Figura 15. Algoritmo de búsqueda de falta de adherencia terapéutica en el tratamiento de la dislipemia .....	125
Figura 16. Pacientes reclutados, válidos y excluidos .....	157
Figura 17. Motivos de exclusión .....	158
Figura 18. Asistencia primaria u hospitalaria .....	159
Figura 19. Presencia de FRCV, Enfermedad cardiovascular y comorbilidades .....	161
Figura 20. Tipo de dislipemia .....	166
Figura 21. Porcentaje de pacientes controlados según dosis .....	168
Figura 22. Tratamiento con estatinas previo al inicio con Pitavastatina .....	170
Figura 23. Utilización de otros fármacos concomitantes .....	170
Figura 24. Presencia de efectos adversos .....	171
Figura 25. Control del perfil lipídico antes y después de Pitavastatina .....	172
Figura 26. Control del perfil glucémico antes y después de Pitavastatina .....	174
Figura 27. Control del perfil renal antes y después de Pitavastatina .....	175
Figura 28. Control del perfil hepático antes y después de Pitavastatina .....	176
Figura 29. Pacientes cumplidores o no cumplidores .....	191

## Índice de tablas

Tabla 1. El problema de la Hipercolesterolemia en España.....	1
Tabla 2. Cálculo de los niveles de cLDL y de colesterol no-HDL. ....	7
Tabla 3. Población en la que está indicada la realización de un Perfil lipídico... 7	7
Tabla 4. Aspectos básicos en el diagnóstico de la dislipemia .....	10
Tabla 5. Clasificación de las dislipemias en función de su fenotipo. ....	11
Tabla 6. Diagnóstico diferencial de las hipercolesterolemias familiares.....	13
Tabla 7. Características que definen la hipercolesterolemia familiar y la familiar combinada.....	14
Tabla 8. Estudios en España sobre adherencia en dislipemias. ....	113
Tabla 9. Causas de falta de adherencia.....	116
Tabla 10. Test de Morinsky-Green.....	122
Tabla 11. Procedimientos del estudio .....	141
Tabla 12. Pacientes reclutados, válidos y excluidos. ....	158
Tabla 13. Características demográficas.....	160
Tabla 14. Presencia de factores de riesgo asociados n=6.489.....	162
Tabla 15. Enfermedad cardiovascular asociada n=6.489.....	163
Tabla 16. Presencia de otras comorbilidades I n=6.489.....	164
Tabla 17. Presencia de otras comorbilidades II n=6.489.....	165
Tabla 18. Tipo de dislipemia.....	166
Tabla 19. Tiempo desde el diagnóstico.....	167
Tabla 20. Dosis diaria de Pitavastatina. ....	167
Tabla 21. Tiempo transcurrido en tratamiento con Pitavastatina hasta la visita actual.....	168
Tabla 22. Descripción de la toma de estatinas previas. ....	169
Tabla 23. Otros fármacos.....	169
Tabla 24. Presencia de Acontecimientos Adversos. ....	171
Tabla 25. Parámetros analíticos antes y después de pitavastatina.....	177
Tabla 26. Parámetros analíticos según dosis pitavastatina.....	178
Tabla 27. Análisis del objetivo principal: Cuestionario de medida de la satisfacción TSQM-9. ....	180
Tabla 28. Grado de satisfacción según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipidemia.....	181
Tabla 29. Grado de satisfacción (TSQM-9) según Atención Primaria u Hospitalaria (U de Mann-Whitney). ....	183
Tabla 30. Grado de satisfacción según tipo de dislipemia (Kruskall Walis)... 184	184
Tabla 31. Grado de satisfacción según antecedentes familiares de primer grado (U de Mann-Whitney). ....	185
Tabla 32. Grado de satisfacción según otros factores de riesgo I (U de Mann-Whitney) .....	186
Tabla 33. Grado de satisfacción según otros factores de riesgo II (U de Mann-Whitney).....	187
Tabla 34. Cuestionario de medida del cumplimiento de Morisky-Green según asistencia primaria y hospitalaria. ....	190
Tabla 35. Adherencia al tratamiento según asistencia primaria u hospitalaria	191
Tabla 36. Motivos especificados en los pacientes no cumplidores. ....	192
Tabla 37. Adherencia al tratamiento según tipo de dislipemia (Chi-cuadrado). ....	193



Tabla 38. Adherencia al tratamiento según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipemia (U de Mann-Whitney).....	193
Tabla 39. Inercia terapéutica.....	194
Tabla 40. Adherencia al tratamiento según antecedentes familiares (Chi-cuadrado). .....	195
Tabla 41. Adherencia al tratamiento según factores de riesgo I (Chi-cuadrado). .....	196
Tabla 42. Adherencia al tratamiento según factores de riesgo II (Chi-cuadrado). .....	198
Tabla 43. Comparación de la satisfacción al tratamiento (cuestionario TSQM-9) según la adherencia (cuestionario Morisky-Green). .....	200
Tabla 44. Control del perfil lipídico según antecedentes familiares (Chi-cuadrado). .....	201
Tabla 45. Control de perfil lipídico según tipo de dislipemia (Chi-cuadrado)..	202
Tabla 46. Control del perfil lipídico según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipemia (U de Mann-Whitney).....	203
Tabla 47. Control del perfil lipídico según factores de riesgo I Chi-cuadrado.	203
Tabla 48. Control del perfil lipídico según factores de riesgo II Chi-cuadrado. ....	205
Tabla 49. Control renal según antecedentes familiares (Chi-cuadrado). .....	206
Tabla 50. Control renal según tipo de dislipemia (Chi-cuadrado).....	207
Tabla 51. Control renal según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipemia (U de Mann-Whitney). .....	208
Tabla 52. Control renal según factores de riesgo I (Chi-cuadrado). .....	208
Tabla 53. Control renal según factores de riesgo II (Chi-cuadrado). .....	210
Tabla 54. Control glucémico según antecedentes familiares (Chi-cuadrado). .....	212
Tabla 55. Control glucémico según tipo de dislipemia (Chi-cuadrado).....	213
Tabla 56. Control glucémico según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipemia (U de Mann-Whitney).....	213
Tabla 57. Control glucémico según factores de riesgo I (Chi-cuadrado). .....	213
Tabla 58. Control glucémico según factores de riesgo II (Chi-cuadrado). .....	215



## **1. ANTECEDENTES**

## 1. 1. Magnitud e impacto en la enfermedad cardiovascular

La importancia de la hipercolesterolemia reside en ser un factor de riesgo cardiovascular (FRCV) mayor para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV). En España, donde la ECV es la primera causa de muerte, aproximadamente el 20% de los adultos presenta hipercolesterolemia (colesterol total > 250 mg/dl) y el 50-69% cifras de colesterol > 200 mg/dl. En población infantil un 21% de los escolares tiene el colesterol total > 200 mg/dl<sup>1</sup>.

Aunque el colesterol plasmático se determina al 80% de los españoles, combinando el grado de conocimiento (50%), tratamiento en conocidos (73%) y control en los tratados (34%), tan sólo el 12% de los dislipémicos adultos españoles estarían controlados (tabla 1)<sup>2</sup>.

**Tabla 1. El problema de la Hipercolesterolemia en España**

Concepto y criterio	Porcentaje
Determinación	80%
Prevalencia (colesterol total > 250 mg/dl)	20%
Conocimiento	50%
Tratamiento en conocidos	73%
Tratamiento total	37%
Control en tratados	34%
Control total	12%

Fuente: Banegas JR, González E, Gutiérrez-Fuentes JA. Epidemiología de las dislipemias. Magnitud y manejo. Clin Invest Arterioscl. 2009; 2: 6-15.

Más recientemente, el estudio ENRICA<sup>3</sup> valoró a 11.554 sujetos  $\geq$  18 años de edad representativos de la población española, y observó que el 50,5% presentaba niveles de colesterol plasmático  $\geq$  200 mg/dl o estaba en tratamiento con fármacos hipolipemiantes, sin que se apreciaran diferencias entre ambos sexos; igualmente, halló niveles de lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 40 mg/dl en el 25,5% de los varones y < 50 mg/dl en el 26,4% de las mujeres, y valores de triglicéridos  $\geq$  150 mg/dl en el 23,2% de los varones y en el 17,4% de las mujeres. Disminuir los niveles de lipoproteínas de baja

densidad (cLDL) 40 mg/dl supone reducir un 22% los eventos cardiovasculares<sup>4</sup>. Es fundamental que esta reducción se haga lo antes posible puesto que se ha observado que en sujetos que durante toda su vida mostraban niveles de cLDL 21 mg/dl más bajos que los que presentaba la población general se disminuía un 50% la incidencia de padecer eventos cardiovasculares<sup>5</sup>. La mayor justificación para reducir las cifras de colesterol, tanto a nivel poblacional como individual, se basa en la disminución de la mortalidad por ECV.

De todo ello se deduce la importancia del control estricto y precoz de los niveles de colesterol en la población, especialmente, en los sujetos de riesgo. Una de las actividades más habituales en las consultas de Atención Primaria, por la prevalencia de la entidad, es la detección, el diagnóstico y la evaluación clínica del paciente con alteración en el perfil lipídico; por tanto, debemos utilizar las herramientas disponibles que nos permitan identificar, clasificar y tratar la dislipemia de la forma más coste-efectiva posible<sup>6</sup>.

## **1. 2. Las dislipemias como factores de riesgo cardiovascular**

La hipercolesterolemia es uno de los principales FRCV modificables. Numerosos estudios observacionales han confirmado el papel predictor y la existencia de una relación causal entre la hipercolesterolemia y la cardiopatía isquémica. El *estudio de Framingham*<sup>7, 8, 9, 10, 11</sup> demostró una relación lineal e independiente entre los niveles elevados de colesterol total (CT), niveles elevados de cLDL y una disminución de cHDL con el riesgo de padecer cardiopatía isquémica.

En el *estudio MRFIT* se observó una relación continua y gradual (sin umbral para el comienzo de esa relación) entre hipercolesterolemia y mortalidad por enfermedad coronaria<sup>12</sup>. Asimismo, esta relación se ha observado en poblaciones de distinta índole sociocultural y racial<sup>13</sup>. La reducción de la hipercolesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general, tanto en prevención primaria como en prevención secundaria<sup>14</sup>.

La importancia de la dislipemia también se ha puesto de manifiesto en el estudio *INTERHEART*<sup>15</sup>, en el que la dislipemia fue la causa del 54% del riesgo atribuible poblacional de infarto de miocardio. Sin embargo, la dislipemia no se definió únicamente por el cLDL, sino como el cociente ApoB/ApoA-I, que es un valor representativo del cociente de las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), densidad intermedia (IDL) y cLDL, que son aterógenas, respecto de las cHDL ateroprotectoras<sup>16</sup>.

La prevalencia de hipercolesterolemia en la población española es alta. En el estudio *DRECE II* el 18% de la población española de 35-64 años tenía un CT  $\geq 250$  mg/dl y el 58% un CT  $\geq 200$  mg/dl. Se obtuvieron unos valores medios poblacionales de 221 mg/dl para el CT, 141 mg/dl para el cLDL, 53 mg/dl para el cHDL (48 en hombre y 58 en mujeres) y 135 mg/dl para los triglicéridos (TG)<sup>17</sup>.

En el *metanálisis de estudios transversales*, sobre factores de riesgo en la población española realizados en los últimos 10 años, se encontró que el 20% de los adultos españoles tiene un CT  $\geq 250$  mg/dl, mientras que el 50-69% de los adultos de edad media tiene cifras  $> 200$  mg/dl. Otros estudios realizados en España, en áreas geográficas limitadas, observan cifras de CT  $> 200$  mg/dl aproximadamente en el 50% de los adultos y  $> 250$  mg/dl en alrededor del 20%<sup>18, 19, 20, 21, 22, 23, 24</sup>.

Las concentraciones de colesterol en la población están influidas por determinantes genéticos, ambientales y alimentarios, en especial la ingestión de grasas saturadas y en menor medida de colesterol.

Epidemiológicamente, la asociación entre hipercolesterolemia y otros FRCV es frecuente y se potencian entre sí. De esta forma se observa un gradiente ascendente en las cifras medias de presión arterial (PA) con el aumento de las cifras de CT sérico. Hasta un tercio de los pacientes que acuden a la consulta del médico de familia tienen dos FRCV y un 6% tres FRCV, considerando la hipertensión arterial (HTA), la hipercolesterolemia y el tabaquismo.

En el estudio *HISPALIPID*, realizado en Atención Primaria en el año 2003, el 25% de los pacientes que acuden a las consultas están diagnosticados de dislipemias. En este estudio, el 69% eran hipercolesterolemias, el 26% tenían hiperlipemias mixtas y el 5% hipertrigliceridemias. El grado de tratamiento de las dislipemias es moderadamente alto (73%), pero el control es bajo, ya que solo están controlados el 31-33% según el riesgo ATP III. El grado de control aumenta conforme disminuye el riesgo cardiovascular (RCV) de los pacientes<sup>25</sup>. Consistente con el estudio *Hispalipid*, en otro amplio estudio realizado en Atención Primaria en España un tercio de los pacientes con dislipemias presentan un buen grado de control y éste aumenta según disminuye el RCV contrariamente a lo deseable<sup>26</sup>.

En prevención secundaria sólo se alcanzan objetivos de control cLDL < 100 mg/dl en el 15-20% de los pacientes<sup>27</sup>. Entre los factores asociados al mal control de la dislipemias figuran la sobreestimación del control real de los pacientes por parte de los médicos, la inercia terapéutica clínica (conducta terapéutica más conservadora ante pacientes realmente mal controlados) y el incumplimiento terapéutico.

En población laboral, el estudio *IBERMUTUAMUR* ha obtenido en 217.000 trabajadores sometidos a reconocimiento médico rutinario, una prevalencia de dislipemias del 64%, de CT  $\geq$  240 mg/dl del 15%, de cHDL bajo (< 40 mg/dl en varones y < 50 mg/dl en mujeres) del 26%, de cLDL > 160 mg/dl del 17% y de TG  $\geq$  200 mg/dl del 8%<sup>28</sup>. En población infantil, un grupo de estudios ha mostrado que aproximadamente el 21% de los escolares tiene un CT  $\geq$  200 mg/dl.

Además, es importante señalar el problema de las hiperlipemias genéticas, que son frecuentes y conllevan un elevado RCV, especialmente en población joven. Se estima que aproximadamente 1-2% de la población padece Hiperlipemia familiar combinada, y aunque no hay datos específicos para España, esto supondría en nuestro país entre 400.000 y 800.000 afectados, según la Red Temática en Hipercolesterolemias Genéticas en España del año 2006.

La prevalencia y los valores promedio de lípidos en España son similares o algo más bajos a los observados a nivel internacional en países occidentales, aunque la incidencia y la mortalidad por cardiopatía isquémica siguen siendo más bajas en España. Esta paradoja podría deberse a un mejor perfil lipídico (menor índice CT/cHDL), a la influencia de la dieta mediterránea, o a otros factores protectores no bien conocidos.

Epidemiológicamente la hipercolesterolemia se asocia a otros factores de riesgo cardiovascular. Los diferentes factores de riesgo interactúan positivamente, de forma que el riesgo cardiovascular, derivado de la exposición simultánea a varios de ellos, es superior al que cabe esperar por la simple suma del riesgo correspondiente a cada uno de ellos. Se observa un gradiente ascendente en las cifras media de presión arterial con el aumento de las cifras de colesterol sérico<sup>29, 30</sup>. Este hecho multiplica el riesgo cardiovascular global de esas personas.

La prevalencia de dislipemia es 2 a 3 veces más frecuente en la población diabética que en la que no tiene diabetes, aproximadamente 40-60%<sup>25</sup>. Las guías terapéuticas internacionales incluyen el hecho de tener diabetes mellitus como un equivalente de cardiopatía isquémica (CI). Esto implica que la vigilancia sobre el perfil lípidos de estos pacientes debe ser mucho más estrecho, con unos objetivos terapéuticos mucho más intensos<sup>31, 32, 33, 34, 35</sup>.

Este efecto sinérgico de los FRCV, junto al origen multifactorial de la arterioesclerosis, hace que el tratamiento de las dislipemias se haga con un enfoque integral, teniendo en cuenta además de las cifras de lípidos, el RCV total del paciente<sup>36, 37</sup>.

La prevalencia de la dislipemia es alta entre los pacientes atendidos en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud, ya que afecta prácticamente a uno de cada 2 adultos (50%), y uno de cada 5 tienen una hipercolesterolemia importante. Además, uno de cada cuatro pacientes está diagnosticado de este factor de riesgo cardiovascular. Estos pacientes tienen



un perfil de alto riesgo cardiovascular. Un 40-60 % de los pacientes además padece diabetes, lo que de por sí, ya es un indicador de alto riesgo cardiovascular.

Todavía hay un largo camino por recorrer para alcanzar un manejo óptimo de los dislipémicos: sólo uno de cada 3 pacientes tratados está controlado, y hay importantes desigualdades geográficas y necesidades no cubiertas. Esto es especialmente alarmante en los pacientes polimedcados, diabéticos, con insuficiencia renal, y de alto riesgo cardiovascular. Además, en la población general, es muy escaso el grado de conocimiento del colesterol y sus parámetros, de tal manera que sólo el 50% de los pacientes hipercolesterolémicos saben que lo son.

Se prevé que las cifras de prevalencia aumenten en los próximos años como consecuencia de diversos factores, como el incremento de la esperanza de vida de la población, el aumento de las tasas de obesidad, el seguimiento de dietas no saludables, el sedentarismo, la progresiva industrialización de la sociedad en general y el escaso interés de los ciudadanos por aumentar su grado de conocimiento de las dislipemias de cara a la prevención cardiovascular.

### **1. 3. Detección de las dislipemias**

En la actualidad no se aconseja el cribado masivo de la dislipemia a nivel poblacional, aconsejándose una detección oportunista de casos, enmarcada en una estrategia individual en sujetos de alto riesgo. Para detectar una dislipemia debe examinarse el perfil lipídico del paciente mediante una analítica sanguínea que informe de los valores de colesterol total, cLDL, cHDL y triglicéridos (si la analítica no indica el valor de cLDL este debería calcularse mediante la fórmula de Friedewald). Según el NCEP-ATP III, la fórmula de Friedewald sólo debiera utilizarse en aquellos sujetos en los que los niveles de triglicéridos estén por debajo de 200 mg/dl, mientras que las Guías Europeas sobre el manejo de las dislipemias<sup>38</sup> consideran que la fórmula de Friedewald

es aplicable con niveles de triglicéridos inferiores a 400 mg/dl. En aquellos casos en los que no sea aconsejable el cálculo de los niveles de cLDL por esta fórmula se aconseja emplear como objetivo los niveles de colesterol no-HDL (tabla 2).

**Tabla 2. Cálculo de los niveles de cLDL y de colesterol no-HDL.**

Fórmula de Friedewald	
<ul style="list-style-type: none"> <li>cLDL (mg/dl) = colesterol total (mg/dl) – cHDL (mg/dl) – [triglicéridos (mg/dl)/5]</li> </ul>	
Colesterol no-HDL	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Colesterol no-HDL (mg/dl) = Colesterol total (mg/dl) – cHDL (mg/dl)</li> </ul>	

Modificado de: Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011; 32: 1769-818.

En un intento por mejorar la eficiencia en el screening de la dislipemia, se recomienda la realización de un perfil lipídico en las situaciones descritas en la tabla 3<sup>39</sup>:

**Tabla 3. Población en la que está indicada la realización de un Perfil lipídico.**

Varones ≥ 40 años de edad, y Mujeres ≥ 50 años o en la postmenopausia	
o	
Todos los pacientes con alguna de las siguientes condiciones independientemente de la edad	
Fumador	Enfermedad inflamatoria crónica
Diabetes	Infección HIV
Hipertensión Arterial	EPOC
Historia Familiar de ECV prematura	Evidencia clínica de aterosclerosis o aneurisma abdominal
Historia Familiar de Hiperlipemia	Manifestaciones clínicas de
Disfunción eréctil	Hiperlipemia
Enfermedad Renal Crónica	Obesidad (IMC > 27)

Modificada de: Anderson T.J, Gregoire J, Hegele R.A, Couture P, Mancini G.B.J, McPherson R, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. Canadian Journal of Cardiology 2013; 29: 151-67.

## 1. 4. Diagnóstico de las dislipemias

### 1. 4. 1. Confirmación de la dislipemia

Una vez detectado un posible caso de dislipemia, debido a que existe una gran variabilidad en los niveles lipídicos, antes de realizar un diagnóstico y tomar una decisión, debe confirmarse con una nueva determinación analítica teniendo en cuenta las recomendaciones de la Sección de Lípidos y Riesgo Cardiovascular de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular<sup>40</sup>:

1. El individuo debe mantener la dieta habitual y el peso estable durante las 2-3 semanas previas a la extracción.
2. Los niveles de ejercicio físico, consumo de tabaco e ingesta de alcohol no se modificarán durante las 2-3 semanas previas a la extracción.
3. Se deben evitar los ejercicios intensos las 24 horas previas a la extracción.
4. Se debería suspender cualquier medicación no imprescindible, por lo menos un mes antes de la extracción.
5. El diagnóstico se hará preferiblemente en sujetos sin enfermedad en fase, o en proceso agudo. Hay que realizar las determinaciones después de transcurrir tres semanas tras una enfermedad intermitente o tres meses tras una enfermedad grave.
6. Para reflejar los valores usuales de lípidos de una persona tras un infarto agudo de miocardio, el espécimen de sangre debe ser obtenido durante las primeras 24 horas posteriores al infarto o después de los tres meses.
7. Los resultados obtenidos en una mujer embarazada sólo serán valorables tras la lactancia.
8. El ayuno previo de 12 a 14 horas es indispensable para el diagnóstico y seguimiento de las dislipemias. Eventualmente, y sólo para el cribado, las medidas de colesterol y cHDL se pueden realizar utilizando muestras de pacientes que no han realizado el ayuno previo.
9. Los cambios posturales pueden afectar a las concentraciones de los lípidos, por ello se debe realizar la extracción de sangre siempre con el paciente en la misma posición.

10. El torniquete no debe estar puesto más de 1 minuto durante la venopunción.
11. El espécimen de elección es el suero obtenido al centrifugar la sangre en condiciones refrigeradas, antes de que transcurran dos horas de su toma.
12. Lo ideal es realizar la medición el día de la extracción. Si no fuera posible, se puede conservar la muestra separada y preservada de la luz teniendo en cuenta los límites de estabilidad de la magnitud a medir.
13. Para establecer la concentración habitual de lípidos del paciente y antes de tomar una decisión, se debe realizar la extracción de dos muestras de sangre como mínimo, con un intervalo de una semana y considerar el valor medio.

La actitud más adecuada para el diagnóstico de los pacientes hiperlipémicos, será:

1. Tras detectar la presencia de concentraciones de colesterol sérico superiores a 200 mg/dl, comprobar la existencia de una dislipemia mediante determinaciones de colesterol total, triglicéridos y cHDL repetidas en dos ocasiones separadas cada una de ellas por tres semanas. Serán precisas sucesivas determinaciones en caso de que la diferencia sea superior al 25% para el colesterol total o 65% para los triglicéridos, hasta obtener dos consecutivas con una diferencia inferior a la mencionada, utilizando entonces su media aritmética para tomar decisiones de intervención.
2. Descartar la presencia de otra alteración metabólica que pueda ser la responsable (dislipemia secundaria), o asociarse a la dislipemia presente.
3. En el caso de las dislipemias secundarias, detectar la causa y tratarla.
4. En el caso de las dislipemias primarias, establecer el fenotipo con que se expresa e intentar el diagnóstico genético de la misma.

*El método recomendado para el diagnóstico es la extracción venosa. El colesterol total y los triglicéridos se deben determinar por métodos enzimáticos,*

el cHDL por técnicas de ultracentrifugación y precipitación; el cLDL por la fórmula de Friedewald y colesterol no-HDL según lo expuesto en la tabla 2.

#### 1. 4. 2. Evaluación clínica de un paciente con dislipemia

**Tabla 4. Aspectos básicos en el diagnóstico de la dislipemia**

Historia clínica	Anamnesis	Antecedentes familiares de dislipemia y ECV prematura	
		Antecedentes personales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Presencia de ECV o pancreatitis</li> <li>• Características de la dislipemia</li> <li>• Ejercicio</li> <li>• Dieta</li> </ul>
	Exploración física	Búsqueda de datos de enfermedad con base genética	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xantomas estriados palmares</li> <li>• Xantomas tuberosos o tubo-eruptivos</li> </ul>
		Búsqueda de datos que apunten a una causa específica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bocio</li> <li>• Estrías cutáneas</li> </ul>
		Alteraciones de los pulsos arteriales, presión arterial, peso y talla e índice de masa corporal, perímetro de la cintura abdominal	
Estudios complementarios	Análisis de sangre	Bioquímica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspecto del suero</li> <li>• Perfil lipídico</li> <li>• Glucemia</li> <li>• Función renal</li> <li>• Función hepática</li> <li>• Sedimento de orina</li> <li>• Hormonas tiroideas</li> </ul>
		Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• VCM</li> <li>• Hemoglobina</li> </ul>
	Electrocardiograma, grosor íntima-media, Índice Tobillo/brazo, Estudio genético*		
ECV: enfermedad cardiovascular; VCM: volumen corpuscular medio. *Cuando se considere pertinente.			

Modificada de: Díaz Rodríguez A, López Rodríguez I. Hiperlipemias mixtas. Atención conjunta al paciente con hipertrigliceridemia. Documento de consenso SEMERGEN-SEEN-SEA. Madrid: EDICOMPLET; 2011.p.31-38.

Ante un paciente con una dislipemia confirmada deberá realizarse un abordaje

clínico que se sintetiza en los siguientes aspectos básicos del diagnóstico descritos en la tabla 4<sup>41</sup> para descartar una hiperlipemia secundaria. En caso de que sea primaria se debe establecer el fenotipo y, si es posible, caracterizar la alteración genética fisiopatológica concreta.

### 1. 4. 3. Clasificación de las dislipemias

**Tabla 5. Clasificación de las dislipemias en función de su fenotipo.**

	↑ <b>Colesterol</b>	↑ <b>Colesterol + ↑ Triglicéridos</b>	↑ <b>Triglicéridos</b>
<b>Primarias</b>	Hipercolesterolemia familiar Hiperlipemia familiar combinada Hipercolesterolemia Poligénica	Hiperlipemia familiar combinada Disbetalipoproteinemia familiar	Hipertrigliceridemia familiar Hipercolesterolemia familiar combinada
<b>Secundarias</b>	Hipotiroidismo Cushing Síndrome nefrótico Hepatocarcinoma Hepatopatías obstructivas Embarazo y lactancia Anorexia nerviosa Porfiria aguda intermitente Fármacos: corticoides, ciclosporina, azatioprina, progestágenos, diuréticos tiazídicos y de asa, anabolizantes hormonales, retinoides, inhibidores proteasas, carbamazepina, fenobarbital, fenitoina	Hipotiroidismo Obesidad Diabetes mellitus Síndrome nefrótico Trasplante renal Gammapatia monoclonales Fármacos: corticoides	Diabetes mellitus Hiperuricemia y gota Obesidad Síndrome ovario poliúístico Insuficiencia renal crónica Insuficiencia hepática Embarazo y lactancia Gammapatias monoclonales Lupus eritematosos sistémico Infección VIH Estrés Sepsis Quemaduras Alcohol Fármacos: anticonceptivos hormonales, estrógenos, tamoxifeno, diuréticos tiazídicos y de asa, betabloqueantes, retinoides, inhibidores de proteasas

Modificado de: Rodríguez Arroyo LA. Definición, clasificación, despistaje y diagnóstico de las dislipemias. Dislipemias. Documentos Clínicos SEMERGEN. Madrid. EDICOMPLET 2009: 15-20.

Una vez realizada la evaluación clínica del paciente, se deberá clasificar la dislipemia en primarias según su fenotipo o secundarias, que a su vez pueden cursar con colesterol elevado, triglicéridos elevados o pacientes con ambos componentes elevados (mixtas), según se expone de forma simplificada en la tabla 5<sup>42</sup>:

Es importante descartar dislipemias secundarias, puesto que suelen controlarse tratando la causa. En caso de que no se controlen se debe calcular el riesgo cardiovascular adicional a la dislipemia, y tratarla en función de éste, o bien sospechar una dislipemia primaria.

En el caso de las dislipemias primarias es importante diagnosticarlas y tratarlas precozmente, puesto que conllevan alto riesgo cardiovascular desde edades muy tempranas, debido a los altos niveles lipídicos presentes durante largos periodos de tiempo que predisponen a ECV prematura, especialmente cardiopatía isquémica precoz. *Se sospechará una dislipemia familiar* ante: colesterol total > 300 mg/dl, antecedentes familiares de dislipemia o cardiopatía isquémica precoz o muerte súbita, hipertrigliceridemia > 200 mg/ml sin causa aparente, elevación conjunta de colesterol y triglicéridos aunque sea de forma moderada, y ante la presencia de xantomas, xantelasmas, arco corneal en personas jóvenes, lipemia retinalis, pancreatitis de repetición y hepatomegalia.

Ante la sospecha de una hipercolesterolemia familiar, debemos descartar causas secundarias de dislipemias, confirmar el diagnóstico genético del caso índice (caso de máxima sospecha diagnóstica) y realizar un estudio familiar en cascada con el fin de realizar un diagnóstico y un tratamiento precoz que minimice el impacto de la enfermedad cardiovascular prematura en este tipo de pacientes. Su diagnóstico diferencial se expone en la tabla 6<sup>43, 44</sup>.

Dos situaciones clave son la Hipercolesterolemia Familiar (HF) y la Hiperlipemia familiar combinada (HFC). Ambos procesos están infradiagnosticados e infratratados a pesar del alto riesgo cardiovascular que conllevan, por lo que es preciso sospecharlo en aquellos pacientes que presenten las características que definen aquellos procesos.

**Tabla 6. Diagnóstico diferencial de las hipercolesterolemias familiares.**

	<b>Hipercolesterolemia familiar</b>	<b>Hiperlipemia familiar combinada</b>	<b>Hipercolesterolemia poligénica</b>
Prevalencia en la población hipercolesterolemica	5%	15%	80%
Frecuencia	Homocigoto 1/10 Heterocigoto 1/300-500	1-2%	5%
Tipo de herencia	Dominante monogénica	Dominante	Poligénica
Patogenia	Déficit o disfunción del receptor LDL, defecto en la apoB100, defecto PCSK9	Aumento producción apoB	Desconocida
Hipercolesterolemia	Homocigoto 600-1200 mg/dl Heterocigoto 260-600 mg/dl	250-400 mg/dl	
Lipoproteínas	↑ LDL	↑ LDL, VLDL o ambas	↑ LDL
Xantomas tendinosos	Sí	No	No
Cardiopatía isquémica	Precoz Homocigoto < 20 años Heterocigoto 30-50 años	< 40 años	>60 años
Asociación con diabetes, obesidad, hiperuricemia	No	Frecuente	No
Prevalencia de HLP en familiares de primer grado	50%	50%	10%

Modificado de:

Carmena R. Hipercolesterolemias primarias. En Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento (segunda edición). Barcelona. Ediciones Doyma 1990: 61-75.

Díaz Rodríguez A. Abordaje integral de las hipercolesterolemias primarias en Atención Primaria. Semergen 2009; 35 Supl 3: 21-9.



**Tabla 7. Características que definen la hipercolesterolemia familiar y la familiar combinada.**

<b>Hipercolesterolemia Familiar</b>		<b>Hiperlipemia familiar combinada</b>
Características	Puntuación	
Historia familiar Familiar de primer grado con enfermedad coronaria y vascular precoz (varones < 55 años; mujeres < 60 años) Familiar de primer grado con cLDL > percentil 95 y/ o 2 Familiar de primer grado con xantomas tendinosos o/y arco corneal Niños < 18 años con cLDL > percentil 95	1  2	Primer nivel diagnóstico 1) En el paciente: Hiperlipoproteinemia primaria (cLDL > 160 mg/dl y/o Triglicéridos > 200 mg/dl) A esto hay que añadir 2) En el paciente y, al menos, en un familiar: variabilidad primaria del fenotipo lipídico (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, ambas o, incluso, un fenotipo normal) confirmado en, al menos, 3 analíticas consecutivas realizadas cada 2 meses
Historia clínica Paciente tiene enfermedad coronaria prematura (varones < 55 años, mujeres < 60 años) El paciente tiene enfermedad vascular cerebral o periférica prematura (varones < 55 años; mujeres < 60 años)	2  1	Segundo nivel diagnóstico (unidades especializadas) 1) Niveles elevados de apoB100 (apoB100 > 125 mg/dl) 2) Detección de partículas de cLDL pequeñas y densas 3) Test genético para descartar HF, si estuviera indicado
Exploración Física Xantomas tendinosos Arco corneal antes de los 45 años	6  4	
Analítica cLDL > 330 mg/dl cLDL 250 -329 mg/dl cLDL 190-249 mg/dl cLDL 155-189 mg/dl	8 5 3 1	
Análisis del DNA Identificación de la mutación responsable del proceso	8	
Se considera diagnóstico de certeza de HF cuando la suma de los puntos es > 8; el diagnóstico es probable cuando la suma está entre 6 y 8 puntos; posible cuando está entre 3 y 5 puntos, mientras que no se considera que exista diagnóstico de HF con puntuación < 3 puntos		

Modificado de:

Marks D, Thorogood M, Neil H.A.W, Humphries S.E. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2003; 168: 1-14. Gaddi A, Cicero A.F.G, Odo F.O, Poli A. A, Paoletti R. Practical guidelines for familial combined

hyperlipidemia diagnosis: an up-date. *Vascular Health and Risk Management* 2007; 3(6): 877-86.

#### **1. 4. 4. Manejo de Hiperlipemias (HLP) primarias**

Aunque la mayoría de las guías clínicas para la prevención de las ECV no incluyen a las HF, estos pacientes tienen un RCV alto y, puesto que presentan una enfermedad aterosclerótica a partir de la segunda década de la vida<sup>45</sup>, *la HF debe considerarse como un equivalente de riesgo coronario y tratarla con objetivos de prevención secundaria*. Su alto riesgo aterogénico intrínseco exige siempre tratamiento intensivo independientemente de la coexistencia de otros FRCV.

*Se sospechará una dislipemia familiar* como se ha manifestado ante: CT > 300 mg/dl, antecedentes familiares de dislipemia o CI precoz o muerte súbita, hipertrigliceridemia > 200 mg/ml sin causa aparente, elevación conjunta de colesterol y TG aunque sea de forma moderada, y ante la presencia de xantomas, xantelasmas, arco corneal en gente joven, lipemia retinalis, pancreatitis de repetición y hepatomegalia.

Ante la sospecha de una hipercolesterolemia familiar, debemos descartar causas secundarias de dislipemias, confirmar el diagnóstico genético del caso índice y realizar un estudio familiar en cascada con la finalidad de realizar un diagnóstico y un tratamiento precoz para minimizar el impacto de la enfermedad cardiovascular prematura en este tipo de pacientes.

##### **1. 4. 4. 1. Manejo de la HF heterocigota (HFh)**

La HFh es un trastorno genético frecuente que afecta a 1 de cada 400 a 500 pacientes de la población general, lo que lo convierte en uno de los *trastornos monogénicos más frecuentes*. Entre 10-12 millones de personas en el mundo padecen HFh. En España, se calcula entre 80.000-100.000 las personas con HFh. Por su importancia clínica, su diagnóstico y tratamiento precoz debe ser conocido y manejado de forma adecuada por los médicos de familia.

La importancia de su diagnóstico precoz radica en la alta probabilidad de padecer infarto de miocardio u otra enfermedad aterosclerótica en edades tempranas de la vida. La enfermedad cardiovascular se manifiesta en más del 50% de los pacientes afectos de HFh antes de los 55 años de edad. El 85% de los varones y el 50% de las mujeres con HFh presentarán ECV antes de los 65 años. Además, algunos estudios con angiografía coronaria, han demostrado que la aterosclerosis coronaria puede aparecer a partir de los 17 años de edad en los varones, y de los 25 años en las mujeres que presentan la enfermedad. Se estima que aproximadamente 200.000 personas morirán prematuramente de enfermedad coronaria. Los pacientes afectos tienen una disminución de la esperanza de vida en 20 a 30 años.

Se caracteriza por un *aumento del cLDL*, presencia de *ECV prematura*, especialmente coronaria. Ésta puede manifestarse con una antelación de al menos 20 años respecto a los pacientes sin HF y con frecuencia se acompaña de *depósitos lipídicos extravasculares: xantomas tendinosos, arco corneal y xantelasmas*.

Los xantomas tendinosos de localización preferente en los tendones aquileos y extensores de la mano, aunque son patognomónicos, solo se detectan en el 30 % de los casos con diagnóstico genético<sup>46</sup>.

El arco corneal es un anillo pálido alrededor del iris, sobre todo en la parte inferior. Tiene valor diagnóstico de HFh cuando se da antes de los 45 años. La edad a la que aparece, los antecedentes y la presencia de dislipemia permiten establecer el diagnóstico diferencial con el arco corneal senil que aparece fisiológicamente con la edad a partir de los 45 años.

Los xantelasmas son placas amarillas simétricas que afectan a los párpados y pueden traducir alteraciones lipídicas subyacentes, son típicas de las hipercolesterolemias

Es fundamental realizar un diagnóstico secuencial de la HFh. Para la aproximación al diagnóstico se debe hacer una detección en la población general en busca del caso índice y posteriormente una detección genética en cascada de familiares de un caso índice confirmado.

Debe sospecharse la HFh en cualquier persona con antecedentes de hipercolesterolemia en familiares de primer grado y/o antecedentes de enfermedad cardiovascular precoz, especialmente cardiopatía isquémica, que tenga concentraciones plasmáticas muy elevadas de colesterol (300-500 mg/dl) y cLDL > 230 mg/dl, generalmente con triglicéridos normales (inferiores a 200 mg/dl).

Ante la sospecha diagnóstica se debe confirmar la dislipemia al menos en dos ocasiones. Una vez confirmada la dislipemia, en una consulta programada, completaremos la anamnesis, realizaremos una exploración física exhaustiva buscando xantomas tendinosos, arco corneal y/o xantelasmas, realizaremos una analítica completa para excluir causas secundarias y para completar el estudio realizaremos un árbol genealógico familiar con al menos 3 generaciones que recoja los antecedentes familiares expuestos. En el genograma detectamos al *caso índice o probando* (caso de máxima sospecha clínica) y a todos sus familiares afectos.

Existen una serie de *criterios clínicos* para hacer el diagnóstico de HFh. Los empleados en la actualidad para diagnóstico clínico son los *criterios del programa Make Early Diagnosis to Prevent Early Death holandés* o *criterios Med-Ped*<sup>47</sup> avalados por la OMS<sup>48</sup>. Estos criterios incluyen las concentraciones de cLDL, la historia personal y familiar de enfermedad cardiovascular prematura (coronaria, carotídea y periférica), la presencia de arco corneal antes de los 45 años y de xantomas. Mediante este sistema de puntuación se puede encontrar una mutación en el gen rLDL en un 85% de los casos con diagnóstico clínico de certeza (puntuación  $\geq$  8 puntos).

*El diagnóstico de certeza es la determinación genética.* El diagnóstico genético basado en el análisis de ADN del gen del receptor de LDL (estudio genético), es el recomendado por las guías internacionales, permite confirmar el diagnóstico clínico, facilita la detección familiar y el tratamiento precoz, puesto que ahora tenemos fármacos eficaces para reducir el colesterol y prevenir el infarto de miocardio en las personas con HFh.

Una vez confirmado el diagnóstico genético del caso índice, se debe proceder al *diagnóstico en cascada familiar de la HF* para la detección y el diagnóstico genético de los familiares afectos. En la búsqueda de familiares afectos no se deben usar los criterios de Med-Ped. Se realiza por el perfil lipídico (CT y LDL), que si están elevados requieren confirmación con análisis genético.

El diagnóstico genético ya se está utilizando en España mediante ADN-chip (LIPOCHIP) y es muy coste-eficaz. Según datos de la Fundación de Hipercolesterolemia en España<sup>49</sup> el coste del análisis genético es de aproximadamente 425 €, obteniéndose los resultados en 2 a 8 semanas, con un coste por año de vida ganado ajustado de 3.450 €, siendo un umbral razonable para España 30.000 €. Los sistemas de salud deben ser conscientes de que el diagnóstico y el tratamiento de la HFh es muy eficaz en relación con su coste y por lo tanto una de las medidas más rentables en salud.

El déficit en nuestra capacidad para cuidar de los pacientes con HFh refleja un déficit en la prevención global de la ECV. Los sistemas de salud deben tener entre sus objetivos la detección de la HFh mediante la implantación urgente de una estrategia de detección bien organizada de los casos índices y un cribado en cascada de los familiares potencialmente afectados, a partir de la infancia, junto con el apoyo de un programa eficaz en el manejo y tratamiento de la enfermedad. Para realizar estas iniciativas se requiere una actuación integrada y coordinada de los servicios de atención primaria y pediatría junto con la atención especializada.

En Castilla y León, se está desarrollando e implantando en el período 2008-2017 un programa de detección precoz de HF en el SACYL con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas con HF, en colaboración con la Fundación de HF y el Grupo de Lípidos de SEMERGEN, que contempla la detección de casos índices a partir de criterios clínicos (Med-Ped), ofrecerles el diagnóstico genético mediante una muestra de saliva y a partir del caso índice realizar el diagnóstico en cascada familiar. El programa está destinado a una población estimada de 5.000 personas y es pionero a nivel español y europeo, puesto que es la primera vez que los médicos de atención primaria pueden pedir directamente el test genético.

Los objetivos de control son conseguir un cLDL < 100 mg/dl en todos los pacientes, en aquellos que tengan cifras de cLDL muy altas, si no se pueden conseguir los objetivos, se ha de lograr al menos una reducción de cLDL > 50%. El otro objetivo será reducir el RCV global de estos enfermos.

Hasta hace poco tiempo estos objetivos eran difíciles de alcanzar en la mayoría de los pacientes debido a la eficacia limitada de los fármacos hipolipemiantes. Actualmente, la disponibilidad de unas estatinas muy potentes (Atorvastatina, Pitavastatina y Rosuvastatina) en monoterapia y de ezetimibe en tratamiento combinado con estatinas, nos permite conseguir reducciones de cLDL próximas al 80%. Es necesario resaltar que tanto las estatinas como el ezetimibe tienen punto negro y aportación farmacéutica reducida para este tipo de pacientes.

El tratamiento orientado a la consecución de objetivos en los pacientes con HFh es permanente durante toda la vida del enfermo, sólo se interrumpirá ante la presencia de reacciones adversas:

1. *La modificación del estilo de vida incluirá dieta adecuada: reducción de grasas saturadas, grasas trans y colesterol de la dieta. Aporte calórico adecuado. Alimentos funcionales: esteroides vegetales, alimentos ricos en Omega 3 y 6, dejar de fumar y ejercicio físico.*
2. Tratamiento farmacológico: elegir el fármaco adecuado para reducir el colesterol, en monoterapia (Estatinas, Ezetimibe –intolerancia o contraindicación de las estatinas-, Resinas, Ácido Nicotínico o Esteroides vegetales). Cuando en monoterapia no se logren los objetivos, se utilizará la terapia combinada: Estatinas y Ezetimibe (elección), Estatinas y Á. Nicotínico, Estatinas y Resinas o Estatinas y Esteroides vegetales).
3. En aquellos pacientes con HF Homocigota que requieran disminuciones de cLDL > 80% se les realizará LDL aféresis.
4. En el tratamiento de niños con HF se seguirán las siguientes recomendaciones:

- Seguir la dieta pobre en grasas, controlar el peso, realizar actividad física, no fumar y, en general, llevar una vida saludable, son los elementos que constituyen la piedra angular del tratamiento contra la hipercolesterolemia durante la primera década de la vida.
- Añadir a una dieta saludable esteroides o estanoles vegetales a partir de los 6 años.
- En los niños que cumplen criterios para iniciar tratamiento con fármacos para reducir el colesterol se recomienda una estatina a dosis bajas o moderadas como tratamiento de primera línea y administrada una vez al día.
- Considerar comenzar con una estatina en los niños a partir de los 10 años y en las niñas un año después de la primera menstruación si el cLDL > 190 mg/dl y presentan otros factores de riesgo (FR) como historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, presencia de cHDL bajo (< 40 mg/dl), diabetes, HTA o tabaquismo.
- Después de 6-8 semanas de comenzar el tratamiento farmacológico, realizar una medición del perfil lipídico, transaminasas y CPK. Si no hay anomalías en las pruebas de laboratorio y la tolerancia es buena volver a realizar una analítica a los 3 meses. Y si continua normal realizar controles periódicos cada 6 meses.

#### **1. 4. 4. 2 Manejo de la Apo B defectuosa familiar (DBF)**

El defecto familiar de unión de Apo B 100 (DFB) se hereda de forma autosómica dominante y se caracteriza por la presencia de xantomas tendinosos, concentraciones plasmáticas elevadas de CT y cLDL, y CI precoz. Puede ser clínicamente indistinguible de la HF. El diagnóstico definitivo se realiza por estudio genético.

Cuatro mutaciones localizadas en el gen de la Apo B (R3500Q, R3500W, R3531C y R3480P) son las responsables del DFB. La más prevalente de ellas es la mutación R3500Q, localizadas preferentemente en Galicia<sup>50</sup>.

La prevalencia estimada del DFB en nuestro país es muy baja, 2,8 casos por cien mil habitantes para población general y aproximadamente del 1% en sujetos con diagnóstico clínico de HF, siendo más elevada en poblaciones centroeuropeas y norteamericanas (2,5-8 casos por cien mil habitantes). En 1999 se encontró y caracterizó la primera familia española afectada de DFB<sup>51</sup> y en 2001 el primer homocigoto<sup>52</sup>.

El despistaje de portadores de la mutación R3500Q en la zona donde se encontró la primera familia ha permitido detectar un mayor número de casos y conocer las características clínico – biológicas de la enfermedad en España donde existen pocos datos sobre la misma. El manejo y tratamiento es el mismo que el de la HFh.

#### **1. 4. 4. 3. Manejo de la Hiperlipemia Familiar Combinada**

La HFC es un trastorno hereditario muy frecuente del metabolismo de las lipoproteínas, estimándose su prevalencia en un 1% a 2% de la población general. Por tanto, puede estimarse que la padecen entre 600.000-800.000 personas en España. No existen diferencias de distribución geográfica.

Es la hiperlipemia más frecuente en los enfermos coronarios, siendo la causa de aproximadamente 5.200 a 10.000 infartos de miocardio al año. Aproximadamente el 20% de los sujetos con infarto de miocardio o enfermedad coronaria prematura presentan una HFC y hasta un 40% cuando se consideran todos los supervivientes de un infarto de miocardio<sup>53</sup>. Esto se debe a que predispone de forma grave al desarrollo de aterosclerosis precoz.

El mecanismo exacto de transmisión no se conoce con exactitud, pero dada su marcada agregación familiar en la que el 50% de los familiares están afectados, parece ser debida al defecto de un gen dominante junto a factores ambientales moduladores, sobre todo el sobrepeso y la obesidad central. Recientemente se han publicado varios estudios de scanning genómico que claramente relacionan la HFC con varios locus genéticos y en particular con el gen del factor de transcripción USF.



Generalmente, la concentración de colesterol plasmático se encuentra entre 260-300 mg/dl y la de TG, aunque varía mucho, entre 250 y 450 mg/dl. A menudo se encuentra un valor disminuido de HDL < 35 mg/dl. Una Apo B > 130 mg/dl es un hallazgo frecuente en la HFC. Las partículas de cLDL suelen ser pequeñas y densas.

A diferencia de la HF que suele manifestarse ya desde el nacimiento, la presentación clínica de la HFC se expresa totalmente con alteraciones lipídicas al final de la segunda o el inicio de la tercera década de la vida, aunque también se puede observar en la infancia y adolescencia. En una misma familia hay sujetos con CT y/o TG elevados, por lo tanto, la expresión de la hiperlipemia cambia en un propio individuo a lo largo del tiempo, y también dentro del grupo familiar<sup>54</sup>. En la HFC no hay xantomas tendinosos; sin embargo, no es infrecuente la presencia de arco corneal prematuro. No se dispone de ninguna prueba diagnóstica de certeza para la HFC. El diagnóstico debe basarse en el estudio familiar y en la exclusión de otras causas de hiperlipemias.

El diagnóstico de HFC se realiza cuando en una misma familia existen sujetos con colesterol y triglicéridos elevados. Algunos familiares pueden tener únicamente CT o TG elevados, y/o cHDL bajo. Por tanto, la expresión de la hiperlipemia es cambiante tanto en el propio individuo a lo largo del tiempo, como dentro del grupo familiar.

Es frecuente en la HFC la presencia de otras alteraciones metabólicas en el propio individuo o en los familiares. Hasta un 20-30 % tienen diabetes, HTA y obesidad de predominio central con resistencia a la insulina. También es frecuente la infiltración grasa del hígado con una elevación discreta de los enzimas hepáticos.

La resistencia a la insulina se relaciona con un conjunto de alteraciones metabólicas y cardiovasculares conocidas como síndrome metabólico (SM) caracterizado por un descenso en los niveles de cHDL acompañado de un aumento de los TG, glucosa en ayunas e HTA. El fenotipo de alteraciones lipoproteicas presentes en la HFC es muy similar al que ocurre en el SM, las

principales diferencias entre ellos, es que en el SM la Apo B y el cLDL son normales, no hay variación en el perfil lipídico, las alteraciones metabólicas suelen aparecer tardíamente y existe menos agregación familiar que en la HFC.

El tratamiento de la HFC además de la implementación de medidas higiénico-dietéticas, incluye tratamiento farmacológico:

- Monoterapia con estatinas o fibratos, según predomine el perfil lipídico.
- Terapia combinada: Estatina y Fibrato (Fenofibrato), Estatina y Ezetimiba, Estatina y Ac. Nicotínico, Estatina y Omega 3 o Tratamiento triasociado.

#### **1. 4. 4. 4. Manejo de la Hiperlipemia Poligénica (HP)**

Es la forma más común de hipercolesterolemia primaria y es la consecuencia de numerosos genes y su interacción con factores ambientales, especialmente una alimentación inadecuada. La coincidencia en una misma persona de varios genes que tienden a inducir elevaciones moderadas del colesterol plasmático, teóricamente daría lugar a una HP. La gran mayoría de personas con aumento en los niveles de colesterol tendrán una HP. Su frecuencia es de aproximadamente un 5% de la población adulta. Se calcula que en España puede afectar a más de un millón de personas.

Con frecuencia las personas con hipercolesterolemia poligénica tienen historia familiar de enfermedad coronaria prematura (angina, infarto de miocardio) y antecedentes familiares de hipercolesterolemia.

Generalmente, en las familias de las personas afectadas la distribución media de las concentraciones de colesterol están más elevadas que en la población normal. Las personas jóvenes con hipercolesterolemia poligénica pueden tener las concentraciones de colesterol normales o ligeramente elevadas y la hipercolesterolemia se puede expresar más tardíamente, generalmente por encima de los 20 años.

El diagnóstico debe sospecharse en cualquier persona con cifras de CT de 280 a 320 mg/dl y con concentraciones de TG normales. Se puede asociar con HTA, obesidad y/o diabetes con el consiguiente aumento de desarrollar una enfermedad cardiovascular.

El tratamiento de la HP debe incluir, además del manejo de la hipercolesterolemia, el control integral de los factores de riesgo que pueden estar presentes en la persona con HP. Los hábitos de vida sanos, como el control del peso corporal, la supresión del tabaco en los fumadores, y las medidas dietéticas englobadas en el concepto de alimentación mediterránea, son importantes ya que además de la reducción en el colesterol, tienen otros efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular.

La HP suele responder muy bien a las modificaciones dietéticas. En algunas personas con una elevación moderada del colesterol, las medidas dietéticas con disminución del consumo de grasas saturadas, como lácteos enteros, embutidos, carnes grasas, productos de bollería y platos precocinados entre otros, pueden ser suficientes para controlar el colesterol.

Si con las modificaciones en el estilo de vida no se ha conseguido un adecuado control de las cifras de colesterol se requiere tratamiento con fármacos, siendo el fármaco de elección las estatinas.

#### **1. 4. 4. 5. Manejo de la Disbetalipoproteinemia Familiar**

Esta enfermedad se transmite de forma autosómica recesiva incompleta y con baja penetrancia. Presenta fenotipo III. Su frecuencia se estima en 1 de cada 10.000 personas y aproximadamente el 1% de enfermos coronarios prematuros presentan este trastorno. Es rara en niños y en mujeres antes de la menopausia.

Se presenta como una hiperlipemia mixta grave con elevación en iguales proporciones de CT y TG > 350 mg/dl, secundaria al aumento de las lipoproteínas residuales (IDL y Qm residuales)

El defecto bioquímico consiste en una alteración en la interacción de la Apo E2 con el receptor hepático para partículas residuales (el receptor LRP). Los

sujetos homocigotos con genotipo E2/E2 desarrollan la enfermedad en presencia de algún otro factor exógeno, como diabetes, obesidad e hipotiroidismo. Se suele presentar después de los 20 años.

Clínicamente se caracteriza por la presencia de *xantomas palmares estriados* (50 %), xantomas tuberosos o tuboeruptivos, menos frecuentes los tendinosos y los xantelasmas. El RCV es elevado. La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte y la afectación vascular de la arteriosclerosis es menos selectiva. En el momento del diagnóstico el 50% de los pacientes tiene síntomas en vasos coronarios, cerebrales y de las extremidades inferiores. El tratamiento consiste en el control dietético. Si es necesario añadir estatinas y/o fibratos.

## **1. 5. Manejo de los lípidos en prevención cardiovascular**

Las actividades de promoción y prevención de la salud realizadas en el periodo preclínico (antes de que aparezca) de la enfermedad cardiovascular (ECV) y dirigidas a disminuir su incidencia, es el objetivo de la Prevención Primaria de la Enfermedad Cardiovascular. Dichas intervenciones debemos plantearlas tanto a nivel poblacional como a nivel individual basado en el riesgo cardiovascular (RCV) <sup>55</sup>.

La *estrategia poblacional* se dirige a reducir los factores de riesgo a escala poblacional mediante modificaciones en el estilo de vida y el entorno de la población. Es especialmente importante para la reducción general de la incidencia de la ECV, ya que dichas medidas afectan a toda la población sin que sea necesario el examen médico de los individuos. Este tipo de modificaciones se logran fundamentalmente estableciendo estrategias y políticas de Salud Pública y llevando a cabo intervenciones en la comunidad.

Las *estrategias de prevención primaria a nivel individual* deben establecerse en función del RCV global presente en un individuo concreto. Tras esto, se fijan los objetivos de control y las actuaciones terapéuticas a realizar para cada caso.

Todas las intervenciones previstas necesitan un fundamento con criterios de interés epidemiológico. La justificación para desarrollar una estrategia de prevención de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la práctica clínica se basa en varios aspectos clave:

- Para comenzar, la ECV es la mayor causa de muerte prematura en España y en todo el mundo occidental, así como una importante causa de discapacidad. Esto repercute en el aumento de los costes asistenciales.
- La aterosclerosis es una patología que evoluciona insidiosa y progresivamente a lo largo de muchos años y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas clínicos.
- La muerte por ECV suele ocurrir súbitamente y antes de acceder a los servicios sanitarios, por lo que muchas intervenciones terapéuticas llegan tarde, son inaplicables o paliativas.
- Si hacemos un análisis de la mayoría de los casos de ECV, vemos una clara relación con hábitos de vida y factores bioquímicos y fisiológicos modificables.
- La modificación del RCV ha demostrado ser capaz de reducir la morbimortalidad por ECV, particularmente en sujetos de alto riesgo.

### **1. 5. 1. Funciones del médico de familia**

Después de confirmar unas cifras de lípidos aumentados con una nueva determinación, en una consulta programada por el médico de familia hemos procedido al estudio del paciente dislipémico, lo hemos evaluado clínicamente y clasificado en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia o dislipemia mixta, debemos valorar la presencia de otros FRCV para realizar una serie de actividades secuenciales para su correcto manejo:

- Calcular su RCV mediante la función de SCORE.

- Clasificación en función de los niveles de lípidos y RCV basal: prevención primaria, prevención secundaria y dislipemias secundarias,
- Establecer los objetivos terapéuticos.
- Establecer las prioridades de prevención en ECV.
- Planificar el tratamiento orientado a la consecución de objetivos.
- Tratamiento: no farmacológico y/o farmacológico.
- Seguimiento:
  - Paciente no controlado: controles analíticos con perfil lipídico completo y transaminasas cada 6-8 semanas en consulta programada de tipo A (médico) hasta alcanzar objetivos lipídicos en los pacientes de alto riesgo.
  - Paciente controlado: controles en consulta programada de tipo B (médico y enfermera) para valorar la situación clínica, el RCV, otros FRCV, adherencia al tratamiento y realizar educación sanitaria según necesidades detectadas:
    - cada 6 meses (riesgo alto  $\geq 5\%$ ),
    - cada 12 meses (riesgo moderado 3-4%),
    - cada 2 años (riesgo bajo 0-2%)

#### **1. 5. 1. 1. Cálculo del Riesgo Cardiovascular: Tablas SCORE**

Hasta hace poco la tendencia era utilizar un método cuantitativo, basado en el estudio de Framingham y su ecuación de riesgo. Las tablas de Framingham miden el riesgo coronario que influye en la aparición de angina, infarto y muerte de origen coronario, no el riesgo cardiovascular global (que también englobaría la enfermedad vascular cerebral y la enfermedad arterial periférica). Las Guías Europeas de 1994 y 1998 valoraban el RCV mediante tablas procedentes del estudio de Framingham (EEUU). Pueden existir algunos problemas relacionados con el uso de estas tablas: su aplicación a los distintos países de

Europa, muestra poco numerosa, algunas modificaciones en la definición e inclusión de las ECV no mortales (angina estable, angina inestable, infarto, etc.) y la exclusión de otras manifestaciones cardiovasculares (ictus, insuficiencia cardíaca o aneurisma de aorta).

En el año 2003 se publicó la calibración para España de la tabla de Framingham por categorías de eventos coronarios totales, con los datos del estudio Regicor, ya que las tablas de Framingham sobreestiman el riesgo para la población española. La tabla REGICOR proporciona una combinación de riesgos moderado y alto 2,3 veces menores a igualdad de factores de riesgo.

También en el año 2003 aparece el estudio SCORE. Se basa en una cohorte de personas pertenecientes a distintos países europeos. El proyecto incorporó 12 cohortes de distintos países europeos, incluida España, con 205.178 personas, entre los años 1970 y 1988, y un total de 2,7 millones personas-año de seguimiento con 7.934 muertes cardiovasculares. Nos hacía disponer por vez primera de tablas diferentes para países del norte y sur europeos, lo cual motivó que el Joint Task Force Europeo comenzara a recomendar su utilización. Este método difería de los anteriores en medir el riesgo de mortalidad cardiovascular, es decir, no sólo coronaria, a los 10 años, sin tener en cuenta la morbilidad.

En seguida comenzaron los estudios que comparan las diferentes tablas de riesgo para conocer los cambios que supone utilizar una tabla u otra en la clasificación del riesgo. Aquellos que comparan la tabla SCORE en comparación con la tabla de FRAMINGHAM, han puesto de manifiesto que la utilización de SCORE supone que se traten menor cantidad de hombres con edad inferior a los 60 años, con niveles de colesterol medios o alto y fumadores. En cambio la tabla SCORE clasifica de alto riesgo a más pacientes mayores de 60 años que la tabla de FRAMINGHAM. En los estudios que comparan la tabla de SCORE con REGICOR (con un punto de corte de alto riesgo mayor o igual del 10%) es la que obtiene mejores criterios de validez, tanto en hombres como en mujeres.

Ya desde las recomendaciones del IV Documento Conjunto de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular de 2007 y en las adaptaciones para España por el CIEPC, debemos aconsejar el uso de las tablas SCORE para poblaciones de bajo RCV (según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica, colesterol total y razón colesterol total/HDL) para el cálculo y estratificación del RCV. La recomendación sigue presente en las siguientes revisiones y guías publicadas, a la espera de la finalización de estudios en curso que confirmen o modifiquen dichas recomendaciones.

En el año 2009, el cuarto grupo de trabajo conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y de otras sociedades en prevención cardiovascular en la práctica clínica, a partir de su experiencia y de la retroalimentación recibida desde la publicación de la versión anterior de las guías en el año 2007, introdujo una serie de variaciones en las siguientes áreas, perfectamente vigentes en la actualidad:

1. Los profesionales de enfermería y medicina de Atención Primaria son los más implicados en el consejo clínico preventivo, por lo que se ha buscado un mayor asesoramiento y participación de los mismos de forma que se tienda a armonizar el consejo que puede darse a profesionales de Atención Primaria y hospitalaria.
2. El sistema tradicional para clasificar la evidencia ha sido revisado para señalar que el método científico más apropiado dependerá en cada caso de la cuestión planteada. De esta forma, mientras los tratamientos farmacológicos son más susceptibles de ser evaluados mediante ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, éstos no son adecuados para evaluar las modificaciones de los estilos de vida. Es por ello que la utilización de este sistema tradicional en donde el escalafón máximo de evidencia lo representarían los metanálisis y ensayos clínicos acabarían promoviendo un uso excesivo de medicamentos, en detrimento de medidas higiénico-dietéticas como dejar de fumar, hacer ejercicio físico o seguir una dieta saludable.



3. El grupo de trabajo europeo recomienda el desarrollo de guías a nivel nacional que incorporen gráficos calibrados del SCORE, donde se recojan las tendencias temporales en mortalidad y distribución de los factores de riesgo vasculares de cada país, y el desarrollo de equipos multidisciplinares de implantación. También se preconiza la elaboración de guías más detalladas por las sociedades participantes. El Comité Español Interdisciplinario para la prevención Cardiovascular (CEIPC), a través de este documento y de sus actividades para promover la implantación de las guías, trata de dar respuesta a ambos retos. En este sentido, han sido recientemente publicadas las tablas de riesgo SCORE calibradas para España basadas en datos propios de prevalencia de factores de riesgo (FR) y de mortalidad cardiovascular.
4. La necesidad de abordar en los jóvenes la posibilidad de presentar un riesgo relativo elevado junto a un riesgo absoluto bajo, se resuelve con la propuesta del uso de un gráfico de riesgo relativo conjuntamente con el gráfico de riesgo absoluto.

La adaptación española de la Guía Europea<sup>56</sup> de Prevención Cardiovascular del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC 2008) organismo en el que participan representantes del Ministerio de Sanidad y de todas las Sociedades Científicas españolas que tienen alguna responsabilidad en el manejo de los FRCV y de la ECV, recomienda el uso de las Tablas SCORE para países de bajo riesgo cardiovascular para el cálculo del RCV en la población española<sup>57</sup>, (Figura 1), que tiene una versión calibrada para la población española<sup>58</sup>.

Se utilizó para el cálculo los datos de prevalencia de los FRCV del tercer examen del estudio MONICA-Cataluña (1994-1996), asumiendo que podrían ser representativos de todas las regiones y los datos de mortalidad de la población española de 2002. Se pudo comprobar que el riesgo estimado mediante la función calibrada era un 13% más alto que el obtenido con la función original, identificando 32 situaciones de alto riesgo no reconocidas en la primaria. Las mayores diferencias se observaron en varones > de 55 años. La

tabla calibrada puede permitir adoptar decisiones clínicas más adecuadas al acercarse más a nuestra realidad epidemiológica.

**Figura 1. Tabla SCORE para el cálculo del RCV**

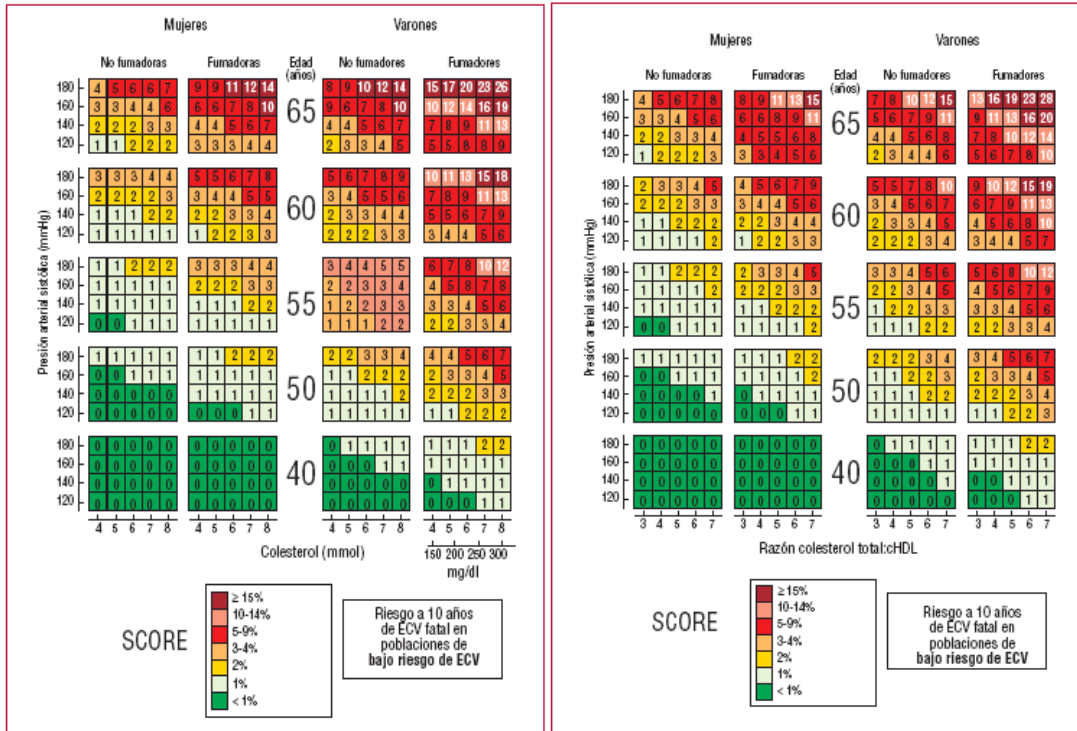


Tabla SCORE: riesgo a 10 años de enfermedad cardiovascular (ECV) fatal en poblaciones con bajo riesgo de ECV, según los siguientes factores de riesgo: edad, sexo, tabaquismo, presión arterial sistólica y colesterol total (1) y razón CT/c-HDL. © The European Society of Cardiology.

Otro aspecto de gran interés es que existe una versión electrónica<sup>59</sup> e interactiva de las tablas de riesgo SCORE denominada HeartScore® que puede instalarse en un ordenador PC con sistema operativo Windows® y que también posibilita el cálculo a través de Internet. Se puede usar fácil y rápidamente. Presenta el riesgo cardiovascular absoluto en forma de gráfico y aporta información añadida resaltando el área clínica sobre la que actuar en forma prioritaria. La tabla del SCORE constituye un material de apoyo que complementa al conocimiento y juicio clínico, así como las condiciones específicas de cada zona. Se debe localizar la casilla más cercana a la edad de la persona, el colesterol y la presión arterial sistólica, pero sin olvidar que los límites de dichas casillas no incluyen a éste en el punto de corte (es decir, en el supuesto de una edad de 56 años deberemos buscar en el grupo de “60 años”

ya que el anterior es “hasta 55 años”; lo mismo ocurre con edad y cifra de PA). El valor obtenido indica el riesgo absoluto de ECV mortal a 10 años. También existe una versión con la tabla del SCORE calibrada para España, disponible asimismo en versión electrónica ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)).

La utilización de la tabla de riesgo relativo (figura 2) en las personas jóvenes amplía la información sobre el paciente y su elevación indica la necesidad de intensificar las medidas de modificación del estilo de vida.

**Figura 2. Tabla de riesgo relativo**

Presión arterial sistólica (mmHg)	No fumador					Fumador				
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
180	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
160	2	3	3	4	4	4	5	6	7	8
140	1	2	2	2	3	3	3	4	5	6
120	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4

Tabla SCORE de Riesgo Relativo © The European Society of Cardiology

La reciente publicación de las Guías 2016 para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica de las Sociedades Europeas confirma a nuestro país dentro del grupo de países de bajo riesgo cardiovascular y no modifica la tabla para el cálculo del mismo<sup>60</sup>

La valoración del RCV en personas mayores no debe constituir el único parámetro para indicar un tratamiento farmacológico; es necesario considerar la evidencia científica de la eficacia de la intervención. Dado que la tabla sólo utiliza cinco FRCV para el cálculo del Riesgo de Mortalidad Cardiovascular (RMCV) y que se conocen otros factores que cuando se asocian a los anteriores empeoran el pronóstico (a pesar de que su inclusión en la función no mejora significativamente la predicción del RCV), se ha propuesto

considerarlos en el cálculo de manera cualitativa, posibilitando que el individuo en estudio, si presenta con la tabla un riesgo bajo y la presencia de  $\geq 2$  factores modificadores o un riesgo moderado y la presencia de  $\geq 1$ , pueda ser considerado de riesgo alto. Los factores modificadores también llamados "calificadores" del RCV son:

- Sedentarismo y obesidad, especialmente la obesidad central, que se cuantifica midiendo el perímetro de cintura ( $> 102$  cm en el varón y  $> 88$  cm en la mujer).
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura ( $< 55$  años en varones y  $< 65$  años en mujeres).
- Portadores de un síndrome metabólico.
- Nivel socioeconómico bajo.
- El riesgo en diabéticos comparados con no diabéticos puede ser 5 veces superior en mujeres y 3 en varones.
- c-HDL bajo o triglicéridos elevados, microalbuminuria, proteína C reactiva, lipoproteína (A).
- Personas asintomáticas con pruebas de arteriosclerosis preclínica. Por ejemplo, índice tobillo-brazo reducido o evidencias obtenidas mediante imagen: ultrasonografía carotídea, TC o resonancia magnética.

El uso de las tablas SCORE tiene una serie de ventajas. El hecho de que CEIPC y las distintas sociedades científicas recomienden SCORE se debe fundamentalmente las ventajas que señalan en el documento y que recogemos textualmente a continuación:

- El método es intuitivo y fácil de usar.
- Considera la naturaleza multifactorial de la ECV.

- Calcula el riesgo de todas las ECV: incluye todos los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) relacionados con ECV aterosclerótica.
- Utiliza el RCV mortal en vez del total. Los episodios de ECV no mortales varían según las definiciones, los métodos diagnósticos y a lo largo de los años.
- La calibración de las tablas SCORE es posible conociendo la mortalidad cardiovascular y datos de prevalencia de los FR de cada país.
- Permite flexibilidad en el manejo: cuando no se puede alcanzar el nivel ideal en un factor de riesgo, se puede bajar el riesgo total mediante la reducción de los otros FR.
- Establece un lenguaje común de riesgo para los clínicos.
- Muestra cómo el riesgo aumenta con la edad.
- La nueva tabla de riesgo relativo ilustra cómo una persona joven con un riesgo absoluto bajo puede estar en una situación de riesgo relativo elevado y susceptible de intervención para reducirlo.
- El uso generalizado de un único método de cálculo facilita un consenso nacional y europeo para poder estimar el RCV de manera homogénea y poder realizar comparaciones entre regiones y poblaciones diversas y evitar la confusión existente ante la elección de una u otra tabla en los profesionales que tienen que medir el RCV, mejorando de esta forma el grado de utilización de la estimación del RCV, escasamente incorporado en la práctica clínica habitual.
- De la observación de la tabla anterior se puede también inferir que la sensibilidad y el valor predictivo positivo de ambas,

utilizando en REGICOR el punto de corte en 10%, son muy similares.

Ambas tablas son instrumentos imperfectos pero, hasta este momento, en tanto no dispongamos de la información procedente de una cohorte española de dimensiones adecuadas, no podremos disponer de una función de la que se pueda obtener con mayor fiabilidad la estimación del RCV de nuestra población. La buena noticia es que en la actualidad existe un proyecto en esta dirección denominado Estudio Hermes<sup>61</sup> que se está desarrollando en Cataluña. En cualquier caso, siempre será mejor utilizar una tabla, por imperfecta que sea y estimar el RCV de manera habitual en nuestras consultas para así conociendo el RCV absoluto del paciente tomar una decisión terapéutica con rigor y fundamento científico.

### **1. 5. 1. 2. Consideraciones especiales con las Tablas SCORE**

El RCV solamente se debe calcular en prevención primaria. No es necesario calcular el riesgo a pacientes que han padecido una ECV, presentan diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 con microalbuminuria o niveles muy altos de uno o más factores de riesgo, que implican, por sí mismos, un RCV elevado y requieren tratamiento y control intensivo (CT > 320 mg/dl [8 mmol/l], cLDL > 240 mg/dl [6 mmol/l] y/o presión arterial > 180/110 mmHg). En el resto de las personas, la tabla SCORE es útil para estimar el RCV, siempre que esté indicado de acuerdo a los distintos algoritmos publicados en las distintas guías. Se deben considerar los siguientes aspectos:

- Edad: si hablamos de las tablas SCORE respecto a la edad, nos surgen ciertas inquietudes. En primer lugar, el riesgo absoluto en personas jóvenes difícilmente alcanzará un nivel del 5% a pesar de tener muy elevados los factores de riesgo. Debido a la intensa dependencia de la edad, a edades jóvenes el cálculo del RCV casi nunca es alto y podríamos infratratarse a sujetos jóvenes si nos guiásemos solo del Riesgo Absoluto (RA), por lo que éste puede no ser el mejor indicador de su situación real. El RA puede indicar situaciones muy diferentes. Un SCORE 3% puede ser muy bajo a los 65 años en comparación con los

de su misma edad y sexo, y ser muy alto en jóvenes y, si el tratamiento es insuficiente o poco agresivo, puede llevar a estos sujetos a un estado de alto riesgo parcialmente irreversible años después y, sin embargo, en ambos casos se etiqueta de riesgo moderado. Por ello, para una correcta valoración del RCV en personas jóvenes es necesario calcular, además del riesgo absoluto mediante la tabla del SCORE, el riesgo relativo para mostrar la necesidad de cambios en los estilos de vida y dirigir nuestras actuaciones terapéuticas.

Por contra las tablas SCORE sólo se pueden aplicar a personas de 40 a 65 años. No hay indicaciones claras sobre cómo estimar el riesgo en individuos que tengan edades fuera de este intervalo. Podremos considerar que los más ancianos tendrán, al menos, el mismo riesgo que presentarán a los 65 años. Las personas con 60 o más años alcanzan un RCV del 5% o superior en la mayoría de los casos independientemente de los valores de los FR. Esto puede conducir a un exceso de indicación de tratamiento farmacológico. Además de un riesgo alto deben existir pruebas científicas claras de la eficacia del tratamiento farmacológico en estas edades.

- Sexo: en cuanto al sexo, la mujer, en cualquier tramo de edad, parece que tiene un riesgo menor que el hombre. Sin embargo mueren más mujeres que hombres de ECV. Al observar las tablas podemos ver que su riesgo está simplemente diferido unos 8 años con respecto a los varones. La mujer tiene mayor expectativa de vida que el varón pero no menos morbimortalidad.
- Otros factores de riesgo: la inclusión de otros FR (cHDL, índice de masa corporal, historia familiar o nuevos marcadores de riesgo) es difícil si ha de circunscribirse a una tabla. Aunque existen nuevos FR no incluidos en la tabla (niveles de homocisteína o proteína C reactiva) su contribución al riesgo absoluto es modesta. En todo caso, la mayoría pueden valorarse a través de los modificadores de riesgo.
- Diabetes: el impacto global de la diabetes en el riesgo parece ser mayor que el estimado en la cohorte de Framingham, llegando a incrementar el riesgo relativo en aproximadamente 5 puntos en mujeres y 3 puntos en hombres. En el momento actual, creemos necesario considerar a la

diabetes tipo 2 y a la diabetes tipo 1 con microalbuminuria como un equivalente de riesgo coronario en base a las recomendaciones de la ATP III modificadas en 2004 y al IV Documento Conjunto de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular de 2007, por lo que no se debe calcular el riesgo a estos pacientes y se deben tratar como individuos de alto riesgo en prevención secundaria, con un objetivo de control LDL < 100 mg/dl y, si además de ser diabético, ha tenido una enfermedad coronaria el objetivo de control ha de ser LDL < 70 mg/dl.

### **1. 5. 2. Estrategias de prevención**

Aunque las tres estrategias de prevención a las que aludíamos (prevención primaria, mediante estrategias poblacional e individual y prevención secundaria) son necesarias y complementarias, las dirigidas a reducir el RCV global de los individuos son la de prevención primaria de alto riesgo, para personas sanas que están en la parte superior de la distribución del riesgo, y la de prevención secundaria, para pacientes con afectación orgánica o ECV establecidas.

Por otra parte debemos de saber que, aunque existen una serie de exámenes complementarios que pueden evidenciar la existencia de aterosclerosis subclínica, como son la determinación del grosor de la íntima media carotídea o del índice brazo tobillo, en este contexto, en la práctica clínica debe tenerse en cuenta que no existe evidencia de que el cribado poblacional de la ECV en estado subclínico sea una medida coste-efectiva para prevenir la ECV.

Existen una serie de iniciativas de las organizaciones internacionales para implementar medidas a nivel poblacional, como las establecidas por la convención de la OMS para el control del tabaco, la iniciativa de la UE sobre la obesidad, la estrategia sobre dieta, actividad física y salud de la OMS, y la Declaración de Osaka de Salud Cardiovascular. Mención especial merecen, a nivel nacional, la Estrategia en Cardiopatía Isquémica y la Estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad), impulsadas por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Recientemente se está desarrollando la Estrategia en Ictus también por el Ministerio de Salud y Consumo con la



participación de las sociedades científicas. El Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC), al igual que el cuarto grupo de trabajo europeo, apoya las iniciativas de las organizaciones internacionales para implementar medidas a nivel poblacional. Este comité, cuyo objetivo es mejorar la implantación de las guías de prevención cardiovascular, está integrado por catorce sociedades científicas españolas y sendos representantes de la Dirección General de Salud Pública y del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo. La estrategia del CEIPC pasa por revisar la evidencia científica para transmitir a los médicos y profesionales de enfermería españoles un enfoque conjunto y homogéneo que facilite y apoye sus decisiones orientadas a la prevención cardiovascular en la práctica clínica diaria, evitando así la multiplicidad de criterios. La adaptación para España del IV Documento Conjunto de las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular, elaborado por representantes de nueve sociedades científicas de ámbito europeo y expertos invitados, liderados por la Sociedad Europea de Cardiología del presente año, que se está completando en este momento, supone la base para avanzar hacia nuestro objetivo, ya que nos permite disponer de un único documento en prevención cardiovascular consensuado por todas las sociedades científicas y adaptado a la realidad española, tal como recomiendan explícita y reiteradamente en el documento europeo. La versión traducida y comentada del documento original versión resumida fue publicada previamente en la Revista Española de Cardiología.

Asimismo, el Consejo de la UE sobre empleo, política social, salud y consumo, en junio de 2004, y la conferencia de la UE sobre Salud Cardiovascular, dieron lugar a la Declaración de Luxemburgo de 29 de junio de 2005, que definió las características que son necesarias para alcanzar un nivel óptimo de salud cardiovascular:

- Evitar el consumo de tabaco.
- Actividad física adecuada (al menos 30 minutos al día).
- Dieta saludable.
- Ausencia de sobrepeso.
- Presión arterial por debajo de 140/90 mmHg.
- Colesterol total por debajo de 200 mg/dl (~ 5,2 mmol/l).

### 1. 5. 3. Objetivos de control lipídico

El objetivo último del control de las dislipemias es la reducción del RCV. Será misión del médico adecuar el tratamiento al paciente y a sus circunstancias, evitando el tratamiento farmacológico en aquellos sujetos en quienes no esté indicado y no negárselo a aquellos en quienes por sus características está contrastado un claro beneficio.

A lo largo de los últimos 25 años, numerosos estudios han demostrado el claro beneficio obtenido con el descenso de los niveles de colesterol y paulatinamente han ido poniendo de manifiesto que niveles cada vez más bajos de cLDL conseguían mayores beneficios en el descenso del RCV que se extendían a un amplio abanico de pacientes con diferentes circunstancias, independientemente de los niveles basales de cLDL o del sexo del paciente; estos beneficios se han observado tanto en prevención primaria como en prevención secundaria, y han resultado mayores cuanto más bajo era el nivel de cLDL alcanzado. Dado que el marcador utilizado en el control de la dislipemia en los diferentes ensayos clínicos ha sido el cLDL y este ha demostrado claramente el beneficio del descenso de sus niveles, el objetivo principal en el control de las dislipemias en la prevención del RCV es el cLDL.

Se ha sugerido que el 45% y el 75% de la disminución de las muertes por enfermedad coronaria se puede atribuir a la disminución en el tabaquismo, la presión arterial y el colesterol<sup>62</sup>. En un reciente estudio se observó una disminución sustancial en la incidencia de enfermedad coronaria. Los cambios en los factores de riesgo coronario representaron el 66% de la disminución de la enfermedad cardíaca coronaria total. Las modificaciones favorables en el colesterol contribuyeron en un 32% a la disminución, mientras que la presión arterial, el tabaquismo y la actividad física contribuyeron en el 14%, 13% y 9%, respectivamente<sup>63</sup>. Estos resultados indican que aunque es muy importante el control integral de todos los factores de riesgo cardiovascular, el control del colesterol es el más importante de todos en estos pacientes.

A continuación se abordan los objetivos de control para el manejo de la hipercolesterolemia, así como el enfoque de control del cLDL, que se debe realizar siguiendo una estrategia orientada a la consecución de objetivos terapéuticos de una forma ordenada y sistemática<sup>64, 65, 38, 66</sup>.

Las guías europeas para el tratamiento de la hipercolesterolemia más recientes aconsejan evaluar el riesgo cardiovascular total (RCV) mediante las tablas SCORE y, en función del RCV establecer los objetivos de control para cada nivel de riesgo.

Se definen cuatro niveles de RCV: muy alto, alto, moderado y bajo riesgo cardiovascular, y para cada nivel de riesgo se establecen objetivos de control de cLDL y objetivos de colesterol no-HDL<sup>66</sup> (figura 3).

**Figura 3. Niveles de Riesgo Cardiovascular y objetivos de control de colesterol<sup>66</sup>.**

Nivel de Riesgo Cardiovascular	Objetivo cLDL	Objetivo Col No-HDL	Clase	Nivel
<b>RIESGO CV MUY ALTO:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Enfermedad CV documentada: IAM, SCA, revascularización coronaria percutánea, By pass coronario u otro procedimiento de revascularización arterial, ICTUS, AIT, EAP, placas ateroma documentadas a nivel coronario o carorideo.</li> <li>D. Mellitus con LOD, proteinuria y/o un FRCV mayor (Tabaco, HTA y dislipemia).</li> <li>Enfermedad renal crónica (FG &lt; 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>).</li> <li>Score &gt;10%.</li> </ul>	< 70 mg/dl o ≥ 50% cuando el cLDL basal esté 70-135 mg/dl.	< 100 mg/dl	I	B
<b>RIESGO CV ALTO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Factores simples de riesgo marcadamente elevados, como dislipemia familiar o hipertensión grave.</li> <li>Diabetes tipo 1 y/o Tipo 2 sin FRCV ni LOD.</li> <li>Enfermedad renal crónica (FG 30-60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).</li> <li>Score 5-10%</li> </ul>	< 100 mg/dl o ≥ 50% cuando el cLDL basal esté 100-200 mg/dl.	< 130 mg/dl	I	B
<b>RIESGO CV MODERADO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Score 1-5%.</li> </ul>	< 115 mg/dl	< 145 mg/dl	Ila	C
<b>RIESGO CV BAJO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Score &lt;1%.</li> </ul>	< 115 mg/dl	< 145 mg/dl	Ila	C

Modificado de Cadápano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Atherosclerosis. 2016 Oct; 253: 281-344.

### 1. 5. 3. 1. Objetivo de control primario: cLDL<sup>66</sup>

El objetivo primario de control del colesterol es el cLDL, que varía para cada estrato de riesgo, siendo mucho más exigente en los pacientes de mayor RCV. Para establecer los objetivos de control y el tipo de intervención a realizar se emplean los niveles de cLDL por ser mejor predictor del riesgo coronario que el Colesterol Tota (CT) aislado. Se ha demostrado que la reducción de la concentración de cLDL por el uso regular de estatinas, disminuye la tasa de acontecimientos cardiovasculares, incluyendo la muerte por infarto de miocardio e ictus, además de estabilizar y reducir el tamaño de las placas de ateroma<sup>67, 68</sup>. Hoy en día no se cuestiona la relación entre el cLDL y la incidencia de episodios cardiovasculares, hay suficientes evidencias que lo corroboran<sup>69</sup>.

En la actualidad, en base a la evidencia científica disponible, en la prevención de las ECV, la tendencia es considerar que el cLDL cuanto más bajo esté mejor. Cuando observamos la relación entre el cLDL y el Riesgo Relativo (RR) para el desarrollo de enfermedad coronaria mediante regresión logarítmica, se observa que a medida que disminuyen los niveles de cLDL se reduce linealmente el RR para cardiopatía coronaria obteniendo beneficios en la reducción de cLDL hasta 40 mg/dl que equivale a un RR =1. Estos datos sugieren que por cada disminución en los niveles de cLDL de 30 mg/dl el RR para enfermedad coronaria disminuye proporcionalmente en un 30%.

Al observar la relación entre el cLDL y el RR para Ictus, se observa que por cada disminución en el cLDL de 1 mmol/dl (39 mg/dl) el riesgo relativo de ictus disminuye en un 20%.

En un metanálisis posterior se demostró que una reducción del cLDL de 1 mmol/l (39 mg/dl) se tradujo en una reducción de los episodios coronarios principales del 23% y una reducción de los episodios vasculares principales del 21%<sup>67</sup>. En población diabética, los resultados de un metanálisis de 14 ensayos clínicos randomizados que incluyó a 18.686 participantes con diabetes mostraron que el tratamiento con estatinas durante un promedio de 4,3 años en pacientes con diabetes, por cada mmol/l de descenso del cLDL, se asociaba con una reducción del 9% de la mortalidad por todas las causas ( $p = 0,02$ ), del

13% de la mortalidad por todas las causas vasculares ( $p = 0,008$ ) y del 21% en los episodios vasculares graves ( $p < 0,0001$ )<sup>70</sup>.

Valores moderados de cLDL en determinadas enfermedades (diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad e hiperlipemia familiar combinada) pueden inducir a error en estos enfermos, al ser cLDL de partículas pequeñas y densas.

Las partículas pequeñas y densas de cLDL son más aterogénicas que las cLDL normales, porque para la misma concentración en mg/dl de cLDL, existe un número mayor de estas partículas y por tanto, mayor concentración de Apo B para unirse a los receptores. La aterogenicidad de las partículas de cLDL depende de su concentración plasmática (número de partículas de cLDL), al ser las partículas cLDL pequeñas y densas, son mucho más numerosas, mucho más aterogénicas y más fácilmente oxidables. Diversos estudios han mostrado una relación entre las partículas pequeñas de cLDL y el desarrollo o progresión de CI. En este contexto, la determinación de Apo B y colesterol no-HDL permitirá obtener una estimación del número de partículas aterogénicas circulantes como se describirá mas adelante.

El Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP) encontró que niveles de partículas pequeñas y densas de cLDL al inicio eran el mejor factor pronóstico de progresión de estenosis coronaria en un periodo de 4 años<sup>71</sup>.

El estudio de pravastatina de la limitación de la aterosclerosis en las arterias coronarias (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary arteries trial) (PLAC-I) produjo resultados similares, en el cual partículas pequeñas de cLDL pequeñas y densas se asociaron con un riesgo 5 veces mayor de progresión angiográfica<sup>72</sup>.

Un análisis post hoc del Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) demostró que el incremento de la flotación de las partículas de cLDL pequeñas y densas debido al tratamiento fue el factor pronóstico más poderoso de regresión de estenosis coronaria, representando el 37% de la varianza<sup>73</sup>.

En el Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS), el tratamiento con fenofibrato incrementó el tamaño de la partícula de cLDL y disminuyó las lipoproteínas que contenían Apo B, y estos cambios se asociaron con

disminuciones en la progresión de la estenosis coronaria<sup>74</sup>. Estos resultados han sido corroborados en otros estudios<sup>75</sup>, por lo que uno de los objetivos del tratamiento será aumentar el tamaño de la partícula de cLDL para hacerla menos aterogénicas y más fácilmente degradable por el organismo, como se expondrá con posterioridad.

### **1. 5. 3. 2. Objetivos secundarios de control: colesterol no-HDL y Apo B<sup>66</sup>**

Aunque el cLDL es el principal objetivo terapéutico en el control de las dislipemias, su valoración no representa la totalidad de partículas aterogénicas que también comprenden las VLDL e IDL, debido a lo cual se ha propuesto la introducción en clínica de la cuantificación del denominado “colesterol no-HDL”. Éste comprende el colesterol vehiculizado por las partículas VLDL, IDL y LDL que constituye el denominado colesterol aterogénico al cual podría añadirse el procedente de los “remanentes de quilomicrones” y de la Lp(a), lipoproteínas también potencialmente aterogénicas por contener Apo B. Por tanto, el col-no HDL incluye todas la lipoproteínas que contienen Apo B.

En la mayoría de los pacientes con TG normales o inferiores a 200 mg/dl, el colesterol VLDL, no es sustancialmente alto y, por tanto, el cLDL se correlaciona de manera importante con el col-no HDL. Sin embargo, cuando los TG son superiores a 200 mg/dl, el col no-HDL refleja con mayor exactitud las concentraciones de todas las lipoproteínas aterogénicas, que el cLDL solo. Es por ello, por lo que el ATP III recomienda para las personas con TG > 200 mg/dl como objetivo secundario del tratamiento al col-no HDL. Esto es válido para cuando los TG estén entre 200 y 499 mg/dl, porque con TG > 500 mg/dl, parte del colesterol se encuentra en forma de quilomicrones y VLDL de mayor tamaño, y por tanto el col no-HDL resulta menos fiable como predictor de riesgo de enfermedad coronaria. El objetivo establecido en col no-HDL es 30 mg superior al objetivo en términos del c-LDL, es decir, col no-HDL < 145 mg/dl en riesgo moderado, col no-HDL < 130 mg/dl en alto riesgo y col no-HDL < 100 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo.

Se ha propuesto el uso del col no-HDL en lugar del cLDL en la evaluación clínica del riesgo en base a que en múltiples estudios los niveles de col no-HDL

parecen mostrar una mayor predicción de morbilidad y mortalidad cardiovascular que los valores de cLDL. Asimismo, se ha mostrado el col no-HDL como un predictor en la identificación de arterioesclerosis subclínica en adultos jóvenes. Existe suficiente evidencia para que el cálculo de col no-HDL (Colesterol Total – cHDL), que además es fácil y barato, sea un componente de primera línea para ser evaluado en la dislipemia diabética, proponiéndose su uso en todos los pacientes con diabetes<sup>76, 77</sup>. Se necesitan más estudios en enfermos diabéticos que puedan confirmar la superioridad del col no-HDL sobre el cLDL. Sin embargo, a la hora de valorar el seguimiento de la terapia hipolipemiente el objetivo a alcanzar sigue siendo la normalización de los valores de cLDL, aunque en futuras recomendaciones hay evidencias para que se introduzcan otros objetivos.

Las lipoproteínas VLDL, IDL y LDL contienen Apo B-100 y se originan en el hígado. Dado que existe una única molécula de Apo B por cada partícula lipoproteica, la concentración total de Apo B es una medida del número total de partículas aterogénicas, mientras que el col no-HDL refleja exclusivamente el contenido de colesterol de las mismas. Ya que el 90% de Apo B se encuentra ligada a partículas LDL, para una concentración similar de cLDL unos niveles elevados de Apo B van a reflejar la presencia de lipoproteínas pequeñas y densas. Por lo que se refiere a la Apo B parece demostrado que sus niveles son mejores predictores de episodios cardiovasculares que los de cLDL<sup>78</sup>.

En la diabetes tipo 2 se ha observado que el col no-HDL y Apo B son asimismo marcadores de riesgo más potentes de enfermedad cardiovascular que el cLDL, siendo no obstante en este grupo de pacientes el cociente CT/cHDL el parámetro que mejor predice tal episodio. Asimismo, las concentraciones de Apo B se asocian más estrechamente que los niveles de col no-HDL con el índice de masa corporal, resistencia insulínica, hiperglucemia y marcadores inflamatorios o trombogénicos, constituyentes del denominado síndrome metabólico<sup>79</sup>.

En resumen, la determinación de Apo B presenta la ventaja sobre la determinación de col no-HDL que no precisa estado de ayunas, es un método automatizado y bien estandarizado y probablemente es mejor predictor de

riesgo vascular e independiente de la tasa de trigliceridemia. A pesar de lo expresado, la cuantificación rutinaria de Apo B no está contemplada en las guías terapéuticas al uso, así como también se han discutido los objetivos a alcanzar.

Las guías europeas también consideran a la Apo B como objetivo secundario, considerando que sus niveles pueden ser más estables que los del cLDL. La recomendación se basa en que todavía no es una práctica extendida en todos los países europeos la determinación de sus niveles. Los objetivos para la Apo B son < 80 mg/dl y < 100 mg/dl en pacientes con RCV total muy alto o alto, respectivamente.

En la actualidad las guías europeas no recomiendan el cHDL como objetivo terapéutico<sup>66</sup>. Es un factor de riesgo cardiovascular independiente y en la actualidad se emplea como un modulador del RCV, de tal manera que cuando sus niveles son altos, el riesgo es menor que el que indican las tablas SCORE, y cuando sus niveles son bajos el riesgo es mayor que el que indican las tablas SCORE, aunque de forma óptima serían recomendables niveles de cHDL > 40 mg/dl en varones y > 50 mg/dl en mujeres.

Aunque los TG son un FRCV independiente, tampoco se consideran un objetivo lipídico de control en la actualidad, siendo deseables valores inferiores a 200 mg/dl en prevención primaria y < 150 mg/dl en prevención secundaria<sup>66</sup>.

#### **1. 5. 4. Establecimiento de objetivos en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular<sup>66</sup>**

Las guías europeas más recientes sobre la prevención de la ECV en la práctica clínica incluyen como pacientes de muy alto riesgo cardiovascular los pacientes en cualquiera de las siguientes circunstancias:

- ECV documentada por pruebas invasivas o no invasivas (tales como coronariografía, resonancia magnética, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio previo, síndrome coronario agudo, revascularización coronaria (intervención coronaria percutánea o cirugía de revascularización aortocoronaria) u otros procedimientos de revascularización arterial, ictus isquémico,



enfermedad arterial periférica.

- Diabetes mellitus (tipo 1 o tipo 2) con uno o más factores de riesgo cardiovascular y/o lesiones de órgano diana (tales como microalbuminuria: 30-300 mg/24 h).
- Enfermedad renal crónica grave (tasa de filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Riesgo cardiovascular estimado a 10 años  $\geq$  10% por las tablas SCORE.

Existen numerosas evidencias que demuestran que una reducción absoluta del cLDL a menos de 70 mg/dl, o una reducción relativa del 50% cuando este objetivo no es alcanzable y el cLDL basal se encuentre entre 70-135 mg/dl, proporcionan el máximo beneficio para la disminución de la ECV en los sujetos de muy alto riesgo cardiovascular<sup>80</sup>, y de acuerdo con las guías europeas más recientes, éste ha de ser el objetivo.

Sin embargo, a pesar de las evidencias del beneficio de un estricto control lipídico, el grado de consecución de objetivos en este grupo de pacientes de muy alto riesgo es alarmantemente bajo. En el estudio L-TAP, realizado en Estados Unidos en 1996 y 1997 con cerca de 5.000 pacientes, se encontró que la consecución de objetivos de cLDL en atención primaria era del 38%, y solo del 18% en los pacientes con enfermedad coronaria<sup>81</sup>. El estudio L-TAP 2, realizado 10 años después con más de 10.000 pacientes en 9 países, incluyendo España, mostró mejores resultados que el estudio inicial, pero aun así cerca de un tercio de los pacientes no alcanzaban los objetivos de cLDL. Además, solo el 30% de los pacientes de muy alto riesgo, aquellos con enfermedad coronaria y  $\geq$  2 factores de riesgo cardiovascular, habían alcanzado el objetivo de cLDL < 70 mg/dl.

España obtuvo los peores resultados globales en este estudio, pues sólo el 47,5% de los pacientes alcanzaban los objetivos indicados en las guías<sup>82</sup>. Los ensayos EUROASPIRE I, II y III estudiaron las cifras de colesterol total en pacientes con enfermedad coronaria en los años 1995-1996, 1999-2000 y 2006-2007 en 9, 15 y 22 países europeos, respectivamente.

La proporción de pacientes con tasas de colesterol total alto ( $\geq$  174 mg/dl) fue

del 94,5% en el EUROASPIRE I, del 76,7% en el EUROASPIRE II y del 46,2% en el EUROASPIRE III. Estas tasas de hipercolesterolemia en pacientes de alto riesgo, aunque muestran una tendencia positiva, siguen siendo inaceptablemente altas<sup>83</sup>. En el estudio CODIMET, realizado expresamente en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2, la proporción de pacientes con cLDL > 70 mg/dl fue del 88,4% en el grupo coronario, del 87,0% en los pacientes con diabetes tipo 2 y del 81,1% en los pacientes con ambas patologías<sup>84</sup>.

Para mejorar el cumplimiento del tratamiento farmacológico con múltiples fármacos se recomienda la simplificación del régimen medicamentoso reduciendo las dosis diarias y la medicación concomitante, y la selección de alternativas más económicas. Además se recomienda proporcionar instrucciones escritas y verbales claras, mantener un diálogo con el paciente sobre la adherencia al tratamiento, diseñar un régimen medicamentoso adecuado al estilo de vida y a las necesidades del paciente, buscar la implicación del paciente en su propio tratamiento y utilizar estrategias de conducta tales como recordatorios, sugerencias, automonitorización, retroalimentación o refuerzo.

En prevención secundaria, en pacientes de muy alto riesgo, la evidencia científica avala el uso de las estatinas más eficaces a las dosis más altas toleradas por los pacientes, por lo que las guías internacionales recomiendan esta estrategia inicial en el manejo de la hipercolesterolemia y el tratamiento farmacológico combinado si no se ha alcanzado el objetivo terapéutico.

En el año 2005 Masana y Plana<sup>85</sup> publicaron unas recomendaciones sobre las estrategias a seguir en la terapéutica hipocolesterolemizante. En ellas se abogaba por la planificación del tratamiento para utilizar los fármacos disponibles de la mayor eficacia posible y llegar al tratamiento idóneo en un máximo de 2 pasos. En estas recomendaciones se facilitaba una tabla en la que se mostraban en columnas el valor inicial de cLDL del paciente, el porcentaje de cLDL que debe reducirse para alcanzar los objetivos terapéuticos según el riesgo del paciente y los fármacos o combinación de fármacos que permitirán la reducción de cLDL necesaria para alcanzarlos objetivos

terapéuticos. Además, se indicaban de forma muy sencilla las actuaciones a realizar en la primera visita y en la segunda visita tanto en pacientes sin tratamiento hipolipemiante como en pacientes en tratamiento. Estas tablas se actualizaron en el año 2010 y han demostrado ser de utilidad en amplios ámbitos clínicos<sup>86</sup>.

**Figura 4. Herramienta objetivo 70: cómo alcanzar en 2 pasos concentraciones de cLDL inferiores a 70 mg/dl en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular.**

## HERRAMIENTA OBJETIVO 70

Cómo alcanzar en **2 pasos** concentraciones de LDL inferiores a **70 mg/dl** en pacientes de **muy alto riesgo** cardiovascular

### PRIMERA VISITA

¿Es su paciente de **MUY ALTO RIESGO CARDIOVASCULAR** según la definición de las guías clínicas de la ESC/EAS?

Sí       No

**SÍ: Inicie terapia con una estatina potente a la dosis máxima\***

*Si su paciente está ya en tratamiento con estatinas actúe como en segunda visita  
 (\*) Inicie tratamiento a la mitad de la dosis máxima en pacientes con mayor riesgo de toxicidad: insuficiencia renal, disfunción hepática, ancianos (>75 años), interacciones farmacológicas*

### SEGUNDA VISITA (control analítico a los dos meses)

1. El colesterol LDL es inferior a 70 mg/dl       Mantenga el tratamiento

---

2. El colesterol LDL esta entre 70 y 90 mg/dl

a) con dosis máxima tolerada de estatina       Inicie tratamiento combinado con Ezetimiba

---

b) con dosis media de estatina       Alcance dosis máxima tolerada de estatina potente

---

3. El colesterol LDL es superior a 90 mg/dl       Inicie tratamiento combinado con Ezetimiba  
*(si no está en dosis máximas toleradas de estatina valore doblar dosis al mismo tiempo)*

Tomado de C Guijarro-Heraiz, L Masana-Marín, E Galve, A Cordero-Fort. Control del colesterol LDL en pacientes de muy alto riesgo vascular. "en dos pasos". Clin Invest Arterioscl. 2014; 26(5): 242-252

Es importante destacar que la mejora de los objetivos de control es especialmente importante en los pacientes de muy alto riesgo vascular. Para este grupo se ofrece un algoritmo muy simplificado que puede favorecer alcanzar los objetivos de control «en 2 pasos», tal como se muestra en la figura 4<sup>87</sup> que ha sido consensuado por la Sociedad Española de Cardiología, la SEA, SemFYC y SEMERGEN.

La reducción máxima de cLDL que se alcanza utilizando las dosis máximas de las estatinas más potentes comercializadas en España (atorvastatina 80 mg y rosuvastatina 20 mg) alcanzan una reducción máxima del cLDL del 55%. El uso de estatinas a dosis altas aumenta la aparición más frecuente de efectos adversos, como miopatía o elevación de enzimas hepáticas, y recientemente se ha asociado a un mayor índice de insuficiencia renal aguda; si bien en general no representan un problema clínico, pueden limitar la adherencia al tratamiento. Por tanto, en los pacientes de muy alto riesgo cardiovascular y con valores basales de cLDL > 150 mg/dl, en los que aún la estatina más potente en su máxima dosis no permita llegar al objetivo de < 70 mg/dl, es necesario valorar el uso de la terapia combinada con el fin de conseguir reducciones más ambiciosas del cLDL.

### **1. 5. 5. Establecimiento de objetivos en pacientes de alto riesgo cardiovascular<sup>66</sup>**

Se consideran pacientes de alto riesgo cardiovascular:

- Factores simples de riesgo marcadamente elevados como dislipemia familiar o hipertensión grave.
- Diabetes tipo 1 y/o tipo 2 sin FRCV ni lesión de órgano diana (LOD).
- Enfermedad renal crónica (FG < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>).
- Riesgo cardiovascular estimado a 10 años mediante Score: 5-10%.

En estos pacientes de alto riesgo existe suficiente evidencia científica para recomendar como objetivos de control lipídico el cLDL <100 mg/dl, o una reducción porcentual del 50% cuando el cLDL basal esté entre 100-200 mg/dl.

Muchos otros estudios han mostrado datos similares a los pacientes de muy alto riesgo, evidenciando un mal control lipídico en los pacientes de alto riesgo. Los estudios EURIKA y REALITY llevados a cabo en 12 y 10 países europeos, respectivamente, incluyendo España, también mostraron altas tasas de pacientes de alto riesgo cardiovascular con mal control lipídico<sup>88, 89</sup>. En el estudio DYSIS-España, la tasa de pacientes con ECV o diabéticos con cLDL >

100 mg/dl fue del 51,3 y del 64,7%, respectivamente, mientras que los pacientes de ambos grupos con cLDL > 70 mg/dl fue superior al 90%<sup>90</sup>.

Los estudios realizados exclusivamente en España también muestran datos preocupantes. En el estudio DARIOS, que estudiaba cerca de 28.000 individuos a partir del año 2000, apenas el 1% de los varones y el 2% de las mujeres con diabetes o con un riesgo cardiovascular alto o muy alto alcanzaban los objetivos de cLDL < 100 mg/dl<sup>91</sup>. El estudio ENRICA, realizado en más de 11.000 pacientes en España entre 2008 y 2010, mostró que entre los pacientes diabéticos o con ECV, con cLDL elevado y en tratamiento farmacológico, solo el 40,5 y el 43,6%, respectivamente, tenían cLDL < 100 mg/dl, y sólo el 7,0 y el 5,2% tenían cLDL < 70 mg/dl<sup>3</sup>.

Por último, en el estudio EDICONDIS-ULISEA se evaluó la consecución del objetivo de cLDL, según la guía europea de prevención cardiovascular de 2007, en pacientes dislipémicos atendidos en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Se incluyeron 1.828 pacientes adultos procedentes de 43 unidades de lípidos. Se recogieron de manera retrospectiva datos analíticos correspondientes a 2 consultas realizadas en la unidad de lípidos: la inicial y la última disponible, con una mediana de tiempo entre las 2 visitas de 12,9 meses.

El 70% de los pacientes remitidos no estaban en el objetivo de cLDL, a pesar de que aproximadamente el 55% recibían fármacos hipolipemiantes, fundamentalmente estatinas, la mayoría a dosis bajas/moderadas. Globalmente, el 44,7% de los pacientes alcanzaron los objetivos terapéuticos en cLDL.

En los pacientes de especial riesgo, como son aquellos con enfermedad vascular establecida o diabetes, la consecución de objetivos alcanzó el 65,3 y el 50,4%, respectivamente<sup>92</sup>.

### **1. 5. 6. Establecimiento de objetivos en pacientes de moderado y bajo riesgo cardiovascular<sup>66</sup>**

Se define el RCV moderado cuando la puntuación obtenida por las tablas SCORE se sitúa a los 10 años entre el 1-5%, definiendo como objetivo primario de control el cLDL < 115 mg/dl y como objetivo secundario el col no-HDL < 145 mg/dl.

Las Guías de la ESC de Prevención Cardiovascular de 2016 mantienen los grupos de riesgo de las guías de la ESC de 2012 y modifica parcialmente los de la ESC/EHS 2011, utilizando las tablas de SCORE según se muestra en la tabla 1. En los pacientes de riesgo cardiovascular bajo (SCORE < 1%) no se definen objetivos de control

Teniendo en cuenta todo lo expuesto hasta ahora los objetivos de control admitidos por las Guías europeas en la actualidad quedan como se refleja en la Figura 5.

**Figura 5. Objetivos lipídicos a conseguir en la actualidad.**

Parámetro lipídico	Muy alto Riesgo Cardiovascular	Alto Riesgo Cardiovascular	Moderado Riesgo cardiovascular
<b>Colesterol LDL</b>	< 70 mg /dl o Disminución ≥ 50% si el cLDL basal entre 70-135	< 100 mg/dl Disminución ≥ 50% si el cLDL basal entre 100-200	< 115 mg/dl
<b>Colesterol No-HDL</b>	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl	< 145 mg/dl
<b>Apo B</b>	< 80 mg/dl	< 100 mg/dl	
<b>Triglicéridos</b>	No Objetivos definidos (Deseable: < 150 mg/dl en prevención secundaria, < 200 en prevención primaria)		
<b>Colesterol HDL</b>	No Objetivos definidos (Deseable: > 40 en varones /< 50 en mujeres mg/dl)		
<b>Lipoproteína a</b>	< 50 mg/dl		

Fuente: elaboración propia a partir de las recomendaciones ESC/EAS 2016

## 1. 5. 7. Control del cLDL

### 1. 5. 7. 1. Estrategias de intervención según niveles de RCV y cLDL<sup>66</sup>

Conocidos los objetivos de control de tratamiento, las estrategias de intervención irán dirigidas a la consecución de objetivos en función de cuatro niveles de RCV y cinco niveles de cLDL (figura 6).

**Figura 6. Estrategias de intervención según niveles de RCV y niveles de cLDL.**

Riesgo CV Total (SCORE) %	Niveles LDLc				
	<70 mg/dL <1,8 mmol/L	70 a <100 mg/dL 1,8 a <2,5 mmol/L	100 a <155 mg/dL 2,5 a <4,0 mmol/L	155 a <190 mg/dL 4,0 a <4,9 mmol/L	>190 mg/dL >4,9 mmol/L
<1	Sin intervención lipídica	Sin intervención lipídica	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado
Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	I/a/A
≥1 a <5	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico si no controlado
Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/a/A	I/a/A	I/A
> 5 a < 10, o riesgo alto	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico*	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico*	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/a/A	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A
≥ 10 o riesgo muy alto	Intervención en el estilo de vida, considerar tratamiento farmacológico*	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato	Intervención en el estilo de vida y tratamiento farmacológico inmediato
Clase <sup>a</sup> /Nivel <sup>b</sup>	I/a/A	I/a/A	I/A	I/A	I/A

Modificado de Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. 2016 Oct; 253: 281-344.

### 1. 5. 7. 2. Cálculo del porcentaje de reducción del cLDL que se requiere para lograr los objetivos de control

En pacientes de muy alto RCV el tratamiento hipolipemiante se debe instaurar lo más precozmente posible (cuanto antes mejor) optimizando la terapia hipolipemiante de alta intensidad para alcanzar los objetivos de control en una o dos visitas como máximo<sup>87</sup>.

Para el cálculo del porcentaje de reducción del cLDL a partir del cLDL basal existen diversos métodos, desde el cálculo manual, las tablas de Massana, hasta las tablas propuestas por la guía Europea de la EAS/ESC (figura 7).

**Figura 7. Reducción porcentual del cLDL requerida para alcanzar los objetivos de control<sup>66</sup>.**

cLDL basal mg/dl	Reducción hasta cLDL objetivo (%)		
	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl	< 115 mg/dl
> 240	> 70	> 60	> 55
200-240	65-70	50-60	40-55
170-200	60-65	40-50	30-45
150-170	55-60	35-40	25-30
130-150	45-55	25-35	10-25
110-130	35-45	10-25	< 10
90-110	22-35	< 10	—
70-90	< 22	—	—

Modificado de Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Atherosclerosis*. 2016 Oct; 253: 281-344.

### 1. 5. 7. 3. Elección del tratamiento más adecuado para el control del cLDL

Los pacientes con muy alto RCV y cLDL > 140 mg/dl requieran un descenso de LDL  $\geq$  50% para alcanzar el objetivo de 70 mg/dl.

A partir de cifras de cLDL > 150 mg/dl será necesaria la terapia hipolipemiante combinada de alta o muy alta intensidad (estatinas potentes a dosis máximas + ezetimibe) para lograr los objetivos de control<sup>93</sup> (figura 8).



**Figura 8. Intensidad del tratamiento hipolipemiante para reducir el cLDL.**

<b>Intensidad del tratamiento hipolipemiante para reducir el cLDL.</b>				
<b>Baja</b> < 30%	<b>Moderada</b> 30-49%	<b>Alta</b> 50-60%	<b>Muy alta</b>	
			>60%	>70%
<b>Grupo 1</b> Simvastatina 10 Pravastatina 10-20 Lovastatina 10-20 Fluvastatina 40 Pitavastatina 1	<b>Grupo 2</b> Atorvastatina10-20 Rosuvastatina 5-10 Simvastatina 20-40 Pravastatina 40 Lovastatina 40 Fluvastatina XL 80 Pitavastatina 2-4	<b>Grupo 3</b> Atorvastatina40-80 Rosuvastatina20-40	<b>Grupo 3 + ezetimibe</b> 10	
Ezetimibe 10	<b>Grupo 1 + Ezetimiba</b> 10	<b>Grupo 2 + ezetimibe</b> 10	<b>Grupo 1+ iPCSK9 ± ezetimiba</b> 10	<b>Grupo 2 + iPCSK9 ± ezetimibe</b> 10
	iPCSK9	<b>Grupo 1+ iPCSK9 ± ezetimiba</b> 10	<b>Grupo 2 + iPCSK9 ± ezetimibe</b> 10	<b>Grupo 3 + iPCSK9 ± ezetimibe</b> 10

Modificado de: Masana L, et al. Atherosclerosis 2015; 240:161-2.

### 1. 5. 8. Tratamiento en pacientes de Muy Alto Riesgo Cardiovascular

El inicio del abordaje de la dislipemia ha de ir precedido del correcto diagnóstico de la misma, el correcto diagnóstico del resto de circunstancias agregadas en ese paciente, la etiquetación correcta del riesgo cardiovascular del paciente y la asignación del objetivo de cLDL recomendado por las guías.

A tenor del objetivo de cLDL asignado y del cLDL que basalmente tenga el paciente, podemos deducir el porcentaje de reducción del cLDL que precisamos alcanzar (figura 5), lo que nos permitirá elegir la opción terapéutica que mejor nos conduzca a ello.

Llegado este momento es importante establecer la necesaria conexión con el paciente para que comprenda su situación real y crea en la necesidad de seguir correctamente el tratamiento, probablemente de por vida, adiestrándole sobre los posibles efectos secundarios y la conveniencia de notificárnoslo a la mayor celeridad posible.

Durante mucho tiempo se ha venido discutiendo si el efecto beneficioso de las estatinas era debido a ellas mismas o al beneficio en el descenso del cLDL. Esta discusión surgía porque en la mayoría de los ensayos clínicos no se marcó un objetivo de cLDL valorándose el beneficio con el empleo de una estatina a una dosis concreta. Parece que esta duda se ha visto resuelta tras los resultados del estudio IMPROVE-IT, en el que el empleo de 10 mg de ezetimiba, combinado con la estatina, conseguía un beneficio del riesgo cardiovascular equivalente al aportado por la misma reducción del cLDL conseguido con una estatina. Es decir, bajar los niveles de cLDL procura el mismo beneficio cardiovascular independientemente del mecanismo por el que se haya conseguido<sup>94</sup>.

En demasiadas ocasiones, el empleo de estatinas en monoterapia no nos permitirá alcanzar el objetivo marcado de cLDL, bien porque los niveles basales de cLDL fueran muy elevados, a la limitada eficacia de las diferentes estatinas o a la insuficiente respuesta por parte del paciente, a lo que hay que añadir la posibilidad de que el paciente no tolere la estatina y nos obligue a prescribir la estatina a menor dosis o una de menor intensidad. En todas estas ocasiones, será preciso recurrir a combinaciones farmacológicas que nos permitan alcanzar el objetivo de cLDL (figura 6). Puesto que el beneficio cardiovascular por el descenso del cLDL es independiente del fármaco o combinación farmacológica que utilicemos, podemos catalogar al tratamiento hipolipemiente, tanto en monoterapia como en combinación, en función de la intensidad mostrada en el descenso del cLDL.

En la fase aguda de un evento cardiovascular, el tratamiento ha de iniciarse con una reducción del cLDL con, al menos, una estatina de alta intensidad. Puesto que el paciente puede tener una respuesta inadecuada al tratamiento, es preciso comprobar periódicamente el beneficio conseguido. Este beneficio puede observarse a partir de las 6-8 semanas del inicio o de la modificación del tratamiento, por lo que retrasar ese primer control puede mantener la progresión de la enfermedad aterosclerótica persistiendo el riesgo cardiovascular elevado. Una vez conseguido el objetivo será suficiente con realizar controles lipídicos anuales, salvo que en el paciente se dé un nuevo

evento cardiovascular, lo que nos obligará a realizar un control del perfil lipídico, ante la necesidad de intensificar el tratamiento hipocolesterolemizante.

En los casos en los que no se alcanza el nivel de cLDL recomendado, es necesario modificar el tratamiento combinando la estatina con ezetimibe, habiéndose mostrado esta última opción como la más beneficiosa en la reducción del cLDL<sup>94</sup>. De modo que al combinar la estatina con 10 mg de ezetimibe logramos reducciones en el cLDL del 15% al 20%. Se ha observado que la coadministración de ezetimibe con una estatina procura mayores beneficios en algunas circunstancias, como es el caso de los pacientes diabéticos en los que puede ser preciso utilizar más de dos fármacos para la correcta reducción del riesgo cardiovascular.

El empleo de estatinas no está exento de la aparición de efectos secundarios, lo que puede obligarnos a modificar el tratamiento. Aunque son muchos los efectos secundarios que se han notificado con el empleo de estatinas, hay datos que sugieren que, en realidad, pocas veces están verdaderamente relacionados con ellas.

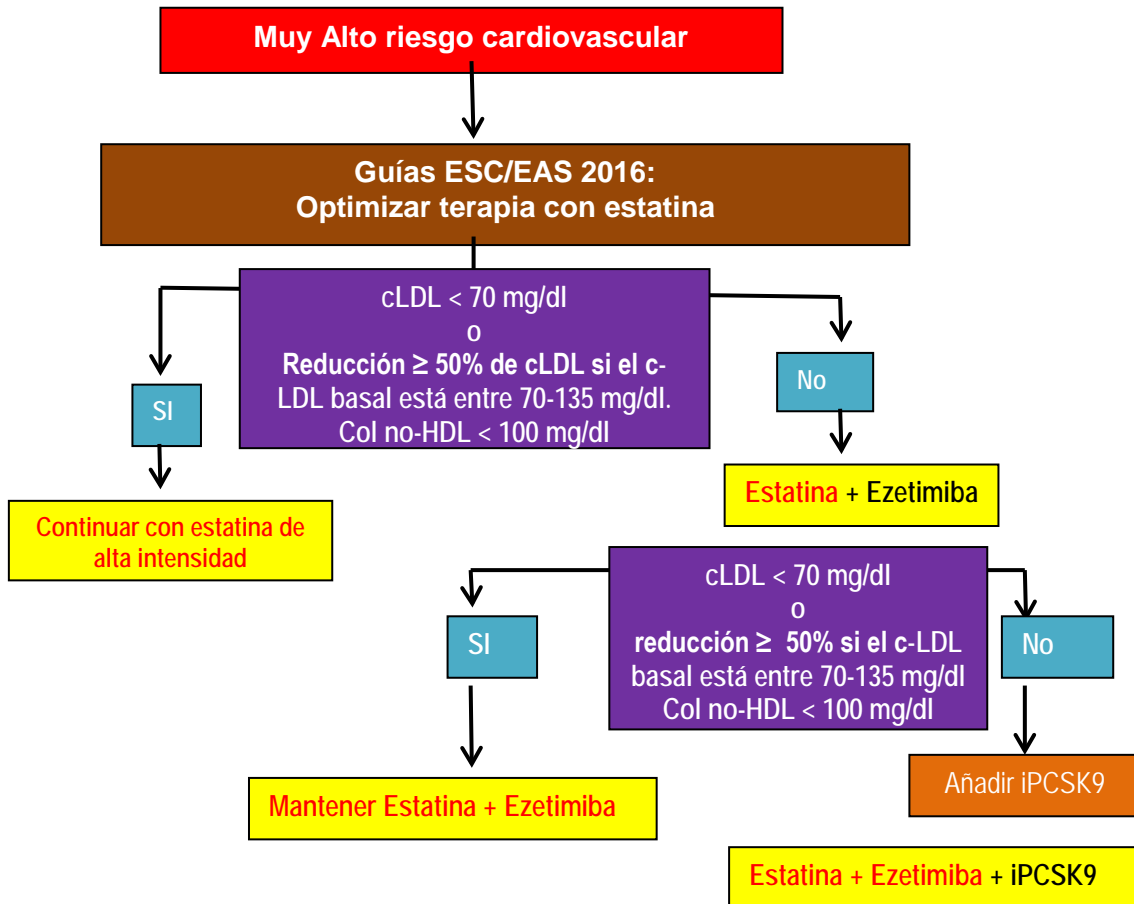
De todos ellos, la elevación de la CPK y de las transaminasas han sido los más perseguidos en los controles analíticos, siendo las mialgias las que en mayor medida han obligado a modificar el tratamiento.

El tratamiento en los pacientes con muy alto RCV comenzará con la elección de las estatinas más potentes a las dosis máximas toleradas (atorvastatina, rosuvastatina)<sup>95</sup>. En los pacientes con cardiopatía isquémica con alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (prediabetes), como son los pacientes con sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico o en los que ya padecen diabetes tipo 2, la pitavastatina a dosis máxima estaría especialmente indicada por su efecto neutro en el riesgo de diabetes de nueva aparición<sup>96</sup>. Otro estudio ha demostrado una reducción del riesgo del 18% de diabetes de nueva aparición en pacientes con intolerancia a la glucosa tratados con pitavastatina<sup>97</sup>.

En la figura 7 se muestra el algoritmo de tratamiento propuesto para los pacientes con cardiopatía isquémica elaborado según las recomendaciones de la EAS/ESC europeas<sup>98</sup>, en el que se enfatiza en la necesidad de comenzar

optimizando del tratamiento con estatinas, intensificando el tratamiento hipolipemiante de alta o muy alta intensidad (figura 9) hasta alcanzar los objetivos de control.

**Figura 9. Algoritmo de tratamiento hipolipemiante en los pacientes de Muy alto RCV.**



Modificado de Ángel Díaz Rodríguez, Vicente Pascual Fuster, José Polo García. SEMERGEN. Actualización en estatinas. Según el perfil de nuestros pacientes. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2016.

Si no se logran los objetivos de control con las estatinas de alta intensidad, se asociará ezetimibe, y en un nuevo control a las 8-12 semanas si todavía sigue el paciente fuera de objetivos se pueden añadir los iPCSK9 en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica que cumplan criterios para su administración.

Los inhibidores de la PCSK9 pueden ser beneficiosos para conseguir los objetivos terapéuticos y la reducción de la enfermedad cardiovascular en sujetos con alto o muy alto riesgo cardiovascular, en los que, con el tratamiento habitual, estatinas y asociaciones con ezetimiba o resinas, no consigan llegar a los objetivos propuestos, o en aquellos con intolerancia a estatinas y necesidad de disminuir los niveles de cLDL por su muy alto riesgo cardiovascular y, especialmente, en los sujetos con cardiopatía isquémica con o sin hipercolesterolemia familiar resistentes al tratamiento convencional, tanto en sujetos tratados con estatinas de alta intensidad como en pacientes tratados en coadministración estatina y ezetimiba en múltiples escenarios.

La autorización por parte del Ministerio de sanidad para la subvención de estos fármacos incluyen las siguientes condiciones.

- Pacientes con hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo) no controlados (cLDL > 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.
- Paciente con hipercolesterolemia familiar heterocigota (HFHe) no controlados (cLDL > 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad arterial periférica) no controlados (cLDL > 100 mg/dl) con la dosis máxima tolerada de estatinas.
- Cualquiera de los pacientes de los grupos anteriores que sean intolerantes a las estatinas o en los que las estatinas están contraindicadas y cuyo cLDL sea superior a 100 mg/dl.

Como complemento a estas consideraciones, en la figura 10 se exponen los criterios de indicación para los iPCSK9 consensuados por la Sociedad Española de Arteriosclerosis<sup>99</sup>.

**Figura 10. Documento de consenso de la SEA (Sociedad Española de Arteriosclerosis) sobre las indicaciones de los inhibidores de PCSK9.**

CONDICIÓN CLÍNICA	NIVEL DE C-LDL (mg/dL) (tras tratamiento con máxima dosis de estatina tolerada + ezetimiba)	COMENTARIOS
HFHe	>130	
HFHe bajo riesgo	>160	Edad <40 años; sin factores de riesgo; Lp(a) < 50 mg/dL; no ECV isquémica familiar...)
HFHe + ECV ateromatosa	> 100	
HFHo		Al menos un alelo defectuoso. Evolocumab.
ECV ateromatosa estable	>130	Incluye cardíaca, cerebral y periférica oclusiva.
ECV ateromatosa clínicamente inestable; progresiva y/o recidivante; síndrome coronario agudo	>100	De cualquier localización: cardíaca, cerebral y periférica oclusiva
ECV ateromatosa + diabetes o Lp(a) > 100 mg/L	>100	
Diabetes + 2 factores de riesgo o albuminuria o FGe < 45 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	>130	<i>No incluida en indicaciones oficiales de uso</i>
Pacientes intolerantes a estatinas		Todas las condiciones anteriores + <i>prevención primaria con C-LDL &gt; 190 mg/dL</i>

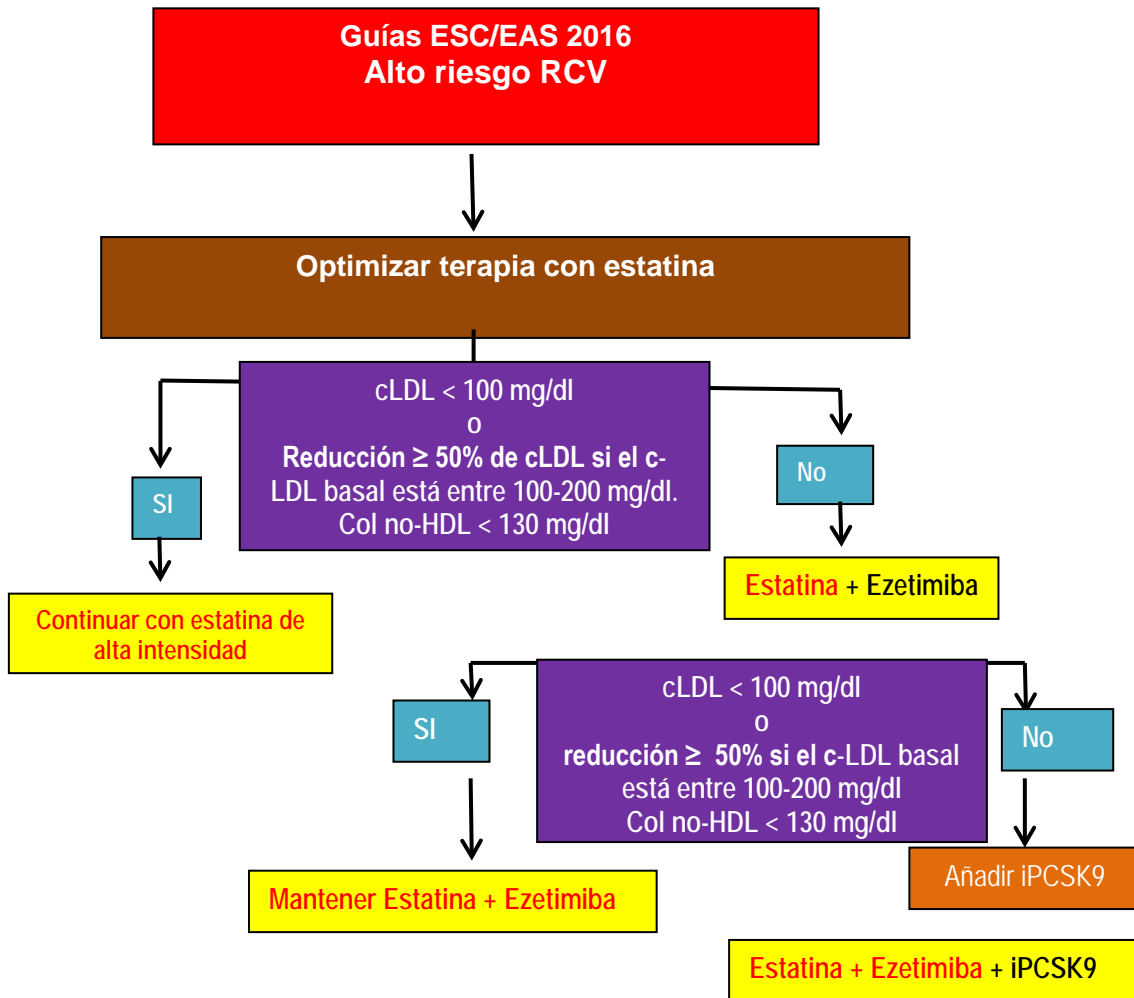
HFHe = Hipercolesterolemia familiar heterocigota; HFHo = Hipercolesterolemia familiar homocigota  
ECV = Enfermedad cardiovascular; FGe = Filtrado glomerular estimado

Este documento ha sido consensuado por Luis Masana, Juan F Ascaso, Fernando Civeira, Juan C Pedro-Botet, Pedro Valdivielso, Carlos Guijarro, José Mostaza, José López Miranda y Xavier Pinto en nombre de la Sociedad Española de Arteriosclerosis.

### 1. 5. 9. Tratamiento en Pacientes de Alto RCV

En muchos pacientes de alto riesgo (figura 11) puede ser necesaria una reducción del cLDL  $\geq 50\%$  cuando no se alcancen los objetivos de cLDL < 100 mg/dl, por lo que se optimizará el tratamiento con estatinas y cuando no se alcancen los objetivos de control, en un plazo de 8-12 semanas se añadirá ezetimiba. En los pacientes que presenten dislipemia aterogénica y no tengan el col No-HDL en objetivos se añadirá fenofibrato a la terapia hipolipemiente que esté recibiendo para disminuir el riesgo residual de la dislipemia aterogénica.

**Figura 11. Manejo del tratamiento para la dislipemia en el paciente de alto riesgo CV.**



Modificado de Ángel Díaz Rodríguez, Vicente Pascual Fuster, José Polo García. SEMERGEN. Actualización en estatinas. Según el perfil de nuestros pacientes. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2016.

### 1. 5. 10. Pacientes de moderado y bajo RCV

En los pacientes de moderado y bajo riesgo se requiere una reducción del cLDL < 115 mg/dl y un colesterol no-HDL < 145 mg/dl. Se recomienda optimizar las modificaciones en el estilo de vida (dieta hipolipemiante, control de tensión arterial, ejercicio físico, cese del tabaquismo, disminución de peso, moderar el consumo de alcohol, etc). Un aspecto importante en el manejo del riesgo cardiovascular es la adecuada adherencia a los estilos de vida cardiosaludables. La dieta mediterránea ha mostrado un claro beneficio en la

disminución de los eventos cardiovasculares, por lo que es preciso promoverla desde la infancia o, en su defecto, implementarla cuando se identifique al paciente de riesgo. En el estudio PREDIMED, en el que se incluyeron sujetos diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 o que tuvieran, al menos, 3 factores mayores de riesgo cardiovascular (tabaquismo, hipertensión arterial, niveles elevados de cLDL, niveles bajos de cHDL, obesidad o sobrepeso, o historia familiar de enfermedad coronaria prematura), se comprobó que la adopción de una dieta mediterránea enriquecida con aceite de oliva extra virgen o con frutos secos promovía claros beneficios en comparación a la dieta habitual baja en grasa<sup>100</sup>.

De la lectura de los resultados del estudio PREDIMED se desprende que, la instauración de la dieta mediterránea es beneficiosa independientemente de la edad en la que se inicie, puesto que los sujetos incluidos en el estudio eran varones y mujeres con edades comprendidas entre los 55 y 80 años de edad.

Por otro lado, el sedentarismo incrementa el riesgo de enfermedad coronaria, además de fomentar el sobrepeso, la aparición de diabetes mellitus o la mortalidad por cualquier causa<sup>101</sup>.

Por todo ello, fomentar medidas que favorezcan la práctica de ejercicio físico y la adopción de una dieta mediterránea se antojan como medidas imprescindibles en el abordaje del riesgo cardiovascular.

Cuando actuamos sobre los estilos de vida, el beneficio conseguido no se limitará sólo al control de las dislipemias. Otros factores de riesgo, como los niveles de presión arterial, el metabolismo hidrocarbonado, la obesidad o el sobrepeso, y la enfermedad arteriosclerótica en su conjunto, también se verán beneficiados.

Pero, en realidad, lo que estamos haciendo cuando hablamos de modificar los estilos de vida es intentar corregir aquello que se empezó a hacer de manera incorrecta en la infancia.

Prácticamente desde que abandonamos o nos hacen abandonar la lactancia materna, en los países occidentales, nuestra dieta va alejándose de aquellos



parámetros que marcan lo que es una dieta saludable. A esto hay que añadir que la práctica de ejercicio físico va disminuyendo en la población occidental, aumentando sedentarismo. Esto conduce a una mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, con la aparición del síndrome metabólico y dislipemia.

Este incumplimiento de los estilos de vida saludables permite que, desde la infancia, vayamos desarrollando alteraciones endoteliales que, en la edad adulta, dará lugar a la aparición de las placas de ateroma y la posibilidad de la aparición del evento cardiovascular agudo.

Por ello será necesario que desde la infancia eduquemos en estilos de vida saludables a la población para evitar, o al menos frenar, el desarrollo de la enfermedad arteriosclerótica, así como evitar la presentación de otra serie de complicaciones.

Este beneficio de los estilos de vida saludables lo podemos observar en aquellas poblaciones que desarrollan un sistema de vida diferente a la de los pueblos occidentales y en los que los niveles elevados de colesterol, las cifras elevadas de PA, la obesidad o la resistencia a la insulina son mucho menos frecuentes que en las poblaciones occidentales actuales.

Las intervenciones sobre el estilo de vida no son fáciles de implantar por la dificultad de cambiar los hábitos y las costumbres de las personas, dadas las limitaciones de las distintas técnicas de educación para la salud, aplicables a la instrucción y a la motivación de los pacientes para que de forma efectiva cambien de conducta y adopten estilos de vida saludables. De todas formas, es imprescindible intentarlo en los sucesivos encuentros que mantenemos con nuestros pacientes, de acuerdo con sus preferencias y de una forma individualizada, aunque no se consigan en muchos casos unos resultados como los esperados. No hay que olvidar que con estas intervenciones podríamos reducir las cifras de cLDL hasta un 30%, lo que hace irrenunciable plantearlas y proponerlas a los pacientes siendo en muchos casos suficientes para conseguir objetivos de buen control de los FRCV consiguiendo en otros casos reducir tanto la potencia de los factores de riesgo que puede llegar a

evitar o retrasar la necesidad de instaurar un tratamiento farmacológico hipolipemiante, antihipertensivo o hipoglucemiante.

Las intervenciones sobre hábitos no saludables con el objetivo de modificarlos suelen requerir una buena motivación y un gran esfuerzo tanto por parte de los profesionales como de los pacientes, pero su excelente relación coste/beneficio y su impacto sobre la salud las justifican plenamente, siendo sinérgicos con cualquier otra medida terapéutica.

En referencia al tratamiento de los pacientes con dislipemias, se recomienda que en aquellos pacientes en los que, aún, no está indicado el empleo de fármacos hipolipemiantes, se inicie tratamiento modificando los estilos de vida, incluidas las normas de nutrición adecuadas<sup>31</sup>. Cuando se inicie el tratamiento farmacológico hipolipemiante, el refuerzo sobre la modificación de los estilos de vida (MEV) será una pieza fundamental del tratamiento que se continuará realizando a lo largo de la vida del paciente.

*Los ejes de actuación para conseguir la MEV y un cambio hacia estilos de vida saludables incluyen:*

- La remodelación de los hábitos dietéticos sobre los siguientes principios:
  - Reducción de la ingesta total de colesterol, ácidos grasos saturados y ácidos grasos trans.
  - Aumento de carbohidratos complejos y fibra alimentaria.
  - Disminución de azúcares simples.
  - Limitación de proteínas, sobre todo en aquellos casos en los que ya se observe nefropatía y/o proteinuria.
- Consumo moderado de alcohol.
- Reducción de la ingesta de sal.
- Normalización del peso en los pacientes obesos o con sobrepeso.

- Práctica de ejercicio físico regular, preferiblemente de tipo aeróbico.
- Abandono del hábito tabáquico.

### 1. 5. 10. 1. Dieta

Las recomendaciones dietéticas, en lo que a proporción de nutrientes/día se refiere, se aconseja una proporción de hidratos de carbono del 50-60%, proteínas 15%, grasas 25-35% ( $\leq 20\%$  ácidos grasos monoinsaturados,  $\leq 10\%$  ácidos grasos poliinsaturados y  $\leq 7\%$  ácidos grasos saturados), fibra 20-30 gramos y CT < 200 mg/día en aquellos pacientes que presenten hipercolesterolemia<sup>31</sup>.

Sin embargo, después del estudio de los Siete Países, se ha dado en caracterizar lo que se ha denominado como dieta mediterránea<sup>7</sup>, identificado por su valor y sus efectos sobre la salud cardiovascular demostrado en aquel estudio y confirmado posteriormente.

Más recientemente un estudio poblacional de cohortes realizado en Grecia con 22.043 adultos, que evaluó la adherencia a la dieta mediterránea tradicional mediante una escala de 10 puntos, demostró que un mayor grado de adherencia a la dieta se asoció a una reducción significativa de la mortalidad total, mortalidad coronaria y mortalidad por cáncer. No se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la mortalidad y los componentes individuales de la dieta<sup>102</sup>.

En la dieta mediterránea se observó que la ingesta rica en ácidos grasos monoinsaturados, fundamentalmente a expensas del aceite de oliva, sería la responsable de los menores niveles de colesterol plasmático y del menor riesgo cardiovascular. Al mismo tiempo se tuvo constancia del efecto que los ácidos grasos saturados reportaban al aumento del riesgo cardiovascular.

Cuando se ha utilizado la dieta mediterránea en la prevención de la enfermedad cardiovascular, se ha observado que tanto en prevención primaria<sup>103, 104</sup> como en prevención secundaria, aportaba un beneficio añadido al tratamiento farmacológico.

La dieta mediterránea consiste en el consumo de una serie de alimentos, a la vez que otros estilos de vida como la realización de ejercicio físico en la realización de las actividades diarias y acompañado, en muchos lugares, de la práctica de la siesta.

Entre los alimentos aconsejados en la dieta mediterránea figuran<sup>105</sup>:

- Consumo diario de abundantes alimentos vegetales (verduras, hortalizas, pan, pasta, patatas, legumbres).
- Alimentos de producción local, frescos, estacionales y mínimamente procesados.
- Fruta fresca como postre, con dulces basados en nueces, aceite de oliva, azúcares concentrados o miel consumida durante los días festivos.
- Aceite de oliva como principal grasa culinaria y fuente de lípidos de la dieta.
- Moderado consumo de pescado, aves de corral, lácteos (queso o yogurt) y huevos (menos de cuatro a la semana).
- Pequeñas cantidades de carnes rojas (pequeña cantidad y escasa frecuencia).
- Vino consumido en baja a moderada cantidad, generalmente con las comidas.
- Consumo moderado de frutos secos, café, tomate, ajo y cebolla.
- Múltiples condimentos (perejil, laurel, tomillo,..).

Todos los componentes de la dieta mediterránea ayudan en la consecución de los beneficios que la misma aporta, siendo un efecto de conjunto. Pero serán los ácidos grasos los que marquen la pauta. Estos componentes de la dieta tienen diferentes efectos sobre el perfil lipídico. Los Ácidos Grasos (AG) saturados aumentan el CT, cLDL y cHDL con efecto neutro sobre los TG. Los

AG de cadena media aumentan el CT, cLDL y TG con efecto neutro sobre cHDL. Los AG monoinsaturados disminuyen el CT, cLDL y aumentan cHDL con efecto neutro sobre TG. Los AG poliinsaturados disminuyen el CT, cLDL y TG con efecto neutro sobre el cHDL (n-3) o aumentándolo (n-6). Por último, los esteroides vegetales disminuyen el CT y cLDL y tienen un efecto neutro sobre TG y cHDL.

Los efectos beneficiosos de los ácidos grasos monoinsaturados sobre la salud cardiovascular se resumen a continuación:

- Disminución del CT y cLDL cuando sustituyen a AG saturados.
- Reducción de TG y aumento cHDL cuando sustituyen a carbohidratos.
- Mantenimiento o aumento cHDL en comparación con AG poliinsaturados.
- Menor aterogenicidad de cLDL, disminución de la oxidación.
- Mejoran el control metabólico en Diabetes Mellitus 2 en comparación con dietas ricas en carbohidratos.
- Prevención de ECV.
- Probables efectos:
  - Antihipertensivo.
  - Antitrombótico.
  - Antiinflamatorio.
  - Mejora de la función endotelial.

El mero hecho de reequilibrar la proporción de los ácidos grasos reportará beneficios aún sin disminuir la cantidad total de grasa. Reducir la proporción de los ácidos grasos saturados de la dieta supondrá una disminución en el colesterol total, de forma que reducir del 18% al 7% la energía que aportan los

ácidos grasos saturados de la dieta reportará una disminución del colesterol total de 30 mg/dl.

Pero para mantener el aporte energético de las grasas, reducir la aportación energética de los ácidos grasos saturados implica que se haga incrementando el aporte a expensas bien de los ácidos grasos poliinsaturados o de los ácidos grasos monoinsaturados. Si bien ambas opciones son capaces de reducir el cLDL de manera similar, será en el caso de los ácidos grasos monoinsaturados en los que se observará un incremento del cHDL, incluso observándose un incremento de la Apo-A1<sup>106</sup>.

En la dieta mediterránea es el aceite de oliva el que aporta los ácidos grasos monoinsaturados, fundamentalmente en forma de ácido oleico. El aceite de oliva se ha mostrado como el hecho diferenciador de la dieta mediterránea. El consumo de aceite de oliva permite conseguir, además de los efectos sobre el perfil lipídico, beneficios añadidos. Así se ha observado que el aceite de oliva es rico en polifenoles con un efecto antioxidante que además, a las dosis adecuadas, provoca la inhibición de la expresión de moléculas de adhesión endotelial lo que explicaría, en parte, su efecto protector de la enfermedad aterosclerótica<sup>107</sup>. También se ha descrito un efecto anticancerígeno del aceite de oliva<sup>108</sup>. Incluso existen datos experimentales en los que se intuye que el empleo de alguno de los constituyentes del aceite de oliva pudiera presentar un papel en el tratamiento de la isquemia<sup>109</sup>, y todo ello añadido a su efecto sobre el perfil lipídico.

Los AG poliinsaturados, tanto los de origen vegetal como los de origen marino, también se encuentran incluidos en la dieta mediterránea. La dieta mediterránea es rica en ácido alfa linolénico, aportados en muchas ocasiones por los frutos secos. Este aporte de ácido alfa linolénico hace que las lipopartículas de LDL se enriquezcan en él, hecho que permite que su velocidad de aclaramiento sea mayor<sup>110</sup>.

Los frutos secos tienen un elevado contenido energético debido a su baja hidratación, además tienen un elevado contenido en lípidos y en proteínas.

Generalmente son pobres en ácidos grasos saturados. En función del ácido graso insaturado podríamos clasificarlos en<sup>111</sup>:

- Más ricos en alfa linolénico: cacahuètes, anacardos y nueces.
- Más ricos en ácido oleico: avellanas, pistachos, almendras y nueces de macadamia.

Cuando comparamos una dieta en la que se han incluido frutos secos, como los pistachos a la dosis conveniente frente a una dieta pobre en grasa sin pistachos, aquellos que tomaron pistachos mejoraron su perfil lipídico con un descenso del CT de un 8%, el cLDL descendió un 11,6%, el c-no HDL descendió un 11%, la apo B descendió un 4% y la relación apoB/apo A-1 descendió un 4%. La energía que aportaban los pistachos se había calculado como el 20% de la energía total, lo que suponía una ingesta de 126 gr/día<sup>112</sup>.

Estos beneficios de los frutos secos, también demostrados con otros como las nueces, avellanas, etc. hacen que se recomiende su uso dentro de la dieta mediterránea. Sin embargo, hay que entender que el empleo de los frutos secos no es un suplemento sino parte de la propia dieta mediterránea, por lo que el número de calorías aportadas por los frutos secos tienen que estar incluidas en el número total de calorías calculadas para el sujeto concreto en función de sus necesidades.

Hay que resaltar que las recomendaciones dietéticas no persiguen imponer una dieta estricta completa, sino marcar los hábitos alimentarios respecto a consumo de alimentos y, por tanto, a proporción y tipo de nutrientes asegurando un aporte energético ajustado para mantener un IMC adecuado por debajo de 25 kg/m<sup>2</sup>.

La composición del tipo de AG de la dieta es, por tanto, muy relevante respecto de sus efectos sobre el perfil lipídico. Los AG saturados (excepto el ácido esteárico) y las grasas “trans” muestran un efecto claramente aterogénico.

Debemos tener especial cuidado con el consumo de ácidos grasos trans. Los AG trans surgen de la hidrogenación parcial de los aceites vegetales, convirtiéndose en grasas semisólidas. Este tipo de grasa Trans es utilizado en

la fabricación de margarinas, a la vez que pueden utilizarse en la comida comercial y en productos alimentarios manufacturados.

Múltiples estudios realizados desde la década de los noventa han demostrado que la ingesta de AG trans provoca cambios desfavorables del perfil lipídico, ya que aumentan la concentración de CT, cLDL, Lp(a) y TG, disminuyen la concentración del cHDL y aumentan notablemente la relación cLDL/cHDL; a diferencia de los ácidos grasos saturados que sólo elevan la concentración de cLDL sin reducir el cHDL<sup>113, 114</sup>.

Recientes investigaciones señalan que el consumo de AG trans, no solamente afecta a la concentración de cLDL sino también afecta al tamaño de las lipoproteínas<sup>115, 116, 117</sup>. El predominio de cLDL pequeñas y densas está asociado a un mayor RCV<sup>118, 119</sup>. Otros estudios sugieren que los AG trans promueven la secreción hepática de lipoproteínas pequeñas que contienen apo B, lo cual puede conducir a incrementar la producción de cLDL pequeñas y densas, con una capacidad aterogénica relativa independientemente de la concentración de cLDL<sup>120, 121</sup>, y además los AG trans son menos susceptibles a oxidarse que los AG cis, sugiriendo que la configuración trans es más resistente a la oxidación<sup>122</sup>.

Por el contrario, tanto los ácidos grasos monoinsaturados como poliinsaturados omega 6 muestran un perfil lipídico favorable. Finalmente, los ácidos grasos omega 3 tienen propiedades antiagregantes, vasodilatadoras y antitrombóticas, presentando además un efecto llamativo sobre los TG.

Los AG Omega-3 de origen marino también se han relacionado con beneficios en el perfil lipídico, fundamentalmente con descensos en los niveles de TG. Los AG Omega-3 son aportados por los aceites de pescado. Lógicamente no todos los pescados tienen una composición similar, por lo que no todos procuran un aporte similar de omega-3 tras su ingesta. Los efectos atribuidos a los AG Omega-3 van más allá de su mero efecto sobre los lípidos y son: efecto antiarrítmico y antitrombótico, reducción de los TG, mejoran la resistencia a la insulina, efecto antiinflamatorio e inmunodepresor, aumentan la agudeza visual



y mejoran las funciones cognitivas, además de producir vasodilatación y disminuir las cifras de presión arterial.

Respecto de los efectos de los AG omega 3, distintos estudios han demostrado efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular. En el estudio *DART* el consumo de pescado 2 veces por semana (500-800 mg/día de omega 3) se asoció con una reducción del 29% de la mortalidad total y una disminución del 32% de reinfarto de miocardio fatal<sup>123</sup>. En el *GISSI-Prevenzione* el suplemento de 1gr al día de omega 3 se asoció con una disminución del 20% mortalidad total, 30% mortalidad causa cardiovascular y 46% muerte súbita<sup>124</sup>. En el *Japan EPA Lipid Intervention Study*<sup>125, 126</sup>, la ingesta de 1,8 gr/día de omega 3 se asoció con una reducción del 19% de eventos coronarios mayores. En el *LYON DIET HEART STUDY* los suplementos de omega 3 se asociaron con una reducción del 68% de muerte de origen cardiaco e infarto no fatal<sup>127</sup>. Por último, la toma de pescado reduce la progresión de la arteriosclerosis coronaria<sup>128</sup>. Así se recoge en revisiones recientes en las que aconsejan el empleo de ácido ecosapentanoico (EPA) y ácido decosahexanoico (DHA) a dosis de 1 gr/día en pacientes coronarios o entre 3 y 4 grs/día en los pacientes con Hipertrigliceridemia<sup>129</sup>.

Las recomendaciones más recientes de las *American Heart Association/American College of Cardiology*<sup>130</sup> y la *European Society of Cardiology*<sup>131</sup> sugieren la ingestión de 1 g/día de los 2 ácidos grasos omega 3 marinos, DHA y EPA, para la prevención cardiovascular secundaria en el tratamiento posterior a un infarto de miocardio y la prevención de muerte súbita de causa cardiaca. Para prevención primaria recomiendan comer pescado (preferentemente rico en grasa) al menos dos veces a la semana. Incluir aceites y alimentos ricos en  $\alpha$ -linolénico (lino, canola, soja y nueces). En aquellos pacientes que requieran un descenso de los TG recomiendan la ingesta 2–4 gramos de EPA+DHA al día en forma de cápsulas bajo control médico.

Sin embargo, en una revisión publicada con posterioridad en 2006, la conclusión fue que los ácidos grasos omega-3 tanto de cadena larga como corta, no tienen un claro efecto en la mortalidad total, en el objetivo combinado

de eventos cardiovasculares o cáncer, aunque siguen aceptando la recomendación de tomar omega-3 en los pacientes con enfermedad coronaria, sobre todo en aquellos que desarrollaron insuficiencia cardíaca, que es en los que claramente existe un beneficio<sup>132</sup>.

Probablemente el beneficio aportado por la ingesta de pescado estará en relación con la intensidad en la cumplimentación del resto de la dieta mediterránea. Así, en aquellas zonas en que se cumpla con una estricta dieta mediterránea, con el conveniente aporte de aceite de oliva como fuente de ácidos grasos insaturados, el consumo de pescado rico en omega-3 tendrá una menor repercusión que la que adquiere en las comunidades que su aporte de ácidos grasos insaturados procede, fundamentalmente, del aporte de poliinsaturados.

El *Índice omega 3* definido como el porcentaje de EPA y DHA en la membrana eritrocitaria tiene una vida 4-6 veces mayor que las concentraciones séricas de EPA y DHA; por lo tanto refleja el consumo integral de AG omega 3 (análogo a los niveles de hemoglobina glicosilada que reflejan el control glucémico en pacientes diabéticos). Este índice puede considerarse un factor de riesgo modificable, similar a las lipoproteínas de baja densidad: la dieta y quizá un componente genético determinan sus niveles. Actualmente se sugiere un objetivo de un 8% del índice omega 3 para la prevención de la muerte súbita<sup>133</sup>,  
<sup>134</sup>.

Otros componentes de la dieta mediterránea también tienen un papel fundamental en la consecución de los objetivos.

El tomate, consumido en temporada junto al aceite de oliva, presenta beneficios añadidos. El aporte de licopeno contenido en los tomates como el antioxidante natural más potente, también tiene su efecto en el beneficio cardiovascular de la dieta mediterránea. Existen datos en el sentido de que el tomate condimentado tiene un mayor aporte de licopeno al organismo. Los niveles de licopeno sérico se modifican en función del aporte de licopeno independientemente de la cantidad de grasa aportada. Pero una dieta rica en aceite de oliva y rica en licopeno, como sería el consumo de aceite de oliva y

tomate, puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria por mejorar el perfil lipídico cuando lo comparamos con la ingesta de una dieta rica en licopenos pero rica en carbohidratos y pobre en grasa<sup>135</sup>.

En la dieta mediterránea se recomienda el consumo moderado de vino. En aquellos pacientes que presentan hipertrigliceridemia será preciso aconsejar la suspensión de la ingesta de cualquier tipo de alcohol.

Sin embargo, en el resto de los pacientes y en la población en general se puede permitir la toma moderada de alcohol, teniendo en cuenta que si el sujeto no toma bebidas alcohólicas no deberemos fomentar su uso.

Se ha observado que aquellos sujetos que realizan un consumo moderado de alcohol tienen mayor esperanza de vida<sup>136</sup>. De igual forma, el consumo moderado de alcohol en sujetos con cardiopatía isquémica protege contra la progresión de la aterosclerosis coronaria<sup>137</sup>. Probablemente el aspecto más interesante de la toma moderada de alcohol es el aporte que éste hace en polifenoles, cuyos efectos beneficiosos ya han sido remarcados al referirnos a su aporte con el aceite de oliva. Pero este aporte de polifenoles también puede derivarse del consumo de mosto tinto que es rico en polifenoles y al carecer de alcohol permite consumos y, por lo tanto, aportes más importantes. El consumo de mosto tinto ha demostrado poseer efectos antioxidantes, hipolipemiantes y antiinflamatorios<sup>138</sup>.

Por otro lado, se ha sugerido que el trans-resveratrol, un polifenol que está contenido en el vino, pudiera tener efecto sobre los receptores cannabinoides CB1 teniendo un posible efecto terapéutico contra la obesidad<sup>139</sup>.

Otro de los aspectos, que no debemos de olvidar, es el empleo de la fructosa como edulcorante en la industria alimentaria. El consumo excesivo de fructosa es un factor importante en la génesis de la obesidad, de la resistencia a la insulina y en la aparición de hipertrigliceridemia<sup>140</sup>.

Pero a pesar de los beneficios que la dieta tradicional mediterránea ha demostrado, las desviaciones de la misma son cada vez más frecuentes.

Existen otras medidas ajenas a la dieta mediterránea propiamente dicha, pero que en ciertas circunstancias pueden actuar como suplemento a la propia dieta, mejorando el perfil lipídico.

Los fitosteroles o esteroides vegetales como suplemento de la dieta presentan un demostrado beneficio en la disminución de los niveles de cLDL, mediado por la disminución en los niveles de absorción del colesterol a nivel intestinal. La toma de 2 gramos diarios de esteroides vegetales se relaciona con una disminución del cLDL del 10-15%. Esta toma de fitosteroides se realizará en una única toma diaria y preferiblemente antes de la comida principal.

El consumo de esteroides vegetales estará indicado en aquellos sujetos que no se controlen los niveles plasmáticos de colesterol con el tratamiento farmacológico adecuado o en aquellos en los que no se considere el empleo de fármacos por tratarse de elevaciones pequeñas de colesterol.

A pesar de los grandes beneficios que proporciona, el grado de cumplimentación de la dieta mediterránea es muy bajo. Cuando se interroga a jóvenes universitarios sobre la cumplimentación de la dieta mediterránea, se observó que tanto los varones como las mujeres seguían la dieta mediterránea de forma inadecuada, haciendo un seguimiento mejor aquellos jóvenes que seguían estilos de vida saludables<sup>141</sup>.

Aplicar una intervención educativa nutricional, llevada a cabo por dietistas durante un periodo de un año, en sujetos en prevención primaria diagnosticados de diabetes o con varios factores de riesgo cardiovascular, consigue mejorar el cumplimiento y la adherencia a la dieta mediterránea, sin que se conozca cuál será el comportamiento de esos sujetos una vez finalizada la intervención<sup>142</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica habitual no se dispone de expertos en nutrición que puedan educar correctamente a los pacientes.

Pero, incluso, aunque se conozcan los contenidos de la dieta mediterránea y sus beneficios, la cumplimentación de la misma es baja<sup>143</sup>. Por todo ello, parece que existen ciertas barreras en la cumplimentación de la dieta mediterránea, entre las que podemos reconocer: el desconocimiento de los contenidos de la dieta mediterránea por parte de la población, la globalización,

que también ha alcanzado a las normas alimentarias, el coste que algunos de los componentes de la dieta mediterránea tienen, lo que dificulta la adquisición de los mismos, fundamentalmente en aquellas economías con bajos ingresos, el tiempo que se precisa para la condimentación de los alimentos y la mayor facilidad del consumo de otro tipo de dietas prefabricadas o de cocina rápida.

Por esto tenemos que hacer esfuerzos para conseguir que la sociedad asuma unas medidas dietéticas cardiosaludables, que en nuestro entorno se han ido perdiendo progresivamente y que en otras sociedades nunca han existido. Estos cambios, que será preciso fomentar como parte de la educación desde la infancia, deberán ser apoyados por toda la sociedad, lo que mejoraría el estado de salud de la población.

En los casos de hipertrigliceridemia restringiremos la toma de bebidas alcohólicas. Con esta restricción del alcohol de la dieta se controlan, en muchas ocasiones, los niveles elevados de triglicéridos, fundamentalmente cuando presentan elevaciones moderadas o bajas.

La restricción de la cantidad de grasa no aporta beneficios añadidos en el caso de las hipertrigliceridemias con niveles de triglicéridos bajos o moderados, salvo en aquellos casos en los que sea preciso hacer perder peso al paciente.

La restricción de grasa en los pacientes hipertrigliceridémicos con normopeso puede conducir a disminuir los niveles de cHDL y elevar los niveles de TG<sup>144</sup>. Además, cuando restringimos el aporte calórico en forma de grasa en contra de una dieta enriquecida en carbohidratos pueden, además, provocar aumentos en los niveles de PCRu y otras modificaciones en diferentes parámetros relacionados con la coagulación<sup>145</sup>.

En los casos en que nos encontremos ante niveles de TG por encima de 1000 mg/dl, la restricción de la ingesta de grasa puede reducir los TG en un 10%. En estos casos de hipertrigliceridemias severas, el aumento de triglicéridos endógenos irá acompañado de la existencia de Quilomicrones. Además, en muy raras ocasiones, podemos encontrarnos con pacientes que presenten un cuadro de Hiperquilomicronemia Familiar. En los casos en los que existan Quilomicrones en el plasma, el tratamiento dietético es fundamental.

Al abordar la existencia de Quilomicrones en el plasma, será necesario reducir la ingesta de las grasas en la dieta. En la Hiperquilomicronemia Familiar será preciso evitar la ingesta de grasas en la dieta y sustituirla por ácidos grasos de cadena media, no siendo de utilidad el tratamiento farmacológico.

### **1. 5. 10. 2. Ejercicio Físico**

En la sociedad occidental actual, el sedentarismo va incrementándose en paralelo al sobrepeso y la obesidad, con las repercusiones que ello conlleva. Los beneficios del ejercicio físico sobre la salud cardiovascular y de una manera concreta sobre el perfil lipídico están sobradamente demostrados y se concretan en:

- Reducción de la presión arterial.
- Mejora la tolerancia a la insulina.
- Ayuda a mantener y/o bajar el peso.
- Mejora el perfil lipídico reduciendo el CT, cLDL y TG y aumentando el cHDL.
- Mejora la función cardiovascular con un aumento del consumo máximo de oxígeno y descenso de la frecuencia cardiaca para un mismo rango de ejercicio.

Estos efectos son independientes de la edad y se mantienen mientras se hace el ejercicio. El ejercicio físico tiene efecto sinérgico beneficioso sobre otros FRCV. Además el ejercicio físico se comporta como un comodín para la salud, añadiendo múltiples beneficios en el sistema músculo-esquelético, evitando la osteoporosis y la sarcopenia asociada a la edad, mejorando el tono y la fuerza muscular evitando caídas, también en el sistema nervioso mejorando la función cognitiva y el estado de ánimo y en la esfera psicológica del paciente.

Aunque el ejercicio aeróbico es el más accesible y el más recomendado a la mayoría de la población (marcha, natación o bicicleta), complementar el

ejercicio aeróbico con el de resistencia aportará beneficios añadidos, habiendo demostrado ambas reducciones tanto en el CT como en el cLDL<sup>146</sup>.

Cuando asociamos la realización de ejercicio físico aeróbico con la reducción de grasa de la dieta, conseguiremos reducir el cLDL y la presión arterial, además de conseguir elevaciones del cHDL<sup>147</sup>.

Debe realizarse en sesiones de 20-30 minutos al menos tres sesiones por semana incluyendo una fase de calentamiento y otra de estiramiento al principio y al final de cada sesión. Hay que tener en cuenta que para obtener el beneficio cardiovascular óptimo, no es preciso someter al organismo a grandes esfuerzos, y así las personas de cierta edad, no habituadas a practicar ejercicio, deben hacer un programa de acondicionamiento progresivo evitando sobrepasar el 70% de la frecuencia cardiaca máxima estimada en función de la edad y calculada restando a 220 la edad de cada individuo.

La Sociedad Española de Hipertensión ha fijado las siguientes recomendaciones para lograr el máximo beneficio cardiovascular de ejercicio:

- Que se muevan grandes masas musculares.
- Que sea continuado.
- Basta con hacerlo 20 minutos al día, tres días a la semana como mínimo.
- Sea cual sea el ejercicio, debe limitarse de tal forma que la frecuencia cardiaca en ningún caso supere la resultante de aplicar la fórmula de:
  - Frecuencia cardiaca máxima=  $220 - \text{edad (años)} \times 0,7$ .
  - Ejemplo: para 40 años,  $220 - 28 = 192$  latidos por minuto.
- El plan de ejercicio debe ser individualizado, considerando:
  - Edad.
  - Si ha practicado ejercicio anteriormente.

- Si padece enfermedades que lo contraindiquen.
- El estado de salud actual.

Por tanto, hemos de fomentar la realización de ejercicio físico de manera regular en nuestra población. Pero al igual que ocurre con la dieta, la proporción de la población que realiza ejercicio físico de manera regular está muy lejos de lo deseable.

El problema surge en cómo conseguir que la población aumente el ejercicio físico que realiza diariamente. Quizás la solución sea incorporar el ejercicio físico a las tareas habituales de la vida. En aquellas personas que no quieren o no disponen de tiempo suficiente para realizar un ejercicio físico de forma estructurada podemos sugerirle como incrementar el ejercicio que hace diariamente. Cuando comparamos los beneficios que conseguimos haciendo un ejercicio estructurado o incorporando un mayor ejercicio en las actividades cotidianas, vemos que los resultados son similares entre ambas formas de hacer ejercicio y, probablemente, la persistencia en el mismo será mayor en los sujetos que incorporen el ejercicio físico a su actividad cotidiana<sup>148</sup>.

Deberemos de considerar que cuando aconsejemos o cuando algún paciente desee iniciar la práctica de ejercicio físico de manera intensa, tendremos que cerciorarnos que su estado de salud permite la realización de ese ejercicio y, en algunas ocasiones, será prudente realizar una prueba de esfuerzo de manera previa a la iniciación del ejercicio.

### **1. 5. 10. 3. Tabaco**

Está ampliamente demostrado el papel que el tabaco tiene sobre el RCV, además de otras funciones deletéreas sobre la salud. Este aumento del riesgo cardiovascular se presenta con consumos mínimos de tabaco, viéndose aumentos del riesgo ya con consumos de 1 cigarrillo diario. Pero es patente que a mayor consumo de tabaco el RCV aumenta, alcanzando la mortalidad de origen cardiovascular incrementos del 18% en los varones y del 31% en las mujeres con consumos de más de 10 cigarrillos al día, según datos del estudio de Framingham.



No hay que olvidar que el ser fumador pasivo por inhalación del humo de los cigarrillos, también incrementa el RCV, y que este no disminuye con el consumo de tabaco light.

Cuando comparamos, en sujetos fumadores, el efecto de suspender o reducir el consumo de tabaco, se observa que la única medida eficaz es la suspensión total del consumo de tabaco<sup>149</sup>.

#### **1. 5. 10. 4. Normalizar el peso en caso de sobrepeso u obesidad**

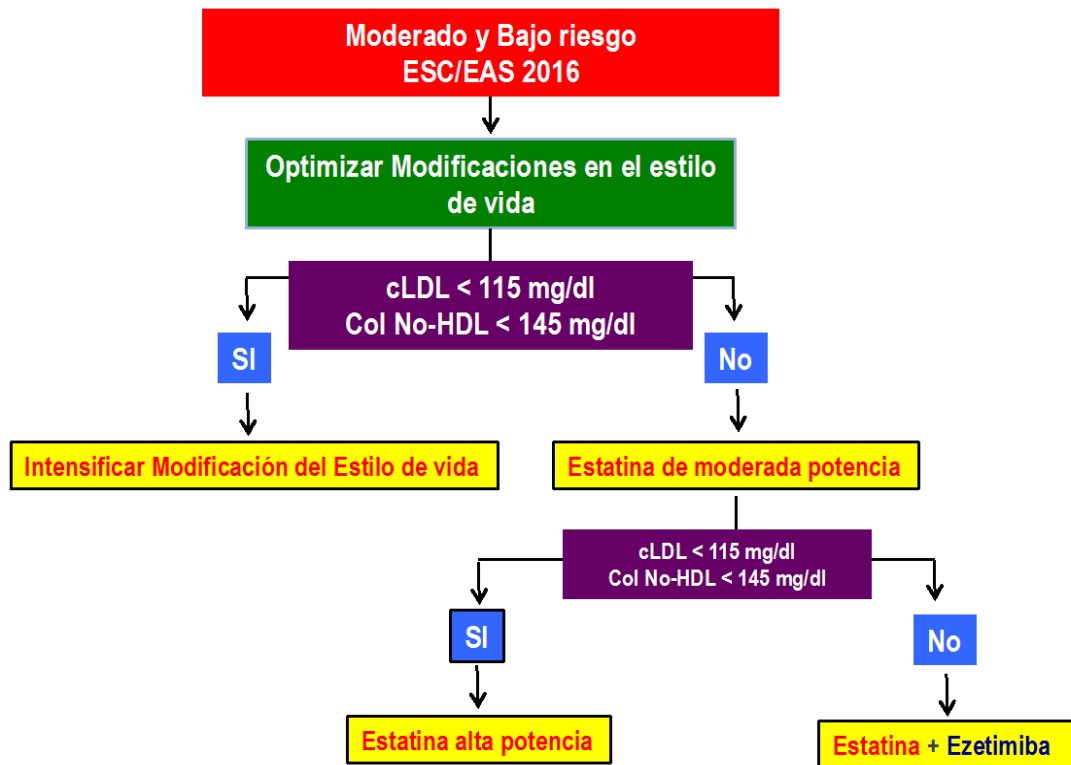
En los pacientes en los que existe sobrepeso u obesidad deberemos fomentar la pérdida de peso. El objetivo será normalizar el peso. En aquellos pacientes con dificultades para conseguirlo, una pérdida de peso de un 5 al 10% del peso de inicio logra beneficios importantes, aunque no se logre su supuesto peso ideal que difícilmente se logrará.

La pérdida de peso se logrará con un programa de ejercicio individualizado y personalizado junto a la restricción necesaria en la ingesta de calorías, pero manteniendo la composición de la dieta mediterránea<sup>150</sup>.

El hecho de fomentar la mejora en los estilos de vida no excluye que instauremos el tratamiento farmacológico desde el inicio, puesto que el descenso temprano de los niveles de colesterol conlleva un beneficio añadido (figura 12).

Si en 3-6 meses no logramos los objetivos de control, se intensificarán las modificaciones en el estilo de vida otros 3-6 meses. Pasados 6-12 meses de la instauración de las modificaciones del estilo de vida, después de una educación sanitaria individual y grupal, si persisten los niveles elevados de cLDL, especialmente en los pacientes de RCV intermedio (moderado con SCORE 3-4%), rango de riesgo en el que el empleo de estatinas es coste-efectivo, se establecerá tratamiento con estatinas de moderada potencia durante 3-6 meses junto a las modificaciones en el estilo de vida. Pasados 3-6 meses si no logramos un cLDL < 115 mg/dl, intensificaremos la terapia con estatinas o bien combinaremos las estatinas con ezetimiba en los pacientes con riesgo moderado-alto (SCORE 3-5), según se muestra en la figura 12.

**Figura 12. Manejo del tratamiento de la dislipemia en el paciente con moderado-bajo RCV.**



### 1. 5. 11. Caracterización y tratamiento de la Dislipemia Aterogénica

La dislipemia aterogénica (cHDL bajo, triglicéridos elevados y un fenotipo con LDL pequeñas y densas) representa una situación especial de alto riesgo que aparece con mayor frecuencia en pacientes con ECV establecida, diabetes tipo 2, síndrome metabólico, obesidad, insuficiencia renal crónica y dislipemia familiar combinada, persiste en un gran porcentaje de pacientes en tratamiento hipolipemiante con cifras de cLDL en objetivos, y es responsable del riesgo residual atribuible a la dislipemia.

En la encuesta NHANES (2009-2010)<sup>151</sup>, de los pacientes en tratamiento hipolipemiante únicamente el 36,5% de los pacientes tenían los 3 parámetros (cLDL, cHDL y triglicéridos) en cifras de control; el 37,6% tenían niveles de cLDL por encima de su objetivo, el 28,9 tenían niveles bajos de cHDL y el 36,3% presentaban cifras elevadas de triglicéridos.

En España, en el estudio LIPICAP<sup>26</sup>, llevado a cabo en 7.054 pacientes dislipémicos asistidos en atención primaria, se observó que el 40,3% presentaba RCV alto, el 28,6%, moderado y el 31,1%, bajo, hallándose buen control de la dislipemia en el 32,3% de la población incluida; por categorías de RCV, se encontró buen control de la dislipemia en el 57,0% de los pacientes con RCV bajo, el 26,3% con RCV moderado y el 16,6% con RCV alto. Si estos resultados no son buenos, los obtenidos también en nuestro país en prevención secundaria parecen menos satisfactorios aún; así, un estudio que evaluó el perfil lipídico de 1.381 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo en Toledo entre los años 2005 y 2008 ha encontrado que la mayoría de pacientes ingresados por primeros episodios de síndrome coronario agudo presenta un perfil lipídico adecuado, y que únicamente el 10% de los pacientes que presentaban episodios recurrentes mostraban niveles óptimos de cLDL y cHDL<sup>152</sup>.

En aquellos ensayos clínicos en los que se abordaba el tratamiento con fármacos que reducían los niveles de triglicéridos y aumentaban los de cHDL, se observó un claro beneficio. De esta manera, en el estudio ACCORD<sup>153</sup> cuando se valoró el empleo de fenofibrato en un subgrupo preespecificado de sujetos que presentaban niveles de triglicéridos  $\geq 204$  mg/dl y de cHDL  $\leq 34$  mg/dl, se observó que el objetivo primario compuesto por infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal o muerte de origen cardiovascular, se dio en el 12,4% de los sujetos en tratamiento con fenofibrato y en el 17,3% en el grupo placebo, generando una disminución del riesgo del 28,5%, mientras que en el resto de los sujetos incluidos en el estudio no se apreció diferencia. Datos similares se pueden observar en otros ensayos clínicos que empleaban fibratos o ácido nicotínico en el abordaje de la dislipemia. Esto implica que los sujetos con dislipemia aterogénica se beneficiarían del tratamiento con fibratos o ácido nicotínico asociados a las estatinas, en la mayoría de los casos tras el abordaje de los niveles de cLDL como primer objetivo. De esta manera, ante este tipo de paciente las Guías Europeas sobre el manejo de las dislipemias, aconsejan alcanzar niveles de triglicéridos  $< 150$  mg/dl y niveles de cHDL  $> 45$  mg/dl.

## 1. 6. Tratamiento con Pitavastatina

La pitavastatina se ha desarrollado en Japón en donde está comercializada para el tratamiento de la hipercolesterolemia desde el año 2003 y la FDA ha autorizado su uso en el año 2009<sup>154</sup>. La pitavastatina es un inhibidor de la HMG-CoA reductasa con un heptonato en su estructura básica y un anillo quinolínico. Tiene una potencia 2,4 y 6,8 veces mayor que simvastatina y pravastatina, respectivamente<sup>155</sup>. En un estudio *in vitro*, muestra una inducción más efectiva sobre el receptor LDL que simvastatina y atorvastatina<sup>156</sup>. Entre las características farmacocinéticas de la pitavastatina destacan que no es una prodroga y tiene una biodisponibilidad del 60%. Se une a proteínas en más de un 99% y su excreción renal es mínima (inferior al 2%). Las dosis de eficacia-seguridad se encuentran entre 1 y 4 mg y prácticamente no se metaboliza por el citocromo CYP2C9<sup>157</sup>. Estas características, especialmente una metabolización mínima por las isoenzimas CYP, supone una menor interacción con otros fármacos<sup>158</sup>, lo que puede contribuir a una eficacia y seguridad más estables.

La pitavastatina ha sido comparada en ensayos clínicos fase 3 frente a atorvastatina, simvastatina y pravastatina, en diseños similares: ensayos de no inferioridad, aleatorizados, multicéntricos, doble-ciego, grupo control activo, de 12 semanas de duración después de periodo de lavado de 6-8 semanas. 2 y 4 mg de pitavastatina mostraron una eficacia no inferior a 10 y 20 mg de atorvastatina; a 20 y 40 mg de simvastatina, y a 20 y 40 mg de pravastatina. Más recientemente se ha observado que pitavastatina (4 mg) no es inferior a atorvastatina (20 mg) en reducir el volumen de la placa coronaria en pacientes con síndrome coronario agudo administrados en las 72 horas después de efectuar la coronariografía intervencionista<sup>159</sup>. En un estudio similar en el que se comparó pitavastatina (2 mg) con atorvastatina (10 mg), pero que no se practicó angioplastia percutánea, se observaron los mismos resultados, pero pitavastatina redujo en mayor medida la composición grasa de los fibroblastos con respecto a atorvastatina<sup>160</sup>.

Los efectos adversos descritos con pitavastatina en los ensayos clínicos comentados son: en más de un 2% de los pacientes dolor lumbar, alteraciones

del ritmo gastrointestinal, mialgia y dolor en las extremidades<sup>161,13</sup>. Las reacciones adversas más comunes que obligaron a la retirada del tratamiento fueron una elevación de la CPK (0,6% de los pacientes con 4 mg) y mialgias (0,5% de los pacientes con 4 mg). Las anomalías de laboratorio reportadas con pitavastatina han sido elevaciones de las CPK, de las transaminasas, de la fosfatasa alcalina, bilirrubina y glucosa. Las dosis recomendadas de pitavastatina son de 1, 2 y 4 mg (en una toma diaria independiente de la ingesta o no de alimentos), con estas dosis se observa una reducción en colesterol total del 23%, 26% y 31% respectivamente, del cLDL del 32%, 36% y 43% respectivamente y de los triglicéridos del 15%, 19% y 18%, respectivamente (reducción no dosis-dependiente en éste último parámetro). Las niveles de cHDL se incrementaron entre 5-8 mg/dl respecto a los valores basales<sup>162</sup>.

### **1. 6. 1. Mecanismo de acción y acciones farmacológicas**

Como se ha mencionado Pitavastatina es una estatina desarrollada en Japón, donde está comercializada desde el año 2003. En el año 2009 la FDA autorizó su uso<sup>154</sup> y en el año 2011 se ha autorizado por la EMA, comercializándose en nuestro país a las dosis de 1mg, 2mg y 4 mg. Está indicada para el tratamiento de las hipercolesterolemias primarias y la dislipemia mixta cuando la respuesta a la dieta y modificaciones del estilo de vida no sean suficientes.

Tiene una estructura característica con un heptonato en su estructura básica y un anillo quinolínico. En comparación con otras estatinas disponibles en el mercado, pitavastatina está diseñada específicamente para inhibir la HMG-CoA reductasa con un novedoso grupo ciclopropilo sintético en su cadena lateral que le confiere una serie de ventajas farmacodinámicas y farmacocinéticas, que tienen una gran trascendencia en su perfil de eficacia y seguridad<sup>163, 164</sup>.

Esta novedosa estructura incluye una inhibición más potente de la HMG-CoA reductasa, de forma competitiva, parcial y reversible, bloqueando la síntesis hepática del colesterol en dosis muy inferiores a las requeridas por otras estatinas. El efecto final es la reducción potente de la concentración del CT y del cLDL. Adicionalmente, disminuye la concentración de TG, aumenta de

forma consistente y mantenida los niveles de cHDL y evita el catabolismo de la Apo-A1<sup>165</sup>, disminuye los niveles de Apo B y el cociente Apo B/Apo A1, junto con los niveles de colesterol no-HDL, que constituyen marcadores potenciales de todas las lipoproteínas aterogénicas.

Independientemente de estos efectos en el perfil lipídico, Pitavastatina ha mostrado poseer una serie de efectos pleiotrópicos propios que pueden aportar un beneficio añadido en función de las características de los pacientes.

### **1. 6. 2. Farmacocinética y farmacodinámica de Pitavastatina**

Pitavastatina es una estatina sintética como lo son atorvastatina, fluvastatina y rosuvastatina. Simvastatina y pravastatina son semisintéticas. Lovastatina es de origen microbiano.

Pitavastatina tiene un carácter lipofílico al igual que atorvastatina, simvastatina, lovastatina y fluvastatina. En cambio pravastatina y rosuvastatina son hidrofílicas. Pitavastatina es la estatina lipófila que posee las propiedades más hidrófilas: ofrece un equilibrio entre ambos, y su grado de lipofilia es una de sus características más destacadas, lo que le otorga la capacidad de entrar en las células hepáticas de forma eficaz con el fin de inhibir el colesterol, con un nivel de hidrofilia que evita una mayor exposición sistémica y absorción por los tejidos no hepáticos.

Se administra como un fármaco activo, un compuesto original en forma de ácido libre y ejerce su acción de forma directa sobre la enzima, al igual que otras estatinas de segunda y tercera generación (anillo abierto), como pravastatina, fluvastatina, atorvastatina y rosuvastatina. En cambio las primeras estatinas comercializadas, lovastatina y simvastatina, se administran como profármacos, tienen el anillo cerrado, y por lo tanto deben sufrir una hidrólisis en el hígado para poder ejercer sus efectos farmacológicos.

Se absorbe de forma amplia (80%) sin interacciones con los alimentos, al igual que simvastatina y rosuvastatina. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad de atorvastatina en 13%, de fluvastatina entre un 15-25% y de pravastatina en un 30%. En cambio, aumentan la biodisponibilidad de lovastatina en un 50%. Al

igual que las otras estatinas actúa rápidamente inhibiendo a la HMG-CoA reductasa en pocas horas, consiguiendo más del 90% del efecto reductor de cLDL en 4 semanas de tratamiento, de forma estable, sin observarse fenómeno de tolerancia con el tratamiento crónico. Adicionalmente estimula la captación hepática de cLDL de la circulación aumentando el número de receptores hepáticos de LDL, reduciendo el cLDL de la circulación general en mayor medida que atorvastatina y simvastatina<sup>156</sup> mediante la inducción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del receptor de LDL.

### **1. 6. 2. 1. Mecanismos de transporte intrahepático**

El transporte de las estatinas al interior de los hepatocitos está mediado por un conjunto de proteínas transportadoras que participan en la absorción hepática de varios fármacos con los que las estatinas pueden interactuar por un mecanismo de tipo competitivo, localizadas en la membrana de los hepatocitos humanos, siendo los principales tipos de proteínas transportadoras: los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP), el polipéptido cotransportador de Na y taurocolato (NTCP), el transportador de aniones orgánicos 2 y, el transportador de cationes orgánicos 1.

Pitavastatina es transportada activamente a los hepatocitos humanos por múltiples transportadores hepáticos, principalmente provienen del grupo de proteínas OATP (proteínas transportadoras de aniones orgánicos), y son OATP1B1, OATP1B3 y OATP2B1. Esto es importante porque existen varias rutas hacia la célula por las que pitavastatina puede entrar en ella para inhibir la síntesis de los esteroides. Los fármacos coadministrados también pueden competir por estas proteínas transportadoras e inhibirlas, disminuyendo la captación hepática de pitavastatina y aumentando su concentración en sangre. La existencia de varias rutas alternativas hacia las células hepáticas puede contribuir a minimizar estas interacciones. Las escasas interacciones que presenta pitavastatina son por esta vía. La interacción más fuerte por esta vía es con ciclosporina, estando contraindicada de forma absoluta su utilización conjunta. Otra interacción fuerte es con los macrólidos, por lo que cuando se coadministre con eritromicina se recomienda suspender el tratamiento con pitavastatina durante su empleo. Otras interacciones de tipo intermedio por

este mecanismo son con rifampicina y gemfibrocilo, por lo que ha de tenerse precaución con su uso concomitante. Pitavastatina no interacciona o presenta interacciones leves con fenofibrato, ezetimibe, anticoagulantes orales, digoxina e inhibidores de la proteasa, por lo que puede usarse asociada a ellos.

El OATP1B1 es el transportador más utilizado por todas las estatinas comercializadas. El OATP1B3 interviene en el transporte de fluvastatina, rosuvastatina, pravastatina y simvastatina. El OATP2B1 interviene en el transporte de atorvastatina, fluvastatina, pravastatina y rosuvastatina y el OAT1A2 en el transporte de lovastatina y rosuvastatina. El transporte activo de las estatinas por éstos y otros transportadores al interior del hepatocito es el responsable de múltiples interacciones farmacológicas de todas estas estatinas.

### **1. 6. 2. 2. Metabolismo hepático**

Pitavastatina presenta un mínimo metabolismo hepático por efecto de primer paso (circulación enterohepática) lo que contribuye a una semivida prolongada y a una alta biodisponibilidad, mayor del 60%, a diferencia del resto de estatinas que presentan muy baja biodisponibilidad sistémica. Se une a proteínas en más de un 96%, tiene una vida media de entre 11 y 12 horas, prácticamente no se metaboliza, se elimina por vía biliar mayoritariamente y su excreción renal como fármaco activo es mínima (menos del 2%), lo que lo convierte en un hipolipemiente ideal en los pacientes con alteración de la función renal.

La principal ruta metabólica de pitavastatina es la lactonización/glucuronización, por lo que una vez dentro del hepatocito es rápidamente glucuronizada al menos por cinco isoformas de la uridin difosfato-glucoroniltransferasa diferentes (UGT). Las principales UGT implicadas son UGT1A1, UGT1A3 y UGT2B7 convirtiéndose en pitavastatina lactona, una forma inactiva por la reacción de eliminación del ácido glucurónico<sup>166</sup>.

Pitavastatina a pesar de ser lipofílica no interactúa con el CYP450 3A4 por la presencia del grupo ciclopropilo en su estructura<sup>164</sup>, a diferencia de otras estatinas lipofílicas, como atorvastatina, simvastatina y lovastatina que se



metabolizan a través del CYP 3A4. Fluvastatina se metaboliza principalmente a través del CYP 2C9<sup>161</sup>. Entre las estatinas hidrófilas, rosuvastatina utiliza el CYP 2C9 y CYP 2C19 en un bajo porcentaje (< 10%), mientras que pravastatina no se metaboliza por la vía del CYP, sino que lo hace a través de unas enzimas presentes en el citoplasma del hepatocito<sup>167</sup>. El metabolismo por el CYP 3A4 de pitavastatina, tiene propiedades similares a las estatinas hidrófilas, por lo que se clasifica como una estatina tipo no metabolizable por el CYP 3A4<sup>168</sup>, y aunque interactúa con el CYP 2C9 y el CYP 2C8 es mínimamente metabolizada por el CYP 2C9<sup>157</sup>, clínicamente no es detectable<sup>169</sup>.

Después de que pitavastatina haya ejercido su efecto farmacológico en la célula hepática, el hígado secreta pitavastatina y su lactona principalmente en forma de bilis hacia la vesícula biliar a través de múltiples compuestos proteicos, o transportadores (MDR1, MDP2, BCRP). Pitavastatina activa lo hace a través de la MDP2 y BCRP, mientras que la forma lactona lo hace a través de la MDR1<sup>170</sup>.

Pitavastatina al no metabolizarse por el CYP3A4, no interviene en las interacciones farmacológicas por esta vía<sup>158</sup>, lo que junto con otras características farmacocinéticas, puede contribuir a una eficacia y seguridad más estables, especialmente en pacientes polimedicados, minimizando el riesgo de efectos adversos en comparación con otras estatinas lipofílicas que utilizan la vía del CYP3A4. Por otro lado, pitavastatina es segura, bien tolerada y más eficaz que pravastatina en pacientes ancianos<sup>171</sup>.

### **1. 6. 3. Eficacia**

#### **1. 6. 3. 1. Eficacia sobre el perfil lipídico**

El efecto reductor del cLDL de las estatinas es dosis dependiente y la seguridad disminuye con el aumento de la dosis. Por lo tanto, el efecto reductor del cLDL con la dosis inicial es importante, y las estatinas se clasifican en potentes cuando tienen una disminución del cLDL fuerte en la dosis inicial. Dentro del grupo de las estatinas que cumplan con lo anterior, existen tres estatinas comercializadas en España, atorvastatina, rosuvastatina y

pitavastatina, que puedan aportar dichos valores. Es por esto que deberían considerarse las estatinas más representativas, porque se dirigen eficazmente a la modificación y/o control del perfil de lípidos en general, con una significativa potencia en la reducción del cLDL, que a dosis equivalentes, consiguen reducciones de entre el 40% y 50% sobre el cLDL<sup>172</sup> y establecen en más de 75% de los casos el alcance de los valores terapéuticos objetivo.

Los resultados de los ensayos clínicos realizados demuestran que pitavastatina es eficaz en la reducción de cLDL en el tratamiento a corto y largo plazo en pacientes con hipercolesterolemia primaria (incluyendo hipercolesterolemia familiar) y dislipidemia combinada (mixta), siendo una alternativa interesante al tratamiento con otras estatinas. Las reducciones de cLDL medias se sitúan entre el 31-45%<sup>173</sup>, que en pacientes con hipercolesterolemia familiar pueden llegar hasta el 48%<sup>174</sup>.

Tras el control del cLDL se propugna la mejora del resto del Perfil Lipídico con el objeto de reducir el riesgo residual que subyace tras la dislipemia aterogénica y a otras alteraciones del perfil lipídico<sup>67, 175</sup>. Pitavastatina modifica de forma muy favorable el perfil lipídico: desciende el cLDL un 42,89%, CT 29,89%, TG 17,45%, colesterol no-HDL 39,60%, Apo B 36,25% y el cLDL oxidado 30,08%. Aumentando el cHDL en un 14,32% y la Apo AI un 2,4%<sup>176</sup>. En otro estudio reciente, el incremento de la Apo AI se sitúa en el 18,5%<sup>159</sup>. Esta mejoría del perfil lipídico global con pitavastatina se mantiene a largo plazo.

Este incremento del cHDL se produce de forma sostenida en el tiempo llegando al 13,6% a las 52 semanas<sup>177</sup>, siendo aún mayores en el estudio LIVES, en el que las concentraciones de cHDL aumentaron en un 14,0% y 24,9% respectivamente después de 12 y 104 semanas de tratamiento en pacientes con niveles muy bajos de cHDL (<1,0 mmol/l; <39 mg/dl)<sup>178</sup>. Este fuerte incremento del cHDL, es atribuible a un mecanismo propio a través de tres vías de interacción<sup>165</sup>:

1. Induciendo la expresión de Apo-A1 en mayor medida que atorvastatina y simvastatina;

2. Aumentando la expresión del transportador de cassette de unión a ATP (ABCA1) protegiendo a la Apo- A1 de su catabolismo.
3. Suprimiendo la actividad de Rho y Rho-cinasa, lo que aumenta los niveles de Apo A1 a través de una vía adicional.

Esta elevación del cHDL por un mecanismo conocido y de forma mantenida en el tiempo, es un rasgo diferencial de pitavastatina sobre el resto de estatinas que se produce en una amplia variedad de pacientes (ancianos, polimedicados, diabéticos y pacientes con alto riesgo cardiovascular)<sup>176, 179</sup>.

### **1. 6. 3. 2. Eficacia en ancianos y polimedicados**

En los pacientes ancianos ( $\geq 65$  años), las enfermedades concomitantes, la polimedicación y el aumento de efectos secundarios relacionados con el tratamiento con estatinas conducen a su infrautilización y a la falta de adherencia al tratamiento.

Los datos de PROSPER, los subanálisis de los principales estudios de referencia, así como varios ensayos clínicos pequeños, respaldan los beneficios del tratamiento con estatinas en los ancianos y en pacientes con diabetes. A pesar de esto, las estatinas se utilizan muy poco en estos grupos de riesgo. Estos dos grupos, así como los pacientes más jóvenes sin diabetes que requieran tratamiento con varios fármacos, corren un mayor riesgo de sufrir interacciones farmacológicas.

En un ECA con 942 pacientes  $\geq 65$  años (434 tratados con pitavastatina 1 mg, 2 mg, 4 mg y 301 tratados con pravastatina 10 mg, 20 mg o 40 mg) con hipercolesterolemia primaria y dislipidemia mixta, los valores de cLDL disminuyeron en un 31%, 39% y 44,3%, respectivamente, y alrededor del 90% de los pacientes lograron el objetivo del tratamiento de la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS). Más del 80% de los pacientes tomaban medicación concomitante, pero la incidencia de reacciones adversas fue similar en todos los grupos de tratamiento<sup>180</sup>.

### **1. 6. 3. 3. Efectos en pacientes diabéticos**

Un metanálisis publicado recientemente puso de manifiesto que el tratamiento con estatinas se asocia con un incremento del 9% en el riesgo de diabetes y que el riesgo de desarrollar diabetes con estatinas fue más alto en los estudios con pacientes de más edad<sup>181</sup>. Tanto atorvastatina como rosuvastatina incrementan ligeramente la incidencia de diabetes en comparación con el grupo que no recibe estatinas.

En un reciente estudio realizado con rosuvastatina se describe un incremento significativo de un 0,1% de la HbA1c en los pacientes tratados con rosuvastatina en comparación al grupo tratado con placebo. Los pacientes pre-diabéticos (glucemia en ayunas: 5,6-6,9 mmol/l) tratados con rosuvastatina están expuestos a un ligero incremento de riesgo de desarrollar diabetes mellitus<sup>182</sup>, si bien los beneficios del tratamiento con rosuvastatina superan claramente a los riesgos.

Pitavastatina tiene una influencia positiva en el metabolismo de la glucosa, en comparación con atorvastatina, el efecto reductor de la concentración de cLDL de los dos medicamentos fue comparable, pero se observó que pitavastatina no inducía alteraciones sobre el metabolismo de la glucosa mientras que atorvastatina indujo un incremento sobre HbA1c<sup>183</sup>. Datos de diversos ensayos clínicos realizados con pitavastatina indican que en general no afecta a los parámetros glucídicos e incluso sugieren que puede disminuir los niveles de HbA1c<sup>164, 184</sup>. En el subanálisis sobre un subgrupo de población diabética del estudio LIVES, se observó un efecto de cierto descenso del porcentaje de HbA1c en los pacientes diabéticos tratados con pitavastatina<sup>185</sup>.

### **1. 6. 3. 4. Efectos en pacientes con Insuficiencia Renal**

Aunque el papel renoprotector de las estatinas no está bien definido, los enfermos renales crónicos en pre-diálisis deberían recibir tratamiento con estatinas con objetivos de prevención secundaria por haber demostrado reducir la morbimortalidad. Los pacientes en diálisis, generalmente no se benefician de esta terapia, excepto si presentan enfermedad arterioesclerótica.

Cuando la enfermedad renal se asocia a factores de riesgo mayores el riesgo cardiovascular se multiplica y el tratamiento con estatinas es más efectivo. La asociación de enfermedad renal y diabetes, multiplica por veinte la patología cardiovascular.

Un estudio con atorvastatina demostró que al utilizar dosis altas de estatinas, se reduce de manera muy notable los niveles de cLDL en sujetos con enfermedad renal, indicando que el paciente diabético con nefropatía también se beneficia de una reducción agresiva del colesterol con tratamiento intensivo de estatinas<sup>186</sup>.

Los resultados de estos estudios PLANET I y II, sugieren la ausencia de protección renal de rosuvastatina en el paciente diabético y no diabético<sup>187</sup>, poniendo de manifiesto que el posible efecto protector de las estatinas sobre la función renal no es debido a un efecto de clase, como se creía, detectándose diferencias clínicamente significativas entre las distintas estatinas.

En un subanálisis de los pacientes con insuficiencia renal ( $FG < 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>) procedentes del estudio LIVES se pudo observar como pitavastatina no modifica la función renal de estos pacientes e incluso hay un incremento de 5,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup> del FG a las 104 semanas de tratamiento<sup>185</sup>.

En un estudio reciente, se examinó si la coadministración de ezetimiba con pitavastatina podría aumentar las propiedades de pitavastatina como renoprotector en pacientes con ERC no diabéticos con dislipemia. El tratamiento con ezetimiba más pitavastatina produjo una reducción significativa de la proteinuria incremental asociada a la terapia con pitavastatina sola<sup>188</sup>. Estos datos están en consonancia con los resultados del Estudio SHARP, donde la combinación simvastatina y ezetimiba también reduce la proteinuria en los pacientes con insuficiencia renal<sup>189</sup>.

Por lo tanto, podemos considerar atorvastatina y pitavastatina junto con fluvastatina, como las estatinas con mejor perfil de protección renal. Cuando la Tasa de Filtrado Glomerular es inferior a 15 ml/min/1,73m<sup>2</sup> se deben ajustar las dosis de atorvastatina a 10-40mg/día, pitavastatina 1-2 mg/día o fluvastatina 40 mg/día. Añadir ezetimibe si no se alcanza el objetivo cLDL.

### **1. 6. 3. 5. Efectos en pacientes con cardiopatía isquémica y reducción/estabilización de la placa ateromatosa**

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el tratamiento con estatinas a dosis superiores a las consideradas estándares y el descenso intensivo del colesterol proporcionan un beneficio significativo sobre el tratamiento estándar en la prevención de eventos CV.

La aterosclerosis suele estar en estadio avanzado cuando surge la clínica. Los parámetros vasculares del tipo evaluación de la regresión o no progresión del volumen de la placa de ateroma, se utilizan para evaluar el impacto del tratamiento hipolipemiante. Según las evidencias, la estabilización de la placa de ateroma, precede a la reducción de los eventos cardiovasculares. El descenso del colesterol se asocia también a una mayor reducción del volumen de la placa. Es decir, no sólo este descenso lipídico se correlaciona con los principales marcadores, sino también con marcadores subrogados como puede ser el volumen de la placa.

En este sentido, se han publicado dos estudios realizados con pitavastatina, el estudio ACS-JAPAN comparando pitavastatina con atorvastatina en relación al síndrome coronario agudo y la regresión de la placa, mostró que pitavastatina 4 mg induce regresión de la placa de ateroma en pacientes con síndrome coronario agudo y los resultados no fueron inferiores a atorvastatina 20 mg en regresión de las lesiones (-16,9 vs. -18,1, pitavastatina vs atorvastatina, ambas con una  $p < 0,001$  respecto al valor basal)<sup>160</sup>. Y en segundo lugar, otro estudio, el TOGETHAR, mediante técnicas de ultrasonidos intravasculares (IVUS), mostró una significativa reducción de la inestabilidad de la placa<sup>190</sup>.

Pitavastatina reduce el volumen de la placa de ateroma tan eficientemente como otras estatinas potentes (atorvastatina y rosuvastatina). Por este motivo puede mantener el efecto de clase de las estatinas potentes en la reducción de la morbi-mortalidad.

### **1. 6. 3. 6. Efectos pleiotrópicos**

Pitavastatina, además de su capacidad para mejorar de forma muy favorable el perfil lipídico, presenta una serie de efectos pleiotrópicos que le confieren un mayor valor. Al igual que las estatinas más potentes tiene unos importantes efectos antioxidantes y antiinflamatorios, también efectos inmunomoduladores, mejora la función endotelial, disminuye la proliferación celular y tiene efectos antitrombóticos muy importantes. Los efectos pleiotrópicos de las estatinas son aditivos a los del descenso del colesterol. De hecho, está claro que el descenso del colesterol cLDL es clave en los efectos beneficiosos de las estatinas, pero los efectos pleiotrópicos de algunas de ellas tienen un efecto mayor actuando sobre la placa, la función endotelial, la inflamación y la trombosis. Estos efectos aditivos y muchas veces sinérgicos son capaces de converger para la disminución del riesgo cardiovascular.

Pitavastatina adicionalmente a los efectos pleiotrópicos descritos presenta efectos pleiotrópicos propios<sup>168</sup>: disminución de los niveles de resistina, adiponectina que interviene en la resistencia a la insulina y el desarrollo de la aterosclerosis<sup>191,192</sup>, mejora en el Filtrado Glomerular (GFR)<sup>185</sup>, disminución de los niveles de albuminuria en pacientes con hiperlipemia<sup>193</sup>, mejoría en la función diastólica<sup>193</sup>, regresión en la placa de ateroma<sup>176</sup> y, disminución de los niveles de HbA1c en los pacientes diabéticos<sup>192</sup> como se ha señalado anteriormente.

### **1. 6. 4. Seguridad y Tolerabilidad**

Estudios de vigilancia post-comercialización en Japón muestran que el número de reacciones adversas notificadas durante los tres primeros meses de tratamiento con pitavastatina (6,1%, N = 19921)<sup>194</sup> fue menor a lo reportado por los estudios que utilizaron rosuvastatina (11,1%, N = 8795)<sup>195</sup> y atorvastatina (12%, N = 4805)<sup>181</sup>.

Más recientemente, se dispone datos del estudio LIVES a 104 semanas de seguimiento con pitavastatina y se evidenció un bajo índice de reacciones adversas medicamentosas computadas en el estudio post-autorización (10,4%), inferior al de otras estatinas, de las cuales, 2,4% fueron incrementos

de la creatinfosfocinasa, 1,79% fueron elevaciones de la ALT, un 1,8% fueron mialgias y 1% fueron elevaciones de la AST y la gamma-GT. El perfil global de seguridad de pitavastatina está en línea con el resto del grupo terapéutico<sup>179</sup>.

El descenso del cLDL y el control del resto del Perfil Lipídico promueven claros beneficios que conllevan la disminución de los eventos cardiovasculares.

Las estatinas han mostrado, en estudios aleatorizados con 5 años de seguimiento, claros beneficios en la reducción del riesgo cardiovascular aunque es preciso insistir en la necesidad de alcanzar los objetivos marcados en función del riesgo del paciente para lo que es preciso incrementar la eficacia de la estatina, bien incrementando la dosis o cambiando a estatinas más eficaces, insistir en la correcta cumplimentación del tratamiento por parte del paciente y fomentar la combinación de fármacos hipolipemiantes cuando sea preciso.

La elección y adecuación de la estatina a las necesidades y características del paciente conducirá a una mejor cumplimentación del tratamiento por parte del mismo además de beneficiarse de los efectos pleiotrópicos propios de las estatinas y de los específicos de algunas de ellas.

En base a lo expuesto, lo ideal es utilizar, siempre que sea posible una estatina segura, que no interaccione con otros fármacos, potente para reducir los niveles de cLDL, que tenga acción sobre el riesgo residual, aumentando el cHDL y disminuyendo los niveles de TG para realizar un control global del perfil lipídico y, que además tenga una actividad cardioprotectora por sus efectos pleiotrópicos, independiente de su acción sobre el perfil lipídico, que le proporcione un valor añadido a su efecto estrictamente hipolipemiante.

Pitavastatina reúne todos estos valores, constituyendo una alternativa segura y eficaz en relación con las actuales alternativas terapéuticas, ya que presenta menores interacciones farmacológicas, con especial interés en pacientes de poblaciones especiales, como ancianos, polimedicados, pacientes de alto riesgo, diabéticos, hipertensos, pacientes renales, pacientes en tratamiento con inhibidores de la proteasa o anticoagulantes. Las dosis recomendadas de pitavastatina son de 1, 2 y 4 mg (en una toma diaria independiente de la



ingesta o no de alimentos), con estas dosis se observa una reducción en colesterol total del 23%, 26% y 31% respectivamente, de la LDL-c del 32%, 36% y 43% respectivamente y de los triglicéridos del 15%, 19% y 18%, respectivamente (reducción no dosis-dependiente en éste último parámetro). Las niveles de HDL-c se incrementaron entre 5-8 mg/dl respecto a los valores basales<sup>162</sup>.

## **1. 7. Grado de satisfacción del paciente con el tratamiento**

El tratamiento de enfermedades crónicas y asintomáticas como la dislipemia requiere una importante concienciación del paciente para mantener en el tiempo un adecuado cumplimiento terapéutico. Una mala adherencia al tratamiento es una de las consecuencias de que no se consiga controlar adecuadamente en la mayoría de los pacientes con dislipemia, este importante factor de riesgo para enfermedad CV. Una de las estrategias para mejorar con el cumplimiento es conocer el grado de satisfacción del paciente con la medicación que se le ha prescrito.

La satisfacción del paciente con el medicamento que se le prescribe condiciona su conducta respecto al tratamiento, como utilizar la pauta correctamente y adherirse adecuadamente al mismo<sup>196</sup>.

En las últimas décadas el patrón paternalista de relación médico-paciente por el que éste último cumplía las indicaciones médicas a ciegas, está dejando de ser predominante en nuestra sociedad. En la actualidad los pacientes exigen o desean conocer los diferentes aspectos de su enfermedad, así como la opinión de sus médicos, para poder participar en la toma de decisiones sobre su proceso. Es decir se impone un modelo de decisiones compartidas, en el que cobra especial relevancia la visión del paciente, su opinión, lo que siente y experimenta con la actuación sanitaria. La medicina basada en la evidencia deberá entonces considerar no sólo la mejor evidencia disponible, sino además el punto de vista del paciente (crucial para el clínico<sup>197</sup>). Este papel activo - destacado por Ibern<sup>198</sup>- como consumidor de servicios sanitarios obliga a medir uno de los factores que el paciente tendrá muy en cuenta a la hora de decidir cómo tratar su enfermedad, su satisfacción con el tratamiento o cuidados sanitarios propuestos<sup>199</sup>. Por satisfacción con el tratamiento se entiende la

evaluación de los resultados en salud percibidos y comunicados por el paciente, sin la interferencia de la interpretación de sus respuestas por el médico u otra persona, acerca del proceso de administración del tratamiento (fármacos, dispositivos, procedimientos, terapias y/o actuaciones de modificación de la conducta) y sus resultados relacionados (capacidad de relacionarse, nivel de autonomía, cumplimiento terapéutico y efectividad)<sup>200, 201</sup>.

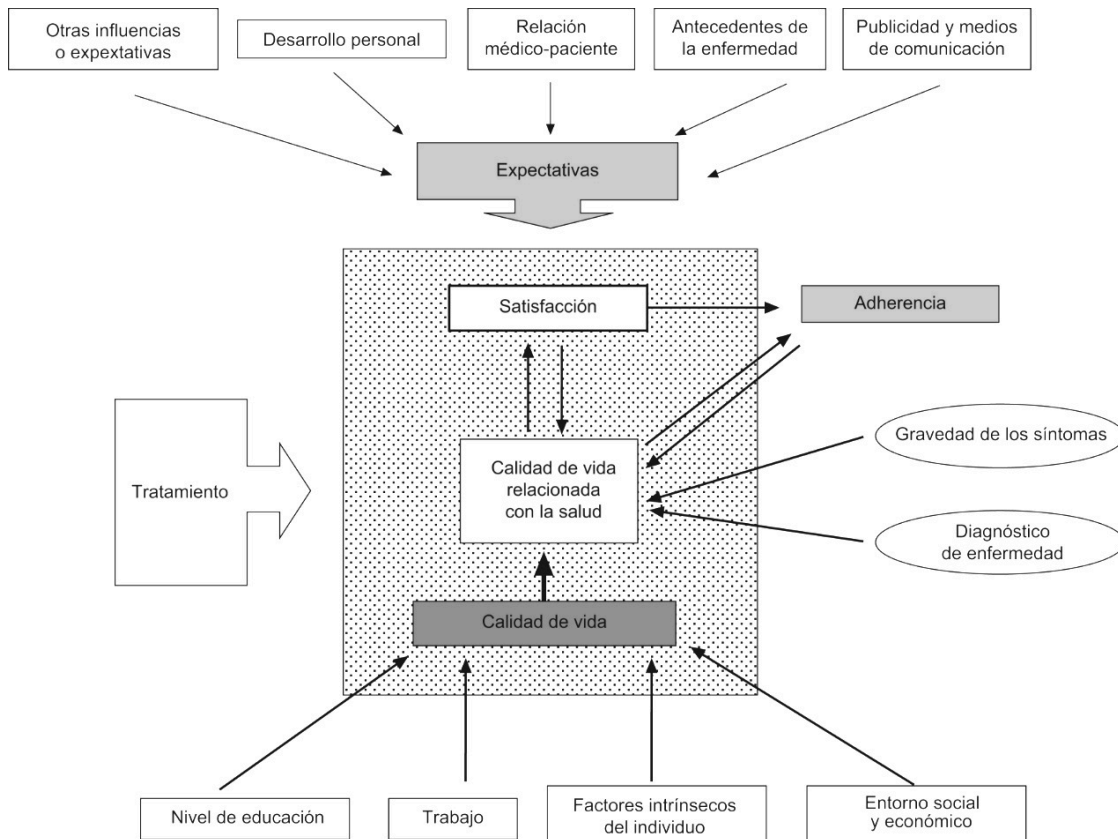
### **1. 7. 1. ¿Por qué debemos medir la satisfacción con el tratamiento?**

La satisfacción del paciente con el tratamiento es un aspecto clínico-terapéutico que tiene una buena correlación con los aspectos del tratamiento que más preocupan al paciente, con la elección por parte del paciente y/o profesional sanitario de un determinado tratamiento cuando existen varios para una misma enfermedad<sup>202, 203</sup>, con el cumplimiento terapéutico por parte del paciente -lo que es especialmente importante para conseguir la adherencia de éste al tratamiento a largo plazo<sup>204</sup>, y además permite a la industria farmacéutica mejorar los productos existentes. Un paciente satisfecho toma la medicación correctamente durante el tiempo prescrito, lo que hace que se consiga el resultado terapéutico deseado más fácilmente<sup>205</sup>. Y lo contrario, un paciente poco satisfecho o insatisfecho con el tratamiento es probable que no cumpla con el régimen pautado<sup>206</sup> (hecho especialmente relevante en enfermedades asintomáticas y crónicas, con el posible consiguiente aumento de morbilidad<sup>207</sup>). Por tanto, es razonable asumir que la prescripción y el uso de los medicamentos con mayor éxito, desde el punto de vista de la satisfacción y preferencia de los pacientes, acabe redundando en un mayor cumplimiento del tratamiento, mejorando así su efectividad y sus beneficios y, con ello, la calidad de vida relacionada con la salud.

Según lo expuesto, puede manifestarse que la satisfacción del paciente con el tratamiento mantiene una estrecha relación con otras variables tanto o más relevantes para la buena marcha del proceso por el que el paciente debe tomar la decisión de tratarse como: el cumplimiento o la adherencia al tratamiento, y la calidad de vida relacionada con la salud -con las que mantiene una relación de bidireccionalidad-; la expectativas previas depositadas en el éxito de la

terapia; los factores propios de la enfermedad o el tratamiento, y los intrínsecos al individuo o a su entorno social (Figura 13).

**Figura 13. Relación entre la satisfacción con el tratamiento y otras variables centradas en el paciente.**



Tomada de Villar López J.

Centrándonos en aspectos meramente relacionados con el medicamento, resulta especialmente recomendable medir la satisfacción con el tratamiento cuando en términos de eficacia una terapia ofrece ventajas y desventajas respecto a otra, cuando la eficacia de los tratamientos es similar pero tienen un modo diferente de administración u otros factores que pueden afectar a la conveniencia, cuando tienen un diferente perfil de tolerabilidad, o en los casos de terapias crónicas -ya que el paciente debe recibir el tratamiento durante un período largo y puede ofrecer una ventaja respecto a otros.

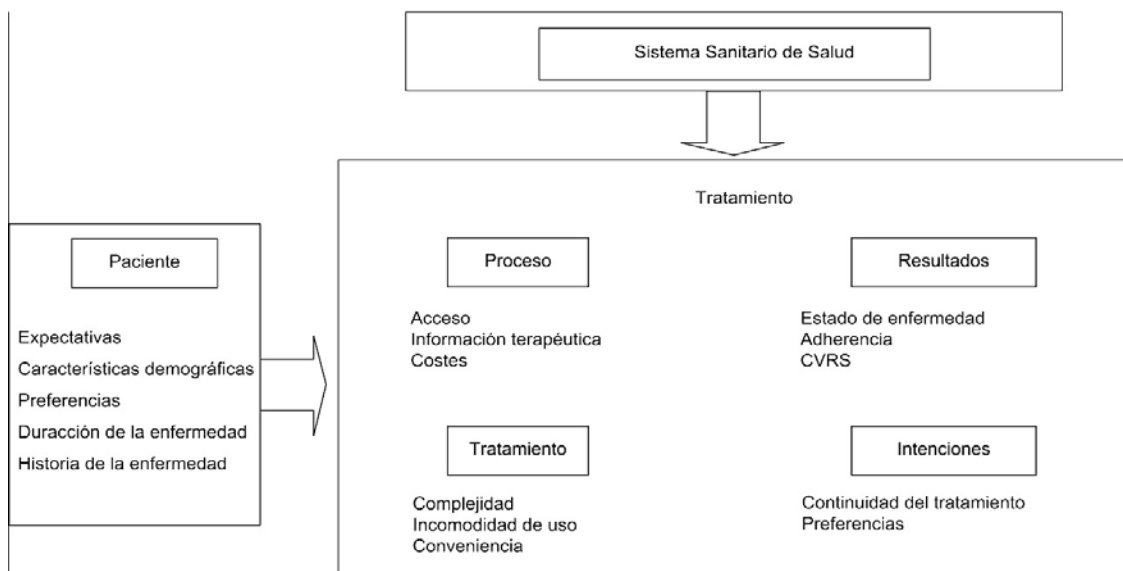
### 1. 7. 2. Variabilidad en la satisfacción

La satisfacción del usuario está condicionada porque ésta se relaciona significativa y funcionalmente con las características demográficas del paciente

(edad, nivel de educación y salario influyen notablemente) y sus preferencias personales, con las expectativas del paciente antes de recibir el tratamiento (pacientes con expectativas muy altas suelen sentirse menos satisfechos con el tratamiento recibido), con la relación médico-paciente, con el estado y la historia de la enfermedad, con conductas de salud específicas (desde el cumplimiento de las prescripciones hasta el seguimiento de los resultados, o incluso, conductas preventivas de la enfermedad) y con la recalibración y reconceptualización (cambios en la autoevaluación de un resultado debido a variaciones en los estándares de medida internos del encuestado, y por consiguiente redefinición de la variable de resultado).

En cualquier caso el factor más determinante es el propio tratamiento y los factores relacionados (información, acceso a la terapia, coste, impacto en los síntomas y adherencia, complejidad e incomodidad, conveniencia del tratamiento).

**Figura 14. Marco conceptual para la satisfacción con el tratamiento.**



CVRS: calidad de vida relacionada con lam salud. Adaptada de Weaver et al. Tomada de Villar López. J.

Las dimensiones más habitualmente incluidas en los instrumentos de medida de la satisfacción son: satisfacción general (47%), resultados terapéuticos (47%), información sobre la enfermedad (37%), malestar relacionado con el

tratamiento (31%), diseño del producto (31%) y conveniencia (que se adecuen a la comodidad, los propósitos y las necesidades del paciente, 31%), según se muestra en la figura 14.

### **1. 7. 3. El cuestionario TSQM como instrumento de medida de la satisfacción**

Para valorar la satisfacción del paciente con un determinado tratamiento que se le ha prescrito, se han utilizado muchas escalas de medida de la satisfacción, aunque muy pocas han sido validadas y utilizadas en diferentes estudios. El *The Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* (TSQM) es un cuestionario que mide la satisfacción del paciente a un medicamento que se le ha prescrito mediante una escala de medida genérica que ha sido validada psicométricamente en una muestra de pacientes heterogénea<sup>208, 209</sup>.

En su versión original el TSQM consta de 55 ítems con respuesta alternativa y con distinto valor en función de la respuesta, desde un valor muy insatisfecho a un valor muy satisfecho. El TSQM abarca un marco conceptual de la satisfacción del paciente que incluye los dominios de efectividad, desaparición de los síntomas, efectos adversos, comodidad de la toma del fármaco, tolerabilidad, impacto en la vida cotidiana y satisfacción global<sup>210</sup>.

En una versión posterior de 14 ítems se exploran los dominios eficacia de la medicación, comodidad en tomar la medicación, efectos adversos y satisfacción global en la medicación. No obstante, incluir el dominio efectos adversos en la escala de satisfacción del paciente con un determinado fármaco tiene la capacidad potencial del alterar los aspectos de la vida cotidiana en los estudios de diseño naturalístico, pues suelen relatarse más efectos adversos de los que se describen espontáneamente y alterar la naturaleza de los eventos que se quieren observar, especialmente los que hacen referencia al cuidado del paciente, a la satisfacción y a la adherencia del tratamiento<sup>211</sup>.

Con la finalidad de soslayar estos inconvenientes con el TSQM de 14 ítems, se ha desarrollado el TQSM-9, en la que se han eliminado las cuestiones referentes a efectos adversos y se consideran sólo 3 dominios con 3 ítems cada uno de ellos: el dominio eficacia de la medicación, el dominio comodidad

en tomar la medicación y el dominio satisfacción global en la medicación (ver ANEXO I). El TSQM-9 ha sido validado recientemente para evaluar la satisfacción del paciente a la medicación en estudios observacionales de diseño naturalístico en el área cardiovascular<sup>212</sup> y se ha utilizado también en el idioma castellano<sup>213</sup>.

## **1. 8. Inercia clínica**

El termino inercia clínica (IC) se define como el fallo de los médicos en el diagnóstico, en la intensificación del tratamiento cuando está indicado, o en el seguimiento de los pacientes. Se trata de un problema común en el manejo de pacientes con enfermedades crónicas asintomáticas y sobre todo en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), principalmente hipertensión, dislipemia y tabaquismo. El grado de inercia conocido en estas patologías es muy elevado. Los motivos causantes de la magnitud de la IC son debidos tanto al propio paciente, ya que son enfermedades que “no duelen”, el profesional sanitario por diferentes causas como la falta de formación o el escaso tiempo de consulta, y al propio sistema sanitario<sup>214</sup>.

La Atención Primaria y sus profesionales son el primer escalón en el acceso sanitario de los ciudadanos adscritos al Sistema Nacional de Salud. Como tal, es su principal responsabilidad el realizar aquellas actuaciones necesarias a evitar complicaciones futuras a los usuarios, entendiendo como tales no sólo actuaciones médicas sino también educacionales (individuales y/o colectivas) y en el ámbito de la prevención.

La relación de proximidad con los usuarios y la accesibilidad del sistema en cuanto a seguimiento implican, además de una importante ventaja, una gran responsabilidad para el profesional, que ha de ocuparse y preocuparse de la consecución de los objetivos marcados por las guías como óptimos, pero también del mantenimiento de nuestros pacientes en esos rangos. Vemos en todas ellas cómo se hace referencia a las disminuciones de morbimortalidad en función del tiempo que los usuarios están cumpliendo los criterios de buen control.

Dado que la enfermedad vascular y sus consecuencias de morbi-mortalidad suponen el principal problema de salud de nuestra sociedad, uno de los objetivos fundamentales de los profesionales sanitarios adscritos a la Atención Primaria (AP) es evitar la aparición de la enfermedad sintomática y sus secuelas -prevención primaria- (PP) o un nuevo evento CV en el ya afectado -prevención secundaria- (PS) a través del adecuado control de los FRCV, de los cuales la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo modificables de la enfermedad cardiovascular. Importantes estudios epidemiológicos han mostrado una relación continua y gradual entre la hipercolesterolemia y la mortalidad por cardiopatía isquémica. Además, existe una fortísima evidencia de que la reducción de la hipercolesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular, tanto en PP<sup>215</sup> como en PS<sup>216</sup>.

Como referimos con anterioridad, la AP es el nivel del Sistema de Salud que dispone de los recursos y estrategias necesarios para poder enfrentarse de manera más adecuada a este grave problema que va a generar un importante gasto en cuanto a tratamiento de las complicaciones que puedan aparecer y las pérdidas de personas en edad productiva para la sociedad.

Sin embargo, a la vista de los resultados actuales, parece que la práctica clínica habitual desarrollada en las consultas, tanto de AP como de Atención Hospitalaria (AH), se muestra insuficiente para controlar los FRCV en general, y la dislipemia, en particular, tanto en España como en la práctica totalidad de los países desarrollados que han realizado estudios para evaluar el grado de control alcanzado <sup>217, 218, 219, 220</sup>.

### **1. 8. 1. Un repaso de los estudios en práctica clínica habitual**

El estudio HISPALIPID<sup>221</sup> -uno de los más importantes desarrollado en nuestro país- estudió a 33.000 pacientes atendidos en consultas ambulatorias en el conjunto de España en 2003, encontrando que el 73% de los pacientes dislipémicos estaban tratados con fármacos hipolipemiantes (el 88% de éstos sólo con estatinas), el 69% con dieta para dislipemia, y sólo el 7% no recibían ningún tratamiento. De tal forma que el tratamiento farmacológico de la

dislipemia en las consultas españolas es moderadamente alto (73%) pero el grado de control es bajo, pues sólo uno de cada 3 dislipémicos diagnosticados y tratados está controlado adecuadamente. Además, se aprecian variaciones geográficas en el control de la dislipemia entre comunidades geográficas en España, del mismo modo que ocurría en la prevalencia de la misma.

Consistentemente con el estudio HISPALIPID, en el LIPICAP<sup>26</sup>, otro amplio estudio transversal multicéntrico que analizó en las 17 CCAA españolas a 7.054 pacientes de 18 o más años de ambos sexos con dislipemia, realizado en consultas de AP en España, encontró que el 80% de los pacientes seguía tratamiento con hipolipemiantes, mientras que sólo el 32,3 % de los mismos presentaban buen control y, lo que resulta paradójico y lamentable es que, además, el grado de control disminuía conforme aumentaba el riesgo cardiovascular, llegando al 16,6% en aquellos de mayor riesgo: los que ya tienen una enfermedad cardiovascular, circunstancia también confirmada en otros estudios<sup>222, 223</sup>. Otro dato muy significativo de LIPICAP es que en el 91,2% de los pacientes, el médico mantuvo en la visita la misma dieta hipolipemiante y en el 66,6% el mismo tratamiento farmacológico, a pesar de evidenciarse que el paciente se encontraba fuera de objetivos.

El estudio IBERICAN es un estudio epidemiológico, multicéntrico, observacional llevado a cabo en atención primaria en España, en el que se constituye una cohorte abierta de sujetos con/sin FRCV que serán objeto de seguimiento anualmente, durante un periodo mínimo de 5 años, con la finalidad de analizar la prevalencia e incidencia de diabetes mellitus, HTA, dislipemia, tabaquismo u obesidad, así como la aparición de eventos CV nuevos o recurrentes, lesión orgánica subclínica o complicaciones CV en individuos que ya padecen enfermedad CV, en sujetos atendidos en el Sistema Nacional de Salud. Los resultados aportados a continuación corresponden al análisis transversal de las variables de inclusión de los primeros 3.042 pacientes incluidos a fecha de 2 de enero de 2016<sup>224</sup>. La edad media de los sujetos incluidos es de  $57,9 \pm 14,6$  años, y el 55,5% son mujeres. El 54,9% viven en un hábitat urbano, y el 57,3% tienen estudios primarios. El 50,3% tienen dislipidemia, el 47,4% hipertensión arterial, el 29,7% sedentarismo, el 28,2% obesidad abdominal y el 19% diabetes mellitus. El grado de control de



hipertensión arterial, dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2 fue del 58,5, del 25,8 y del 75,9%, respectivamente. El 28,2% cumplen criterios de síndrome metabólico. El 15,6% de los pacientes presentaban una enfermedad cardiovascular previa. El 7,8% tienen antecedentes de cardiopatía isquémica, el 8,4% de filtrado glomerular (CKD-EPI)  $< 60$  ml/min, el 9,6% de microalbuminuria, el 5,5% de fibrilación auricular, el 4,6% de ictus y el 2,9% de insuficiencia cardiaca. En los pacientes dislipidémicos, el 26,9% estaban en tratamiento con dieta y ejercicio, y el 68,1% recibían, además, estatinas.

Otras especialidades médicas en España, como internistas y cardiólogos, también han realizado estudios para conocer el grado de control de los FRCV en pacientes de alto riesgo CV que son los que suelen atender en sus consultas. De entre los más importantes destacamos los estudios CIFARC 1<sup>225</sup> y CIFARC 2<sup>226</sup>. En el primero, realizado en el 2002, incluyeron a 2.264 pacientes, 53,7% varones con una edad media de 66,1 (11,5) años. 74,6% HTA; 61,1% dislipidémicos; 59,8% diabéticos tipo 2; 31,1% fumadores; 38% obesos y el 36,7% en PS. Encontraban que cumplían el criterio de control de la dislipidemia el 50,3%. El criterio de inclusión que utilizaron para considerar no controlada la dislipidemia era un nivel de cLDL  $> 130$  mg/dl. La distribución del cLDL de la muestra era: media de 129,93 con una desviación estándar (DE) de 38,54 mg/dl, por lo que, prácticamente, la mitad de la muestra tiene un cLDL  $<$  de 130 mg/dl, nivel aceptado por las Guías como el objetivo para PP pero que es inaceptable para pacientes diabéticos (59,8% de la muestra) y en PS (36,7% de la muestra) cuyo objetivo debe ser cLDL  $< 100$  mg/dl. No se cita específicamente en el artículo cuantos pacientes alcanzan este grado de control.

En el estudio CIFARC 2 se analizó el impacto que tiene un abordaje global en consultas de Medicina Interna para controlar de forma integral todos los FRCV mayores. Se trata de un estudio multicéntrico de cohorte, prospectivo, sobre pacientes con alto RCV seguidos durante un año en consultas de Medicina Interna. (2003-2004). Se realizó sobre una fracción de los pacientes incluidos en el CIFARC 1 y se evaluó, al principio y al final del seguimiento, el grado de control de HTA, diabetes, cLDL, tabaquismo y obesidad, con los mismos criterios de inclusión del CIFARC 1 y el número de recursos sanitarios

consumidos para su control. Se estudiaron 456 pacientes (56,9% varones; edad: 65,1 años; DE: 10,6 años). El 54,4% eran diabéticos, el 58% presentaban lesión de órgano diana y el 46,2% enfermedad cardiovascular. Con respecto a la valoración de la dislipemia (cLDL > 130 mg/dl), al principio del estudio informaron que estaban controlados el 44,7% de los pacientes, con una distribución del cLDL de 135,8 mg/dl; DE: 40,5 y al final del estudio informaron que consiguieron el control de la dislipemia un 58,1 %, con una distribución del cLDL de 120,5 mg/dl (DE: 36,4). Tampoco aquí citaron específicamente cuantos pacientes mantenían un cLDL > 100 mg/dl, a pesar del importante porcentaje de individuos diabéticos y de PS que incluyeron. En cuanto al uso de fármacos hipolipemiantes, informaron que, en el global de la muestra, al principio del estudio, estaban recibéndolos el 53,8%; al final del estudio los utilizaban un 67,8%. Con respecto a las estatinas en diabéticos, las recibían al inicio el 58,1% y al final el 73,1%. La discusión de los resultados que realizamos con respecto al CIFARC 1 es aplicable también a este segundo estudio.

Los especialistas en Cardiología también han efectuado estudios para conocer el grado de control de los FRCV. En uno de los últimos trabajos, del que recogemos sus resultados, publicados en 2009<sup>227</sup>, las secciones de Hipertensión Arterial, Cardiopatía Isquémica y Cardiología Clínica y Extrahospitalaria de la Sociedad Española de Cardiología llevaron a cabo, en el primer trimestre de 2006, el registro TRECE (Tratamiento de la Enfermedad Coronaria en España), un estudio descriptivo, transversal y multicéntrico de pacientes atendidos en cardiología (50), medicina interna (50) y atención primaria (100) con el objetivo de describir el control de los FRCV y la prescripción del tratamiento médico óptimo (TMO) en 2.897 pacientes (media de edad de 67,4 años; el 71,5% varones) con cardiopatía isquémica, consecutivos. Se consideró TMO la prescripción conjunta de antiagregación, bloqueadores beta, estatinas y bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y se aceptaron como dislipemia controlada valores de cLDL < 100 mg/dl. Encontraron que realizaban un TMO el 25,9%, presentaban antecedentes de dislipemia el 67,1 %, el 42,5 % mantenía en objetivos el cLDL y recibía estatinas el 75% en la muestra.

Fuera de nuestras fronteras, también en 2009, se han publicado los resultados comparativos de los estudios EUROASPIRE I, II y III <sup>228</sup> realizados en 1996, 2000 y 2007 respectivamente, que investigaron en ocho países de Europa, en un corte transversal, el grado de control de los FRCV que alcanzaban más de 2.300 pacientes incluidos en cada estudio, diagnosticados de un evento coronario agudo y/o sometidos a revascularización coronaria, a los seis meses del alta hospitalaria. Con respecto a la dislipemia se pudo observar que la proporción con cLDL  $\geq$  2.5 mmol/L (96 mg/dl) descendió desde 96,4% en EUROASPIRE I a 78,1% en II y 47,5% en III ( $p < 0.0001$ ), poniéndose en relación con el progresivo mayor uso de estatinas (18,1%, 57,3% y 87% respectivamente). Sin embargo, el tabaquismo y la HTA se mantenían prácticamente sin cambios en los tres cortes y la obesidad y diabetes tenían peores resultados progresivamente del estudio I al III.

Se puede concluir que, aunque se ha avanzado mucho en el número de pacientes que tienen prescritos tratamientos con fármacos hipolipemiantes y que hay datos de mejora del control lipídico, en la actualidad y en población general, probablemente sólo uno de cada 4-5 pacientes de alto riesgo CV alcance los objetivos de control del cLDL ( $< 100$  mg/dl).

### **1. 8. 2. Análisis de las causas del mal control de los FRCV**

Como es de esperar, la falta de consecución de los objetivos de control no tiene una causa única. Son múltiples los motivos que se aducen y que se interrelacionan para mantener esta situación, que vemos de forma consistente en todos los estudios analizados tanto en nuestro país como en los de nuestro entorno. Cuando hacemos un análisis de este tipo de causas, desde un punto de vista didáctico y docente, realizamos una agrupación según un sistema estándar de causa-efecto (o diagrama de Ishikawa):

1. Aspectos relacionados con el profesional sanitario (INERCIA CLÍNICA)
  - a. Área de Conocimientos = “No sabemos qué hay que hacer o consideramos que lo estamos haciendo bien”.
  - b. Área de Habilidades = “No sabemos cómo hacerlo”.

c. Área de Aptitudes = “Falta de motivación, "Burnt out”

2. Aspectos relacionados con la infraestructura asistencial.

a. Falta de recursos

- Materiales (P. Ej.: Espacios para desarrollar consultas de enfermería en edificios mal adaptados, dotación en consultorios rurales, informática no desarrollada, etc.)
- Humanos.
- Falta de tiempo para realizar un trabajo de calidad.

b. Esquemas de organización asistencial obsoletos o ineficientes.

- Falta de definición clara, normativizada, de las competencias en Enfermería de AP.
- Dispersión geográfica en zonas rurales.
- Sobredimensionamiento/infradimensionamiento de usuarios adscritos a los profesionales.
- Burocracia injustificada.

3. Aspectos relacionados con los pacientes.

a. Incumplimiento terapéutico.

b. Falta de eficacia del tratamiento farmacológico.

Un diagrama causa-efecto puede tener más ramas, pero aquí consideramos estas tres como las esenciales para comprender el problema. Entre los factores más estudiados, y que se consideran de mayor peso, figuran la inercia clínica terapéutica mediante una conducta terapéutica conservadora ante pacientes realmente mal controlados<sup>229</sup>, la sobreestimación del control real de los pacientes por parte de los médicos<sup>230</sup>, la falta de implementación por los profesionales de las recomendaciones emanadas de las diversas Guías de

Práctica Clínica, a pesar de reconocer su conocimiento<sup>231</sup>, el incumplimiento terapéutico por parte de los pacientes y la consideración, en este momento sin fundamento, de no disponer de fármacos eficaces para llegar al control de las cifras de lípidos.

Otro aspecto menos estudiado pero que, por sentido común, va a condicionar muy importantemente la calidad asistencial y por tanto la consecución de objetivos, es el modelo de organización de la asistencia en AP que se basa en las consultas de demanda espontánea, aquellas que solicita el paciente directamente, en exclusividad o incluso de manera predominante, es decir, cuando la práctica totalidad del tiempo de atención directa a los pacientes se reparte y organiza en función de esta modalidad. En cupos sobredimensionados, por encima de 1.500 TIS/cupo, especialmente si la población está envejecida, es muy común que se generen demandas diarias por encima de 40-50 individuos, lo que va a condicionar no disponer de tiempo para realizar adecuadamente los contenidos asistenciales imprescindibles para evaluar y tratar a los pacientes con FRCV.

La ingente burocracia que se soporta en AP y la asistencia a problemas de salud recurrentes y banales consumirá gran parte del tiempo de la consulta diaria, distorsionando la atención que precisaría el paciente de alto riesgo CV. En este sentido, la progresiva y gradual implantación de los sistemas de receta electrónica, así como las gestiones de procesos de Incapacidad Laboral Transitoria con tiempos prefijados, están contribuyendo a aligerar la carga burocrática del personal médico, que podría liberar más espacios en su agenda para manejar al paciente de forma programada e integral.

No hemos desarrollado "todavía" la habilidad de realizar una asistencia de calidad, con la gran cantidad de elementos asistenciales que se deben implementar para garantizar el abordaje correcto de los FRCV, si disponemos de muy pocos minutos, cuando además, la consulta se desarrolla con retrasos, a veces importantes y los pacientes se encuentran incomodados en las sala de espera por tener que soportar estos retrasos no previstos por ellos.

Es evidente, por tanto, que resultará prácticamente imposible prestar una atención adecuada y, por tanto, alcanzar los objetivos de control, si no se consigue dedicar al paciente el tiempo imprescindible, sin agobios. Un consenso entre los profesionales sanitarios de Atención Primaria fijaría un tiempo de consulta que nunca podrá ser inferior a 15 minutos por visita, especialmente en las primeras consultas de evaluación hasta que se llegue al control óptimo, y unos tiempos no inferiores a los 10 minutos para aquellas consultas de seguimiento y refuerzo de los hábitos ya adquiridos. Esta situación de escaso control de los FRCV y sus condicionantes pone de manifiesto el importante esfuerzo que debemos realizar para modificar favorablemente la práctica clínica habitual.

### **1. 8. 3. Nuestro esfuerzo en la esfera organizativa**

Parece necesario y urgente plantear alguna solución para resolver, aun en parte, este grave problema. Algunas evidentemente no estarán en nuestras manos, otras sí. Es evidente que para poder resolver un problema complejo, deberá ser abordado de manera multifactorial, desde todas las posibles vertientes que lo originan y mantienen.

Por todo lo visto hasta ahora, con las evidencias científicas expuestas en los distintos estudios sobre práctica clínica habitual y aun cuando no sea definitivo ni completo, ya tenemos una aproximación diagnóstica a la situación y sus condicionantes. Por ello, las autoridades sanitarias<sup>232</sup> y, de manera específica, las diversas Sociedades Científicas que tienen responsabilidad en el manejo del RCV plantean algunas soluciones y recomiendan a través de las Guías de Práctica Clínica disponibles<sup>54, 233, 56, 234</sup>, introducir en el quehacer habitual actividades y procedimientos protocolizados basados en la evidencia científica aportada por los ensayos clínicos aleatorios (ECA) en los que se ha conseguido demostrar la eficacia de las diversas medidas terapéuticas en la disminución de la morbimortalidad, y que tienen un gran interés como instrumento para mejorar la práctica asistencial en circunstancias clínicas específicas.

Las Guías vendrían a resolver, además, el problema detectado en el Área de Conocimientos: nos aportan las evidencias más recientes y nos sistematizan los conocimientos imprescindibles para abordar conceptualmente el problema con las máximas garantías de efectividad.

De entre todas las Guías disponibles, destacamos por su rigor metodológico y claridad en la exposición a la Guía Europea de Práctica Clínica sobre Prevención de la Enfermedad CV 2007 elaborada por 4º Grupo de Trabajo sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular que agrupa a las Sociedades Europeas más importantes en el campo del RCV. La Sociedad Española de Cardiología ha publicado una versión resumida de la misma traducidas al castellano. Debemos destacar que, en los últimos diez años, han aparecido actualizaciones de múltiples guías de distintas sociedades. Algunas han resultado más rupturistas y otras más continuistas. Pero, a nuestro entender, ninguna supera a ésta en cuanto al tema que nos ocupa, y no es otro que la adaptación del quehacer diario del profesional de Atención Primaria y Hospitalaria para vencer la inercia clínica como factor más o menos determinante de la falta de consecución de objetivos de nuestros pacientes con FRCV.

Entre las recomendaciones que se establecen en esta Guía para facilitar la práctica de la prevención CV y mejorar el grado de control de los FRCV, alcanzando así el objetivo fundamental de su publicación, algunas que se consideran fundamentales son:

1. Guías de buena práctica clínica simples, claras y creíbles.
2. Tiempo suficiente para trabajar con calidad.
3. Políticas gubernamentales que ayuden positivamente (estrategias de prevención definidas con recursos e incentivos que incluyan remuneración por alcanzar objetivos de prevención y de utilización de fármacos).
4. Políticas educacionales que faciliten a los pacientes la adherencia a las indicaciones.

Respecto al apartado de Políticas Gubernamentales, el CEIPC realiza un estudio entre 2010 y 2011<sup>235</sup>, mediante un cuestionario diseñado ad hoc, se recogió información de cada Comunidad Autónoma (CCAA) sobre prevalencia y control de los principales factores de RCV, y valoración del RCV y objetivos de control entre los indicadores de calidad y los sistemas de incentivación de Atención Primaria. El cuestionario, constaba de 44 preguntas agrupadas en 3 apartados: el desarrollo de programas de prevención cardiovascular y actuaciones específicas para difundir sus recomendaciones y facilitar su aplicación; el segundo sobre el RCV y la presencia de objetivos e indicadores de valoración y control del mismo entre los indicadores de calidad asistencial y los sistemas de incentivación de Atención Primaria; y el tercero sobre los principales factores de RCV (hipertensión, dislipidemia, diabetes, tabaquismo, obesidad e inactividad física) y la existencia de estimadores de prevalencia y control de los mismos. El cuestionario fue enviado por el CEIPC a los Directores de Asistencia Sanitaria y/o Atención Primaria de las Consejerías de Salud de las CCAA en enero de 2010. Quince de las 17 CCAA respondieron al cuestionario. Como resultados destacados cabe reseñar: El RCV se calcula con SCORE en 9 CCAA, REGICOR en 3 y Framingham en 3, con coberturas del 3,4 al 77,6%. El control de los factores de RCV fue en general bajo y variable: hipertensión (22,7-61,3%), dislipidemia (11-45,1%), diabetes (18,5-84%) y tabaquismo (20-50,5%). Muchas CCAA no incluyeron el RCV entre los indicadores de calidad asistencial o los sistemas de incentivación, escaseando las iniciativas sobre estilos de vida. Se pudo concluir que existe variabilidad en las políticas de prevención cardiovascular entre las CCAA y que convendría extender la implantación de una guía consensuada de prevención cardiovascular, la valoración del RCV en la historia clínica electrónica, haciendo especial énfasis en los estilos de vida, y la incorporación de la valoración y control del RCV entre los indicadores de calidad asistencial y los sistemas de incentivación profesional.

Como respuesta a la primera recomendación, en nuestro país, se ha publicado la adaptación española de la Guía Europea 2007 elaborada por el Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC)<sup>57</sup> integrado por un grupo de expertos que representan a la práctica totalidad de



las sociedades científicas españolas con responsabilidad en el manejo de los pacientes con ECV y al Ministerio de Sanidad. Es importante señalar que las recomendaciones de este Comité son asumidas por la totalidad de sus miembros. Aportan el cuerpo de doctrina más claro de que disponemos, en forma clara y concisa para realizar el abordaje del RCV.

De las recomendaciones más importantes que recoge y enfatiza esta adaptación para facilitar la implementación efectiva y la consecución de los objetivos de control de los FRCV, destacamos dos que nos parecen muy importantes:

1. La llamada a una mayor implicación y protagonismo por parte de los profesionales de la AP, sobre todo y muy especialmente a la enfermería.
2. Que se destine TIEMPO (recurso valioso y escaso) específicamente a esta tarea en el desarrollo de la actividad asistencial de los profesionales sanitarios.
3. Que se dediquen recursos y medios.

Estas recomendaciones inciden directamente en el problema detectado en el Área de Habilidades:

1. Enfermería de AP debe incorporarse de manera decidida a las labores asistenciales en el RCV asumiendo un papel protagonista en el manejo de los factores de riesgo conductuales (Tabaquismo, Obesidad, Sedentarismo), en la detección de efectos secundarios de los fármacos y en la educación del paciente para que realice una adecuada cumplimentación del conjunto de las medidas terapéuticas, facilitando la adherencia al tratamiento
2. Los médicos de AP no sabemos o no podemos implementar el amplio conjunto de tareas y actividades en el contexto actual de la organización de la consulta según práctica habitual.

Si bien las Guías señaladas analizan y desarrollan con detalle los conocimientos y las actividades necesarias para alcanzar los objetivos de control de los FRCV, tanto en el aspecto del diagnóstico como en el manejo terapéutico, enfatizando en la necesidad de implementarlo efectivamente en la

práctica clínica habitual, ninguna de ellas establece indicaciones más concretas sobre cómo poder llevar a cabo dichas recomendaciones.

Esta información fue publicada en uno de los Documentos Clínicos SEMERGEN-DOC sobre Dislipemias <sup>236</sup>.

## 1. 9. Adherencia terapéutica

Se entiende por cumplimiento o adherencia terapéutica como el grado en que la conducta del paciente, en términos de tomar medicamentos, seguir las dietas o realizar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción clínica<sup>237</sup>.

El significado literal de adherencia es “pegarse a algo”, en medicina utilizamos adherencia para definir el grado en que el comportamiento de una persona le permite tomar una medicación, seguir una dieta o llevar a cabo cambios en el estilo de vida. Según la OMS el término adherencia se define como *“el grado en el que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación de hábitos de vida, se corresponde con las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario”*<sup>238</sup>. La OMS, en este informe, también nos plantea la magnitud del problema en términos generales ya que estima en un 50% la adherencia al tratamiento en las enfermedades crónicas en los países desarrollados.

A continuación vamos a definir una serie de términos similares al de adherencia, pero que presentan leves pero importantes diferencias a la hora de abordar el tema.

La Sociedad Internacional de Farmacoeconomía e Investigación de Resultados Sanitarios (ISPOR) ha definido cumplimiento terapéutico (sinónimo de adherencia) como el grado en que un paciente actúa de acuerdo con la dosis, la posología y el plazo prescritos. Sin embargo, los resultados clínicos de un tratamiento no sólo se ven afectados por cómo se tome la medicación, si no también por cuánto tiempo no la tomen. Por esta razón, se utiliza el término persistencia para definir el tiempo durante el cual el paciente continúa con el tratamiento, es decir, la cantidad de tiempo que transcurre desde el inicio hasta la interrupción<sup>239</sup>. También se puede establecer para cada individuo un periodo

de gracia o intervalo permitido para obtener o recargar la medicación prescrita, en el cual el paciente no toma la medicación pero los efectos derivados de ellos son mínimos o incluso nulos.

Otro término que se utiliza es el cumplimiento terapéutico. Este se ha denostado en los últimos años a favor de adherencia terapéutica, a pesar de que se pueden considerar sinónimos. El término cumplimiento tiene la connotación de obedecer órdenes de una manera subordinada. Otro término que debemos definir es el de concordancia, cuyo significado es el acuerdo negociado y compartido entre el médico y el paciente en relación con el régimen terapéutico, resultados y comportamiento; es una relación más cooperativa que las que se basan en cuestiones de cumplimiento y no cumplimiento. Hoy en día, los términos adherencia y concordancia se consideran más aceptables que cumplimiento<sup>240</sup>.

### **1. 9. 1. Magnitud del problema**

El porcentaje de pacientes con falta de adherencia al tratamiento es muy variable, en función de las patologías, de los tratamientos y de las diferentes poblaciones. Según los diferentes estudios oscila entre el 26,7% y el 46,7%.

Entre el 5 y el 20% de las recetas prescritas por los profesionales ni siquiera son retiradas de las oficinas de farmacia. El 20% de los pacientes no recuerda la posología prescrita. Las distintas publicaciones sitúan la falta de adherencia a la dieta o a un cambio en los estilos de vida en cifras superiores al 75%. En patologías crónicas como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la dislipemia, la depresión, etc. Las cifras de incumplimiento rondan el 35-50%<sup>237</sup>.

En España hay varios estudios de medición de la adherencia en dislipidemias, tienen características similares a pesar de que son estudios diferentes. Todos utilizaron como método de medida el recuento de comprimidos, la duración fue inferior a un año y el número de pacientes estuvo entorno a 100 salvo el realizado por Sicras Malnar en 2010 que tuvo una n de 632 (Tabla 8)<sup>241, 242, 243, 244, 245, 244, 246</sup>.

**Tabla 8. Estudios en España sobre adherencia en dislipemias.**

Autor	Número de pacientes	Duración del seguimiento	Porcentaje de falta de adherencia	Método de medida	Tipo de estudio
<b>Piñeiro Chousa (1998) Alicante</b>	107	2 visitas en domicilio	46,7%	Recuento	Prospectivo longitudinal
<b>Márquez Contreras (1998) Huelva</b>	110	4 meses	28,7%	Recuento	Ensayo clínico
<b>Jover JL (2001) Alcoy (Alicante)</b>	88	9 meses	25,6%	Recuento	Ensayo clínico
<b>Márquez Contreras (2004) Huelva</b>	106	6 meses	21,7%	Recuento	Ensayo clínico
<b>García Navarro (2001) Alicante</b>	102	2 meses	45%	Recuento	Observacional longitudinal
<b>Márquez Contreras (2007) Huelva</b>	105	6 meses	22,9%	Recuento	Ensayo clínico
<b>Sicras Mainar (2010) Badalona</b>	632	12 meses	41,6%	Recuento	Prospectivo longitudinal

La falta de adherencia se relaciona con la polimedicación. Según una revisión de 76 estudios para evaluar la asociación entre las pautas terapéuticas y la adherencia (mediante monitorización electrónica) entre 1986-2000. Se evaluó el número de dosis ingeridas en relación a las prescritas, y el tiempo de toma de la dosis en relación a lo prescrito. Se observó que la adherencia fue significativamente mayor en la toma de dosis única diaria en comparación con 3 veces al día ( $p = 0.008$ ) y en comparación a 4 veces al día ( $p < 0.001$ ), y por último también en la toma de 2 dosis al día frente a 4 dosis al día ( $p = 0.001$ ). Por lo que una pauta de dosificación más frecuente se asoció a menor adherencia<sup>247</sup>.

### 1. 9. 2. Impacto de la adherencia terapéutica

La falta de la adherencia terapéutica conlleva múltiples consecuencias, tanto clínicas como económicas, derivadas del incremento de la mortalidad o la morbilidad observado en los pacientes con nula o baja adherencia. La magnitud y el tiempo en que se desarrollarán dichas consecuencias dependerá fundamentalmente del tipo de actividad terapéutica, farmacológica y patológica

que presente el paciente.

Un metanálisis promovido por la ESC en 2013<sup>248</sup>, para determinar como la falta de adherencia influye en el riesgo relativo de la ECV y de mortalidad por todas las causas. Se incluyeron 44 estudios, 1.978.919 participantes que padecieron 135.627 eventos cardiovasculares y 94.126 muertes por cualquier causa. Consideraron una buena adherencia si cumplían más del 80% del tratamiento. Y se observó que el grupo con buena adherencia tenía un 20% menos de riesgo de ECV y un 38% de disminución de la mortalidad por todas las causas. Calcularon que entorno al 9% de todos los eventos son atribuidos a la baja adherencia.

En otro estudio realizado en 106 pacientes y seguidos durante 6 meses, se demuestra como a medida que aumenta el porcentaje de cumplidores, mayor es el grado de control tanto del colesterol total, como del cLDL. Así, en el grupo de incumplidores (PC<80%) el control de los niveles de cLDL es del 10,1%, mientras que entre aquellos que toman más del 90 % de la medicación, el control es del 68,5%<sup>243</sup>.

Existe una asociación clara y directa entre la falta de cumplimiento y la obtención de peores resultados en salud cardiovascular. La consecución de niveles aceptables de adherencia ayuda a conocer los beneficios reales de los procedimientos terapéuticos y evita la aparición de incertidumbre sobre su efectividad. El impacto clínico de la falta de adherencia en las dislipemias, depende de la interrelación entre tres factores<sup>249</sup>:

- a) El tipo de falta de adherencia.
- b) Las patologías que presenta el paciente.
- c) La intervención terapéutica que estemos realizando.

En cuanto a la falta de adherencia se pueden presentar 3 situaciones:

- a) No inicio del tratamiento, con lo que las consecuencias clínicas son las mismas que si dejamos evolucionar los factores de riesgo o la patología de manera natural.
- b) La interrupción total del tratamiento, en cuyo caso las

consecuencias dependerán fundamentalmente del RCV del paciente, de la propia patología, de las propiedades del tratamiento y del tiempo de adherencia.

- c) La toma irregular del tratamiento, en el cual las consecuencias dependerán como en el caso anterior del RCV del paciente, de la propia patología, de las propiedades del tratamiento y además de los intervalos de no adherencia al mismo.

La deficiencia en el cumplimiento de los objetivos de las dislipemias, en la gran mayoría de los casos deriva, en un aumento de los costes. Éstos se generan debido al aumento de hospitalizaciones, visitas a los centros ambulatorios y a urgencias, aumentos de dosis o cambios en la prescripción o aumento o realización de procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos, más invasivos.

En el año 2013 Bitton<sup>250</sup> realizó una revisión bibliográfica sistemática para valorar y poder cuantificar el coste y los resultados clínicos relacionados con la adherencia terapéutica. Se encontraron 5 estudios (4 de los cuales se centraron en las estatinas) que midieron el impacto de la adherencia a la medicación en la prevención primaria de la enfermedad coronaria y 20 artículos que se centraron en la relación entre la adherencia a los costos y los resultados relacionados con la prevención secundaria de la enfermedad coronaria. La mayoría de estos últimos estudios se centraron en medicamentos antihipertensivos y aspirina. Todos controlaban las comorbilidades confusas y las características sociodemográficas, pero pocos controlaban la probabilidad de que los pacientes adherentes tuvieran comportamientos más saludables ("efecto adherente saludable"). Tres estudios encontraron que una alta adherencia mejora significativamente los resultados de salud y reduce los costes anuales para la prevención secundaria de la enfermedad coronaria (entre \$ 294 y \$ 868 por paciente, lo que equivale a una reducción del 10,1% - 17,8% entre los grupos de alta y baja adherencia). Las conclusiones de los autores fueron que el aumento de la adherencia a la medicación se asocia con mejores resultados y reducción de costes.

Este estudio pone de manifiesto el efecto adherente saludable, que se define como el aumento de la adherencia a los estilos de vida saludables, a medida que aumenta la adherencia al tratamiento farmacológico.

El impacto socioeconómico de la falta de adherencia, no solo de las dislipemias, sino también de todas las patologías crónicas, debería ser objeto de estudio por las autoridades competentes. Para poder implementar medidas para optimizar tanto la adherencia como la inercia terapéutica.

### 1. 9. 3. Causas de falta de adherencia

El estudio FOCUS<sup>251</sup> fue realizado en 2.118 pacientes de 5 países de Sudamérica y Europa que habían tenido un infarto de miocardioM. Se compuso de dos fases, en la fase inicial se hizo un estudio trasversal dirigido a identificar los factores que contribuía a la falta de adherencia. Los factores asociados a la falta de adherencia identificados en la primera fase fueron: juventud, depresión, régimen terapéutico complejo, escasa cobertura del seguro médico y escaso apoyo social (tabla 9).

**Tabla 9. Causas de falta de adherencia.**

Categoría de no adherencia	Desglose de causas
<b>Enfermedad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Asintomática (falta de recordatorios físicos)</li> <li>• Enfermedades mentales (por ejemplo, depresión)</li> </ul>
<b>Paciente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Impedimentos físicos</li> <li>• Alteraciones cognitivas</li> <li>• Problemas psicológicos o de comportamiento</li> <li>• Jóvenes</li> </ul>
<b>Tratamiento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complejidad de los tratamientos</li> <li>• Efectos adversos</li> <li>• Coste del fármaco</li> </ul>
<b>Razones Socioeconómicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analfabetismo; bajo nivel cultural</li> <li>• Falta de apoyo social</li> </ul>
<b>Sistema sanitario</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Baja calidad de la relación entre el paciente y el proveedor</li> <li>• Falta de tiempo de consulta</li> <li>• Falta de comunicación</li> <li>• Falta de continuidad en los cuidados.</li> </ul>

Otro estudio realizado en pacientes que tomaban estatinas (n=1.827) o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina (n= 1.480), seguidos durante 3 meses, observó que una mayor prescripción, una menor consolidación de la pauta de tratamiento por el paciente y una mayor complejidad se asociaba con menores niveles de adherencia. Y por lo tanto el uso de estrategias para reducir esta complejidad y las medidas para aumentar el conocimiento del tratamiento por parte del paciente, pueden ayudar a mejorar la adherencia a la medicación<sup>252</sup> (tabla 9).

### **1. 9. 3. 1. Relacionadas con la enfermedad**

En general las enfermedades crónicas como la dislipemia, la diabetes o la hipertensión arterial son las que presentan mayores tasas de falta de adherencia, si las comparamos con las patologías agudas<sup>238</sup>. Y además la adherencia al tratamiento va disminuyendo a medida que se alarga el tiempo de duración del tratamiento<sup>253</sup>, siendo este efecto más pronunciado en el contexto de la prevención primaria. Por ejemplo, las estatinas tienen una tasa de abandono en prevención primaria de hasta el 77% en 2 años, y la adherencia de los estudios clínicos es superior a la práctica clínica<sup>254</sup>. Esto es consecuencia principalmente por la falta de conciencia en la población general por las patologías asintomáticas en los momentos iniciales (de lo cual los profesionales y la administración sanitaria somos los principales responsables). Debido a que en el ámbito de la práctica clínica, hablamos de dislipemia cuando los niveles de lípidos séricos son superiores o inferiores (en el caso de las HDL) a los niveles ideales (que conllevan un mínimo riesgo de morbimortalidad), transmitirle al paciente la conciencia de este riesgo es fundamental por parte del profesional.

### **1. 9. 3. 2. Relacionadas con el paciente**

La edad, el entorno sociocultural del paciente, el nivel de estudios, así como su personalidad, condicionan el nivel de adherencia. Algunos pacientes no cumplen el tratamiento debido a falsas creencias como que no han sido tratados correctamente (falta de confianza en el profesional) o de que el medicamento no es efectivo, o también por comprender con dificultad las explicaciones médicas relacionadas con el tratamiento. En este punto es donde



los profesionales sanitarios y en concreto la AP tiene una labor fundamental, debido al estrecho contacto con el paciente y su entorno familiar. Otras veces la causa es un simple olvido o dificultades a la hora de conseguir la medicación. La depresión, las enfermedades mentales o la existencia de deterioros cognitivos como el Alzheimer también son causas de falta de adherencia. Es necesario destacar la especial relevancia de este problema en dos poblaciones especiales: ancianos y niños<sup>255</sup>.

a) En ancianos: El tema de la seguridad y los efectos adversos en los pacientes mayores preocupa especialmente debido a que suelen tener más carga de comorbilidades por lo tanto más polimedicación y presentan alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

- Las interacciones farmacológicas con las estatinas pueden ser un problema serio, sobre todo por su potencial para incrementar los efectos secundarios musculares asociados a ellas, como las mialgias, la miopatía con elevación de CPK y la complicación más rara pero también la más grave: rabdomiolisis.
- Otra dificultad que debemos salvar cuando vamos a pautar un tratamiento en estos pacientes es la errónea creencia de que el tratamiento no tiene un efecto beneficioso, ya que como hemos repetido en ocasiones no se nota su efecto, y en ocasiones a pesar de tomarlo los eventos continúan apareciendo por el propio envejecimiento del paciente.
- Otro problema asociado principalmente a la toma de fármacos es la patología neurológica, sobre todo la incipiente (dado que puede incluso no haber sido percibida por el entorno familiar y por lo tanto tampoco diagnosticada), la cual conlleva olvidos y errores en la toma de la medicación<sup>240</sup>.

b) En cuanto a los niños, las terapias hipolipemiantes están incrementado su prescripción, principalmente la intervención en los estilos de vida. Esto está derivado del incremento de la obesidad infantil, que en el momento actual es una verdadera epidemia en los países desarrollados y en España en concreto. En estos pacientes las medidas y

recomendaciones deben ser sencillas y lo más simples posibles, siendo aceptadas tanto por el niño como por los progenitores o personal a cargo.

### **1. 9. 3. 3. Relacionadas con el fármaco**

- a) Efectos adversos: la interrupción del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos es una de las causas más comunes de incumplimiento. Éstos pueden ser la causa del abandono de la pauta terapéutica o pueden aparecer también como consecuencia de la falta de seguimiento de las recomendaciones médicas sobre las pautas de dosificación. Este punto es de vital importancia en el caso de la dislipemia, ya que al ser una enfermedad silente, el paciente no presenta conciencia de ella, y todo tratamiento que le genere efectos secundarios va a producir un rechazo, ya que antes de tomarlo el paciente estaba “asintomático”. Este cambio será de mayor relevancia en función de los efectos secundarios del fármaco y de cómo el paciente se adapte a ellos. Caso principal en este punto es el tratamiento con estatinas, principalmente por ser el fármaco hipolipemiente más recetado. Desde nuestro punto de vista es obligado el conocimiento de los efectos secundarios e interacciones de los diferentes tipos de tratamiento para el profesional sanitario (englobando no solo a médicos, sino también a los enfermeros/as que deben conocer e identificar los principales efectos secundarios).
  
- b) Características del principio activo: farmacodinamia, farmacocinética, forma farmacéutica y características organolépticas. Es frecuente que el paciente abandone el tratamiento si no observa un resultado beneficioso derivado de su utilización a corto plazo. Esto es especialmente importantes en las diferentes terapias utilizadas para tratar los FRCV, ya que como hemos descrito anteriormente es un enfermedad silente, hasta que ya se genera un daño establecido. Por lo tanto, es de vital importancia realizar una buena entrevista clínica motivacional explicándole al paciente la forma de tomarlo, su mecanismo de acción, y sobre todo que efecto produce el tratamiento en el organismo y que enfermedad deseamos evitar con ello (no es lo mismo decirle al paciente

“esta pastilla es la del colesterol”, que “esta pastilla es para que no le de el infarto/ictus”). Todo esto es primordial para conseguir la correcta adherencia al tratamiento.

Pero incluso cuando el paciente ha sufrido un evento CV la adherencia a los tratamientos va disminuyendo con el tiempo. Esto es debido a que el paciente ha sufrido un proceso agudo, en los primeros meses o incluso años tiene la conciencia de la enfermedad, pero ésta se va diluyendo poco a poco al no presentar un nuevo evento CV. En este tipo de pacientes el seguimiento y las sucesivas consultas de control deben ahondar en la adherencia terapéutica.

- c) Un factor importante que conduce al incumplimiento es la complejidad del régimen terapéutico del paciente, que produce no sólo falta de adherencia, sino también un aumento de la probabilidad de error en la toma de la medicación. Las pautas dadas para implementar un cambio en los estilos de vida, varía en función de cómo los profesionales motivemos al paciente. Por ello, la simplificación del tratamiento y la entrevista motivacional aumentan la adherencia del paciente a la terapia y de este modo la probabilidad de resultados positivos.
- d) Coste: el incremento en el precio de los fármacos, así como el aumento del copago de los medicamentos financiados públicamente, origina un incremento en el gasto en medicamentos para el paciente y, por lo tanto, puede constituir una barrera para el cumplimiento del régimen terapéutico<sup>255</sup>. En la época actual que convivimos con la crisis económica y la pérdida de poder adquisitivo de múltiples familias, el conocimiento del precio de mercado de los fármacos es primordial para la adecuación del paciente al tipo de tratamiento. En nuestro sistema sanitario que parte de los fármacos está financiado por la seguridad social, puede parecer un problema menor, pero sobre todo en ciertas comunidades o núcleos poblacionales donde el nivel sociocultural y económico es bajo, esto puede ser una barrera muy importante que el profesional, principalmente el de AP debe solventar.

#### **1. 9. 3. 4. Relacionadas con el profesional sanitario**

La falta de tiempo en las consultas especialmente en el ámbito de la atención primaria, unido a dificultades en la comunicación médico-paciente, constituye un motivo fundamental para la falta de adherencia al tratamiento. En la dislipemia, al igual que en todas las enfermedades crónicas que influyen en el RCV, es necesario una monitorización periódica durante toda la vida del paciente. Si debido a la alta carga asistencial (mayoritariamente debida a problemas banales) y burocrática de las consultas no disponemos de tiempo para realizar la correcta monitorización del RCV, no podremos dedicárselo tampoco a evaluar la adherencia ni a abordar los problemas de la falta de ella.

La consulta de seguimiento de RCV debe tener un apartado para evaluar la adherencia, investigando todos los problemas que hemos visto en estos puntos. Además también debemos realizar una entrevista motivacional para reforzar la adherencia al tratamiento. Realizando un símil, la entrevista clínica es una parte más del tratamiento, reforzando los lazos de éste con el paciente.

#### **1. 9. 3. 5. Relacionadas con los cambios en el estilo de vida**

Las opciones saludables no son siempre opciones fáciles, por lo que los pacientes no suelen tender de forma natural hacia ellas. El nivel socioeconómico y cultural, y los factores ambientales tienen influencia en los cambios conductuales. Los calendarios para llevar a cabo los cambios en el estilo de vida propuestos de forma unilateral por el médico, pueden no adecuarse al de la persona que se está tratando de ayudar. Las personas pueden tener un sentimiento ambivalente hacia la adopción de cambios en su estilo de vida que es necesario explorar.

#### **1. 9. 4. Métodos de medida de la falta de adherencia**

En un metanálisis sobre la asociación entre adherencia terapéutica y mortalidad, en las que se incluían diversas patologías cardiovasculares, como post-infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, etc; se observa que la falta de adherencia no es sólo un indicador de un mal control de estas patologías

cardiovasculares, sino que además se asocia a mortalidad<sup>256</sup>. Otra observación muy interesante de este metanálisis, es que los sujetos cumplidores aleatorizados a grupo placebo, también tienen menos mortalidad que los no cumplidores con placebo, lo que sugiere que ser cumplidor tienen un efecto “saludable”. En otros ensayos clínicos también se ha observado una menor mortalidad y menores hospitalizaciones en los pacientes mejor cumplidores, independientemente de que hicieran tratamiento activo o placebo<sup>257, 258</sup>. El test de Morisky-Green, desarrollado por estos autores<sup>259</sup>, fue ideado originalmente para valorar el cumplimiento en HTA. Consiste en una serie de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica (sí/no) que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento. Se parte de la asunción de que si las actitudes son incorrectas el paciente es incumplidor. Este cuestionario presenta la ventaja de que proporciona información sobre las causas del incumplimiento. El test de Morisky-Green está bien aceptado y se ha utilizado para diversas enfermedades a parte de la HTA y ha sido validado en nuestro medio<sup>260, 261, 262, 263</sup>.

Hay varios métodos indirectos para medir y cuantificar la falta de adherencia. Los podemos clasificar en<sup>264</sup>:

Métodos basados en la medición del recuento de comprimidos:

1. Recuento simple de comprimidos.
2. Recuento mediante los MEMS.

Métodos basados en la entrevista clínica:

1. Cumplimiento autocomunicado o Test Haynes-Sackett.
2. Test de Morinsky-Green (Tabla 10).

**Tabla 10. Test de Morinsky-Green.**

<b>¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?</b>	
<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?</b>	
<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?</b>	
<b>Si</b>	<b>NO</b>
<b>Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?</b>	
<b>Si</b>	<b>NO</b>

El método indirecto basado en el recuento de comprimidos, es el método reconocido de certeza por todos los autores y está validado. Este método es sencillo y objetivo. Compara el número de comprimidos que quedan en el envase, teniendo en cuenta los prescritos y el tiempo transcurrido entre la prescripción y el recuento. Se pueden calcular los comprimidos supuestamente tomados y el porcentaje que representa respecto a los recetados. Se considera que los límites de ese porcentaje, que definen la correcta adherencia, se sitúan entre el 80-110% de consumo. Valores superiores o inferiores a estos niveles expresan falta de adherencia. Este método tiene ciertas limitaciones y sobrestima la adherencia. Este problema se obvia con la introducción de elementos de sorpresa, como puede ser la realización de recuentos en domicilio y sin previo aviso, o la llamada telefónica, solicitando al hipertenso que realice él mismo el recuento (recuento autocomunicado).

Una variante del recuento de comprimidos, son los monitores electrónicos de medicación o MEMS. Los MEMS son sistemas de monitorización que utilizan un registro informatizado, de tal forma que un microchips colocado en el tapón de cierre del envase de los comprimidos, controla automáticamente la apertura de éste, registrando la hora y la fecha en que se produce la apertura del envase. Este método es caro, por ello en la actualidad tan solo se utiliza para ensayos clínicos. Sin embargo, su propio uso puede considerarse un método de intervención para mejorar la adherencia terapéutica. Es una de las futuras formas posibles para conocer el consumo en la población general. Sin embargo, este método también puede sobrestimar el cumplimiento, ya que se ha observado en estudios a corto plazo, que la apertura del envase, sin acompañarse de la toma de medicación (por motivos no sanitarios, como por ejemplo curiosidad demostración a familiares y amigos etc). A pesar de ello, el cumplimiento obtenido mediante este método se correlaciona mejor, con los resultados de parámetros que evalúan la enfermedad, que el cumplimiento obtenido mediante el recuento simple de comprimidos.

Con la introducción de la historia clínica electrónica del paciente, nació la receta electrónica. Esta receta permite prescripciones de tratamiento a largo

plazo en pacientes crónicos, y a su vez nos permite tener un cierto control sobre la medicación, ya que este programa de receta electrónica nos permite conocer si el paciente adquirió su medicación en la farmacia y cuándo lo hizo. Esto nos ofrece datos sobre adherencia al tratamiento por parte del paciente.

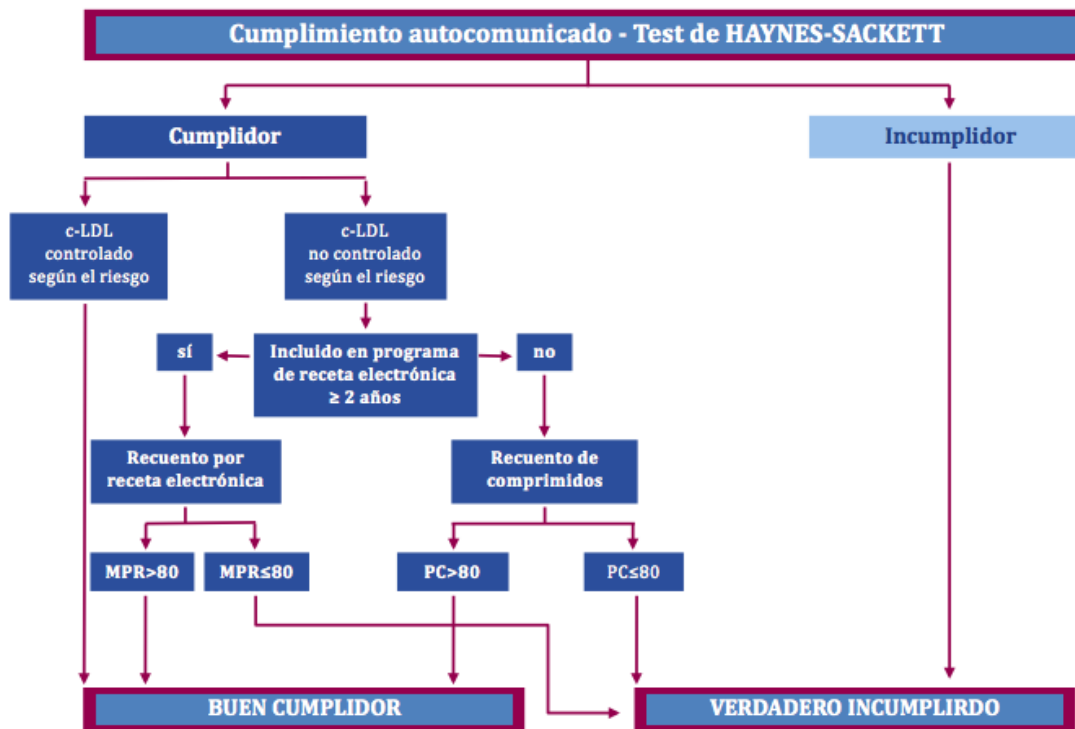
Con el objetivo de evaluar la receta electrónica como método de medida del cumplimiento terapéutico antihipertensivo en atención primaria se diseñó un estudio longitudinal, realizado en centros de salud de Huelva y con un seguimiento de 2 años de cada paciente<sup>265</sup>. Se incluyeron 102 hipertensos diagnosticados de novo o no controlados, según práctica clínica habitual y que estuvieran adscritos al programa de prescripción de medicación crónica mediante receta electrónica.

A cada paciente se le proporcionó un monitor electrónico para el control de la medicación (MEMS). Se realizaron 5 visitas (inicial y a los 6, 12, 18 y 24 meses), con medición de la presión arterial en consulta, recuento de comprimidos mediante los MEMS y medición del cumplimiento a través de la receta electrónica, considerando que si el paciente ha adquirido la medicación de la farmacia es para su toma. Fueron cumplidores por MEMS en 1ª, 2ª, 3ª, 4ª visita el 78,4% (80), 80,4% (82), 74,5% (76) y el 77,5% (79) de los pacientes, respectivamente. El porcentaje de cumplidores medido por receta electrónica (MPR) fue del 89,2%, 83,3%, 73,5% y 75,5% en las respectivas visitas consecutivas.

Sólo se observaron diferencias significativas con respecto al porcentaje de cumplidores por MEMS en la primera visita ( $p < 0.05$ ). Para validar la receta electrónica, se compararon los porcentajes de cumplidores por MEMS y por MPR (receta electrónica), observándose solo diferencias significativas en la primera visita.

Se puede concluir, por tanto, que este test para medir el cumplimiento terapéutico mediante receta electrónica en pacientes que lleven incluidos en un programa de receta electrónica más de 2 años en atención primaria, tiene muy buena capacidad discriminatoria diagnóstica.

Figura 15. Algoritmo de búsqueda de falta de adherencia terapéutica en el tratamiento de la dislipemia.



La técnica del cumplimiento autocomunicado o Test Haynes-Sackett se basa en preguntar al enfermo sobre su nivel de adherencia al tratamiento. Consta de 2 partes: en la primera, se evita interrogar de forma directa al paciente sobre la toma de medicación, se intenta crear un ambiente adecuado de conversación, donde el paciente se encuentre tranquilo y en confianza. Se le comenta al paciente la dificultad de los enfermos para tomar la medicación mediante la siguiente frase: *“la mayoría de pacientes tienen dificultades en tomar todos sus comprimidos”*; posteriormente, en la segunda parte del test se realiza la siguiente pregunta: *“¿tiene usted dificultades en tomar los suyos?”*. Si la respuesta es afirmativa, el paciente no es adherente al tratamiento. Si responde que no, es posible que no diga la verdad por diversas causas. Entonces se insistirá preguntando: *“¿cómo los toma?”*: todos los días, muchos días, algunos días, pocos días o rara vez. Finalmente, se realiza una tercera pregunta y se recoge lo que el paciente mencione sobre la siguiente reflexión: *“Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos, ¿por qué no me comenta cómo le va a usted?”*<sup>266</sup>.



El test de Morisky – Green es una serie de preguntas validadas para diversas enfermedades crónicas, fue desarrollado originalmente por Morisky, Green y Levine para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes con hipertensión arterial. Desde que el test fue introducido se ha usado en la valoración del cumplimiento terapéutico en diferentes enfermedades. El paciente es considerado como cumplidor si se responde de forma correcta a las 4 preguntas<sup>266</sup>.

Por consiguiente, en atención primaria, la receta electrónica se puede considerar un buen método de medida del cumplimiento terapéutico en hipertensión arterial a partir de los 2 años de estar el paciente incluido en un programa de receta electrónica, con unos índices de validez superiores a otros métodos indirectos. Por dicha razón, se propone su uso en algoritmo de búsqueda de incumplimiento. En base a dicho estudio se ha propuesto una modificación del algoritmo de búsqueda de falta de adherencia adaptado a las dislipemias Figura 15.

### **1. 9. 5. Como mejorar la adherencia farmacológica en dislipemias**

En la literatura médica hay múltiples artículos sobre las diferentes estrategias diseñadas para mejorar la adherencia al tratamiento<sup>267</sup>. Sin embargo los estudios o ensayos clínicos para valorar estrategias que sean eficaces en el tratamiento de las dislipemias son muy escasos.

De manera general, se pueden agrupar las estrategias para mejorar en la adherencia en las siguientes categorías<sup>255</sup>:

1. *Técnicas*: normalmente dirigidas a simplificar el régimen terapéutico, reduciendo el número de dosis diarias con la utilización de formulaciones de liberación retardada o reduciendo el número de fármacos diferentes utilizando, por ejemplo, fármacos en combinación a dosis fijas. Recientemente se han presentado resultados prometedores en la mejora de la adherencia utilizando una combinación farmacológica de dosis fija o policomprimidos, en prevención tanto primaria como secundaria. El estudio UMPIRE<sup>268</sup> ha comparado una combinación de dosis fija que contenía ácido acetilsalicílico, una estatina y un fármaco antihipertensivo con el tratamiento convencional para prevención

primaria y secundaria en 2.004 pacientes aleatorizados en India y Europa. A los 15 meses de seguimiento se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la intervención y el tratamiento convencional en cuanto a la adherencia (descrita por los propios pacientes), los valores de presión arterial y el cLDL. El estudio FOCUS<sup>254</sup> que constaba de dos fases, en la fase inicial transversal dirigida a detectar causas de falta de adherencia. Y en la segunda fase, se aleatorizó a 695 pacientes identificados en la primera fase a recibir una polipíldora con ácido acetilsalicílico, estatina y ramipril en dosis variables o los 3 fármacos por separado. La adherencia se cuantificó a partir del cuestionario de Morisky-Green y el recuento de pastillas y a los 9 meses fue significativamente superior en el grupo de intervención que en el de tratamiento convencional.

2. *Conductuales*: En la revisión Cochrane de 2010<sup>269</sup> sobre las intervenciones dirigidas a mejorar la adherencia, las intervenciones más eficaces fueron los recordatorios (utilización de alarmas, conectar la toma del medicamento con otras tareas que ayuden a recordar y llamadas telefónicas de las enfermeras). Los sistemas de recordatorio tienen la ventaja de que pueden desarrollarse con ayuda de las nuevas tecnologías (mensajes de texto, internet y aplicaciones para móviles o tabletas de automonitorización y asistencia en el tratamiento). La investigación sobre la adherencia en esta área es escasa, sobre todo porque no ha ido paralela a los rápidos avances en la tecnología<sup>270</sup>. A pesar de ello los nuevos dispositivos inteligentes abren un gran grupo de intervención para mejorar la adherencia debido a su capacidad de adaptarse a múltiples pacientes, patologías y contextos sociales, y la gran difusión que presentan en estos momentos.

3. *Educativas*: La prescripción de una estatina debe hacerse mediante un enfoque de toma de decisiones compartida que comprometa al paciente a participar en el debate antes de iniciar el tratamiento<sup>271</sup>, sobre todo cuando se trata de prevención primaria de la ECV. Se deben realizar aproximaciones didácticas orientadas al conocimiento de la enfermedad, del tratamiento y de la importancia de la adherencia a éste, para que el paciente acepte la medicación voluntariamente y con una actitud positiva. Este debate debe basarse en el cálculo del riesgo y una comunicación adecuada de este riesgo a los pacientes.

Al involucrar al paciente, es probable que se motive su adherencia. Por ejemplo el debate no debe centrarse exclusivamente en la prescripción de la estatina para controlar los lípidos; un enfoque integral debe incluir el abordaje de todos los aspectos relacionados con el estilo de vida y otros factores biomédicos que contribuyen al riesgo CV.

*4. De apoyo social y familiar:* las intervenciones en este nivel deben tener como objetivo la mejora de la adherencia a través de un buen soporte social (programas de ayuda domiciliaria, concesión de ayudas para el pago de la medicación, prescripción de fármacos efectivos de menor coste etc.), principalmente por la implicación de la familia o los amigos en el control de la enfermedad y de la medicación<sup>255</sup>. Esto es de especial relevancia en los pacientes dependientes, en los cuales la medicación se la debe administrar el cuidador responsable del paciente.

*5. Dirigidas al profesional sanitario, la administración y la industria farmacéutica:* tienen como objetivo ayudar a médicos, enfermeras o farmacéuticos a mejorar la adherencia del paciente a través de programas educativos sobre técnicas de comunicación o estrategias conductuales normalmente basadas en recordar al médico la necesidad de abordar medidas preventivas de la falta de adherencia con sus pacientes. En lo que respecta a la industria, las intervenciones deben ir dirigidas a la investigación y el desarrollo de formulaciones alternativas que permitan simplificar la posología o facilitar la administración de medicamentos (como formulaciones retardadas o el uso de la polipíldora). Las autoridades sanitarias deben monitorizar las mejoras y, en caso de que los esfuerzos voluntarios de la industria sean insuficientes, los gobiernos tienen que intervenir.

Las administraciones deben desarrollar una legislación que regule los aspectos más trascendentes de la nutrición y los estilos de vida saludables. Entre otras acciones se debe regular la composición nutricional de los alimentos, su etiquetado, las políticas de prohibición del tabaco, las restricciones en el mercado de alimentos poco saludables, bebidas alcohólicas y tabaco, y la promoción de entornos que faciliten y promuevan la práctica de ejercicio físico en la vida diaria<sup>272</sup>. Ambos niveles deben utilizar instrumentos económicos

como los impuestos y los subsidios para respaldar las estrategias sobre nutrientes y alimentación, tabaco y alcohol. Deber ser una responsabilidad de los Gobiernos con apoyo en diversos ámbitos de la sociedad, garantizar la disponibilidad y el acceso a la actividad física y los alimentos saludables.

6. *Combinadas*: realizan varias intervenciones de forma paralela.

En el caso concreto de las dislipemias, se realizó una revisión de la Cochrane actualizada en 2008<sup>273</sup> para evaluar el efecto de las intervenciones que intentan mejorar la adherencia a los fármacos hipolipemiantes, y que se centran en las medidas de cumplimiento y en los resultados clínicos. Se encontraron ocho estudios que contenían datos sobre 5.943 pacientes. Las intervenciones se podían estratificar en cuatro categorías: Simplificación del régimen farmacológico, Información/educación del paciente, Atención intensificada del paciente como el recordatorio y las intervenciones conductuales complejas como las sesiones de grupo. El cambio en el cumplimiento varió del -3% a 25% (disminución en el cumplimiento del 3% a un aumento en el cumplimiento del 25%). Tres estudios informaron sobre un cumplimiento significativamente mejor mediante la simplificación del régimen farmacológico, una mejor información/educación del paciente y un recordatorio. El hecho de que las intervenciones con éxito se difundieran de manera uniforme entre las categorías, no sugiere ventajas de un tipo de intervención en particular.

Una vez que se ha prescrito el tratamiento, la comunicación se debe centrar en la transmisión de los logros para alcanzar los objetivos (el refuerzo positivo del paciente mejora la adherencia), la valoración de la adherencia y las posibles razones de la falta de ella (olvidos y causas, efectos secundarios etc.). En el área de las medicaciones hipolipemiantes en general y de las estatinas en particular, abundan las informaciones erróneas, o que inducen a equívocos en los medios de comunicación, es necesario preguntar directamente al paciente por estos “falsos mitos”, y desmentirlos, explicándole al paciente la verdad del tratamiento.

Muchos médicos de atención primaria informan a sus pacientes sobre los

posibles efectos secundarios, para que sea más probable que sus pacientes puedan anticiparlos. Esto está en controversia, ya que una revisión reciente<sup>274</sup>, con 83.880 pacientes que recibían tratamiento enmascarado con estatina y controlado con placebo, ha concluido que solo una pequeña parte de los efectos adversos descritos por los pacientes se podía atribuir a la medicación. Este estudio ha calculado el valor de PSN (proporción de síntomas no atribuible a la acción farmacológica), este parámetro es una medida útil para los médicos de atención primaria, ya que pueden utilizarlo para orientar los pacientes sobre si los síntomas que padecen son realmente producidos por el fármaco o no.

La monitorización de los pacientes en la dislipemia es fundamental para el correcto seguimiento y la consecución de objetivos. Ya hemos comentado que en estas visitas de seguimiento es fundamental interrogar sobre la adherencia, y en caso de detectar una falta de ella, preguntar e investigar los motivos por los cuales se produce. Estas consultas evolutivas podrían considerarse como el tratamiento de la falta de adherencia, ya que en cada una de ellas, influimos en el paciente, para que siga con el correcto tratamiento.

### **1. 9. 6. Adherencia a los cambios en los estilos de vida**

La adherencia a los estilos de vida saludable debe basarse en estrategias conductuales para promover la adopción de estos hábitos. No fumar, mantener una dieta saludable y ser físicamente activo constituyen los pilares de la cardiología preventiva por su impacto favorable en el riesgo CV, incluido el perfil lipídico. Los estilos de vida saludables también mejoran la eficacia del tratamiento farmacológico y reducen la necesidad de los mismos.

La forma más eficaz de ayudar a los pacientes a adoptar un estilo de vida más saludable es utilizando programas formales de prevención, posiblemente porque se beneficiarían de un seguimiento más intensivo y los llevan a cabo equipos expertos y multidisciplinarios. No obstante, en la práctica diaria, la adherencia a los cambios en el estilo de vida y a los regímenes terapéuticos es un reto tanto para los profesionales como para los pacientes.

Se recomienda un enfoque integral centrado en el paciente y la familia, localizado en el centro de atención primaria, intentado valorar el RCV del paciente, evitando el enfoque individual de cada caso. También es fundamental aprovechar la experiencia de las diferentes disciplinas sanitarias para influir en todos los cambios que el paciente necesita para mejorar su estilo de vida (dejar de fumar, adoptar una dieta, realizar actividad física y ejercicio y mantener la salud mental).

Consejos propuestos para mejorar la adherencia a los estilos de vida saludables por la ESC/EAS<sup>240</sup>:

- [1] Explorar las motivaciones e identificar la ambivalencia de los pacientes. Sopesar con ellos los pros y los contras del cambio, evaluar y ayudar la autoeficacia y la confianza, evitar la discusión circular.
- [2] Ofrecer apoyo y establecer una alianza con el paciente y su familia.
- [3] Involucrar a la pareja, otros miembros de la familia o el cuidador que puedan tener influencia en los estilos de vida del paciente.
- [4] Usar el método OARS [Open-ended questions (preguntas de final abierto), Affirmation (afirmación), Reflective listening (escucha reflexiva) y Summarising (Resumir)].
- [5] Adaptar el consejo a la cultura, las costumbres y la situación personal del paciente.
- [6] Usar para el cambio el sistema de negociados SMART (Específicos, Medibles, Alcanzables, Realistas y Oportunos. Hacer un seguimiento de los objetivos y una valoración conjunta del progreso. Premiar y recalcar los beneficios y logros conseguidos).

Como conclusión para mejorar la adherencia al tratamiento podemos resumir las estrategias en estos puntos:

- a) Simplificar el régimen
- b) Impartir conocimiento
- c) Modificar el comportamiento y las creencias de pacientes
- d) Proporcionar confianza y comunicación
- e) Limitar los prejuicios
- f) Evaluar la adherencia

### **1. 9. 7. Conclusiones**

La falta de adherencia es una epidemia en toda la patología cardiovascular y en concreto en las dislipemias, en el momento actual. Los profesionales sanitarios debemos poner todas las medidas a nuestro alcance para investigarla, diagnosticarla y tratarla. Ya que de ello depende, en gran medida, la salud de nuestros pacientes.

Ayudar a las personas a cambiar requiere dedicación, ayuda y seguimiento por parte de los profesionales de la salud. Son necesarias buenas dotes de comunicación interpersonal (contacto visual directo, estilo cálido) y actitud empática y sin juzgar al paciente. Ofrecerle instrucciones claras y simples sobre el tratamiento, respaldadas por instrucciones escritas, que también puedan consultarse por la pareja, la familia o persona responsable. Hablar despacio y de manera sencilla, sin utilizar terminología médica a la hora de dar las instrucciones.

Limitar el número de instrucciones a un máximo de 3 puntos: “debe saber hacer”, “es bueno que sepa y haga” y “no es necesario ahora pero más tarde sí”. Usar el método de enseñanza escolar para confirmar que se ha entendido todo, solicitándole que repita las ideas que le ha expresado. Utilizar materiales de apoyo, como imágenes, vídeos o grabaciones, para mejorar la atención. Animar a hacer preguntas y discutir: incluir a la familia u otras personas importantes para el paciente.

Las habilidades para la entrevista motivacional pueden ser útiles para comunicarse con los pacientes que son ambivalentes o que están en contra de iniciar o continuar un tratamiento farmacológico. Ayudar a establecer un buen nivel de autoeficacia y confianza.

Los tratamientos tanto farmacológicos como los cambios de estilo de vida, no funcionan con los pacientes que no los realizan, ni con los médicos que no los prescriben.

## **2. JUSTIFICACIÓN (HIPÓTESIS)**



Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte, hospitalización, consultas en Atención Primaria y gasto sanitario en España<sup>58</sup>. De entre todas las enfermedades y factores que contribuyen a esta elevada morbilidad y mortalidad CV, la dislipemia constituye el factor de riesgo más importante para aterosclerosis. El tratamiento con estatinas ha evidenciado ampliamente en grandes estudios epidemiológicos y ensayos de intervención controlados que la reducción de cLDL incrementa la supervivencia<sup>275, 276, 277, 278, 279</sup>.

En nuestro medio el no control de la dislipemia alcanza el 55% de los pacientes en Atención Primaria (estudio PREVENCAT)<sup>280</sup> y el 50% en Atención Hospitalaria (estudio CIFARC)<sup>225</sup>. Cuando se enfoca el control de la hipercolesterolemia según se trate de prevención primaria o secundaria, se observa que el no control es mayor en prevención primaria frente a prevención secundaria (56% y 41%, respectivamente, estudio REACH España)<sup>281</sup>. Entre los factores que influyen en la falta de control cabe destacar la inercia terapéutica<sup>282</sup>, la falta de adherencia al tratamiento farmacológico y el cambio constante en las pautas farmacológicas<sup>283</sup>. El control de factores de riesgo CV es insuficiente a pesar de que el médico conoce y acepta las guías de actuación clínica<sup>284</sup>. Por todo ello, el incumplimiento irregular o el mal cumplimiento, a su vez, pueden ser debidos a que el paciente no se encuentra satisfecho con su medicación. Los pacientes consideran que han de tener una información clara y adaptada a su enfermedad para reducir la incertidumbre, tomar decisiones propias y aumentar su autonomía en el cuidado de su salud<sup>285</sup>. Una manera de explorar el grado de implicación del paciente con su enfermedad y con una buena adherencia al tratamiento es conociendo su grado de satisfacción y los factores clínicos-sociales asociados al mismo.

El presente estudio se plantea con la finalidad de conocer los factores asociados a la satisfacción (o insatisfacción) y cumplimiento (o incumplimiento) del tratamiento farmacológico con pitavastatina en pacientes con dislipemia en el ámbito de la Asistencia Primaria y de la Asistencia Hospitalaria.

### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **3. 1. Objetivo principal: Análisis Principal**

1. Evaluar en pacientes dislipémicos tratados con pitavastatina el grado de satisfacción con el tratamiento que reciben en Asistencia Primaria y Hospitalaria.

### **3. 2. Objetivos Secundarios**

1. Evaluar la adherencia al tratamiento en pacientes dislipémicos tratados con pitavastatina en Asistencia Primaria y Hospitalaria.
2. Comparar en el grado de satisfacción y adherencia al tratamiento según los datos relativos de la enfermedad, otros factores de riesgo asociado, enfermedad cardiovascular y comorbilidades.
3. Evaluar el grado de control del perfil lipídico, renal y glucémico en Asistencia Primaria y Hospitalaria según los datos relativos de la enfermedad, otros factores de riesgo asociados, enfermedad cardiovascular y comorbilidades.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

**Para alcanzar los objetivos de conocimientos planteados, se ha realizado un estudio de acuerdo a las siguientes características metodológicas:**

## **4. 1. Plan experimental**

### **4. 1. 1. Diseño del estudio**

REINA es un estudio observacional (EPA-OD), descriptivo, transversal y multicéntrico de ámbito nacional en el que se han recogido datos de las personas diagnosticadas de dislipemia que cumplían los criterios de selección. Se han reclutado personas de ambos sexos, de edad igual o superior a 18 años, con diagnóstico clínico establecido de dislipidemia en tratamiento con pitavastatina durante al menos 12 semanas antes del inicio del estudio - independientemente de que la finalidad del tratamiento fuera en prevención primaria o en prevención secundaria-, y que otorgaron su consentimiento de participación por escrito. Anexos 3 y 4.

Los pacientes han sido reclutados tanto en el ámbito de la asistencia primaria como en el de la medicina hospitalaria, desde aquellos Servicios donde se atiende a personas con dislipidemia (Medicina Interna, Cardiología, Nefrología, Endocrinología, Unidades de HTA y de Lipidología).

La selección de los pacientes dislipémicos en tratamiento con pitavastatina se ha efectuado mediante muestreo consecutivo y secuencial, según acudían a la visita del médico.

Se ha realizado un corte transversal en el que en una única visita se seleccionaba al paciente, se le invitaba a participar y se recogía la información que se describe en el apartado 4.3.5

El periodo de inclusión de los pacientes ha sido de 7 meses –entre abril y octubre de 2012-, de forma que permitiera poder escoger a pacientes que reunían los criterios de selección y aceptaran participar.

#### **4. 1. 2. Período de observación**

Dado que se trata de un estudio de corte transversal, en el contexto de una única visita, no ha habido período de seguimiento.

#### **4. 1. 3. Número de Investigadores**

El estudio se ha realizado en centros de asistencia primaria con la participación de 1.000 investigadores, y centros de medicina hospitalaria (Medicina Interna, Cardiología, Nefrología, Endocrinología, Unidades de HTA, Unidades de lipidología) con la participación de 500 investigadores. Los centros participantes han sido seleccionados entre todo el ámbito nacional.

#### **4. 1. 4. Número de pacientes**

Se han incluido un total de 6.000 pacientes, 3.000 del ámbito de la asistencia primaria y 3.000 del de la medicina hospitalaria. Los investigadores participantes del ámbito de la asistencia primaria han incluido 3 pacientes cada uno, y 6 pacientes los pertenecientes al de la asistencia hospitalaria.

#### **4. 1. 5. Cálculo muestral**

Dado que no existían estudios previos donde se hubiera estudiado la satisfacción al tratamiento con pitavastatina, ha resultado imposible realizar un cálculo del tamaño muestral.

El comité científico ha estimado que con una muestra de 6.000 pacientes (en prevención primaria y en prevención secundaria) se conseguiría suficiente evidencia clínica para obtener resultados relevantes.

### **4. 2. Elegibilidad del paciente**

#### **4. 2. 1. Criterios de inclusión**

1. Pacientes con una edad  $\geq$  a 18 años.
2. Pacientes con dislipidemia.

3. Pacientes que estaban en tratamiento con pitavastatina al menos 12 semanas antes de la única visita del estudio.
4. Pacientes que han firmado la hoja de consentimiento informado.

#### **4. 2. 2. Criterios de exclusión**

1. Mujeres embarazadas.
2. Pacientes incapaces de leer y/o interpretar los cuestionarios utilizados en el estudio.

### **4. 3. Procedimientos del estudio**

#### **4. 3. 1. Reclutamiento de investigadores**

El Investigador Principal ha seleccionado a los investigadores colaboradores en función de su capacidad para cumplimentar satisfactoriamente el estudio de acuerdo con el protocolo. Se ha seleccionado una muestra lo más representativa posible del ámbito nacional considerado.

#### **4. 3. 2. Reclutamiento de pacientes**

Para evitar sesgos de selección, cada investigador de atención primaria ha incluido en el estudio a los primeros 3 pacientes dislipidémicos que han acudido a la consulta, habiendo sido tratados con pitavastatina durante un mínimo de 12 semanas y que cumplían con los criterios de selección.

En el caso de los investigadores que pertenecen al ámbito de la medicina hospitalaria, han incluido 6 pacientes.

#### **4. 3. 3. Pauta de visitas**

El estudio se ha realizado en una única visita, no existiendo por tanto un seguimiento de los pacientes. En esta visita se han evaluado los parámetros que se resumen en la tabla 11.

**Tabla 11. Procedimientos del estudio**

VISITAS	VISITA ÚNICA
Criterios Inclusión / Exclusión	X
Información y consentimiento informado	X
A cumplimentar por cada paciente:	
Variables sociodemográficas y clínicas del paciente	X
Datos analíticos disponibles antes y después de la administración de Pitavastatina	X
Tratamientos para la Dislipemia	X
Tratamientos concomitantes	X
Cuestionario de satisfacción TQSM-9	X
Cuestionario de adherencia al tratamiento de Morisky-Green	X
Causas de incumplimiento terapéutico	X
Acontecimientos adversos (caso que los hubiera)	X

#### 4. 3. 4. Desarrollo y Calendario del Estudio

Durante un período de 7 meses, los médicos han cumplimentado el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) con los datos de los pacientes que han sido seleccionados según los criterios de inclusión/exclusión.

El CRD ha sido diseñado para evitar en lo posible los errores de introducción de datos y lleva incorporado los dos cuestionarios, el test TSQM-9 y el de Morisky-Green (Anexos I y II).



### **4. 3. 5. Variables a recoger**

En la única visita realizada se recogieron datos: sociodemográficos y antropométricos; relativos a la enfermedad (antecedentes familiares de primer grado, tipo de dislipidemia y año de diagnóstico); relativos a otros factores de riesgo, enfermedad cardiovascular asociada y/o comorbilidades; de exploración física; de parámetros analíticos disponibles de los 6 meses anteriores a la consulta; del tratamiento empleado para la dislipidemia u otros fármacos; de los cuestionarios de cumplimiento (explorando causas de incumplimiento) y satisfacción con pitavastatina, y de inercia terapéutica. Se consideró control de perfil lipídico: valor de colesterol total (CT) < 200 mg/dl; cLDL < 130 mg/dl; cHDL > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres; TG < 150 mg/dl.

Las variables recogidas en el estudio han sido:

#### **4. 3. 5. 1. Datos Demográficos**

- Fecha nacimiento.
- Sexo.
- Raza.
- Lugar de residencia:
  - Rural <2.500 Habitantes.
  - Semiurbana de 2.500 a 15.000 Habitantes.
  - Urbana > de 15.000 Habitantes.
- Nivel de estudios:
  - Sin estudios.
  - Estudios primarios.
  - Estudios medios.
  - Estudios superiores.

- Situación familiar.
- Situación Económica.

#### **4. 3. 5. 2. Datos Relativos a la enfermedad**

- Antecedentes familiares (primer grado) de: cardiopatía isquémica o muerte súbita prematura, dislipemia, diabetes mellitus o HTA.
- Tipo de dislipemia (si se conocía):
  - Hipercolesterolemia.
  - Hipertrigliceridemia.
  - Hiperlipemia mixta (familiar combinada o disbetalipoproteinemia).
- Año de diagnóstico de la dislipidemia.

#### **4. 3. 5. 3. Datos relativos a otros factores de riesgo, enfermedad CV asociada y comorbilidades**

- Presencia de diabetes mellitus (DM-2) asociada. En caso afirmativo; año de diagnóstico, si estaba tratada farmacológicamente y si estaba habitualmente controlada.
- Presencia de HTA. En caso afirmativo año de diagnóstico, si estaba tratada farmacológicamente y si estaba habitualmente controlada.
- Antecedentes de cardiopatía isquémica (angina o infarto agudo de miocardio (IAM) o revascularización coronaria). Edad del primer episodio.
- Antecedentes de accidente vascular cerebral (AVC): ictus isquémico o accidente isquémico transitorio. Edad del primer episodio.
- Antecedentes de enfermedad arterial periférica (EAP): claudicación intermitente o índice tobillo-brazo alterado o by-pass en extremidad inferior o amputación de origen vascular. Edad del primer episodio
- Presencia de enfermedad renal crónica (cálculo función renal estimada según fórmula MDRD-4).

Las variables que se precisaban eran edad, creatinina, sexo y etnia.

- Fumador (En caso positivo se indicaba número cigarrillos/día y número años fumando), exfumador (número años fumando) o no fumador.
- Presencia de insuficiencia cardíaca.
- Presencia de ACxFA.
- Otras enfermedades: especificar.
- Ingesta enólica.
- Si se realiza actividad física con regularidad.
- Si se efectúa control dietético.
- Otras comorbilidades: especificar.

#### **4. 3. 5. 4. Datos relativos a la exploración física**

- Peso.
- Talla.
- Perímetro abdominal.
- Presión arterial sistólica y diastólica.
- Presencia o no de xantomas o xantelasmas o arco corneal (en menores de 45 años).

#### **4. 3. 5. 5. Datos relativos a parámetros analíticos**

En caso de estar disponibles en la historia clínica, se recogían los siguientes parámetros analíticos:

- Perfil lipídico: CT, cLDL, cHDL, y TG.
- Perfil glucémico: Glucosa, HB1Ac.
- Perfil renal: Creatinina.
- Hemograma: Hemoglobina, leucocitos, plaquetas.
- Enzimas hepáticas: AST, ALT, Fosfatasa Alcalina, GGT, CPK,
- PCR ultrasensible.
- Orina: presencia de microalbuminuria o proteinuria.
- Fibrinógeno y homocisteína.

Únicamente en el caso de estar disponibles, se recogían los datos antes y después de la administración de pitavastina.

#### **4. 3. 5. 6. Datos relativos al tratamiento farmacológico para la dislipemia**

- Dosis diaria de pitavastatina.
- Semanas con el fármaco antes de la visita.
- Otros fármacos hipolipemiantes asociados a pitavastatina.
- Estatinas Previas.

#### **4. 3. 5. 7. Datos relativos a otros fármacos NO hipolipemiantes**

- Otros fármacos: se indicaba el nombre genérico. Si era una asociación se indicaban los nombres genéricos de los fármacos que la componían.

#### **4. 3. 5. 8. Cuestionario Morisky-Green**

El test de Morisky-Green, validado en nuestro medio, consiste en una serie de 4 preguntas de contraste de respuesta dicotómica (sí/no), que se efectuaban de forma cordial y tranquila al paciente acerca de la conducta respecto al cumplimiento con su medicación para la dislipemia (pitavastatina), y proporciona información sobre las causas de incumplimiento, Anexo II. El paciente se consideraba cumplidor si respondía correctamente a las 4 preguntas. Esto es, el orden: no/sí/no/no.

En el caso de que el paciente se considerara incumplidor debía responder (cuando el test de Morisky-Green era menor de 4 puntos, es un mal cumplidor y se debía explorar la causa):

- Olvidos simples en la toma de la medicación.
- Desconocimiento de por qué debía de tomar la medicación.
- Aparición de efectos secundarios.
- Miedo a los efectos secundarios.
- Escaso soporte social, sanitario o familiar (mayores y dependientes).
- Falta de percepción de enfermedad.
- Tener el colesterol bien controlado con el primer envase de tratamiento.
- Decisión propia del paciente.

- Sustitución de la medicación por otras alternativas.
- Creencia de que no es necesario tomar nada.
- Alto precio del medicamento.
- No poder asistir a la consulta a retirar las recetas.
- No estar de acuerdo con el diagnóstico.
- Abandono en viajes y vacaciones.
- Carácter dominante y autoritario del médico, riñas y censuras.
- Mala relación médico-paciente.
- Polimedicación.

#### **4. 3. 5. 9. Cuestionario TSQM-9**

Se efectuaba el cuestionario de satisfacción versión TSQM-9, de forma sencilla y cordial, tratando de no influir en la respuesta. El TSQM en su versión original consta de 4 dominios (seguridad, eficacia, comodidad y satisfacción) independientes entre sí, con un total de 55 ítems de respuesta alternativa y con distinto valor en función de la respuesta, desde un valor muy insatisfecho a un valor muy satisfecho. En el TSQM-9 (Anexo I), empleado en el estudio REINA, se eliminaron las cuestiones referentes a efectos adversos (por su potencial capacidad de alterar los episodios que querían observarse: adherencia y satisfacción) y se consideraron sólo 3 dominios con 3 ítems cada uno de ellos: el dominio “Eficacia de la medicación” (ítems 1, 2 y 3), el dominio “Comodidad en tomar la medicación” (ítems 4, 5 y 6), y el dominio “Satisfacción global con la medicación” (ítems 7, 8 y 9). Cada respuesta tenía una puntuación: de 1 a 7 puntos en seis ítems (1, 2, 3, 4, 5, 6, y 9), y de 1 a 5 puntos en dos ítems (7 y 8). La satisfacción máxima con el medicamento correspondía a 59 puntos y la menor a 9 puntos.

#### **4. 3. 5. 10. Inercia terapéutica**

En todos aquellos pacientes incluidos en el presente estudio, que tras un evento cardiovascular se trataban con pitavastatina 2 mg/día y se podía justificar que tras 12 semanas de tratamiento con la misma, no alcanzaban objetivos terapéuticos de control del cLDL, se exploraba ¿qué actitud se había tomado?:

- No modificar la dosis.
- No modificar la dosis si estaba en cifras cercanas a los objetivos terapéuticos.
- Intensificar los cambios en el estilo de vida y no modificar la medicación.
- Duplicar la dosis de pitavastatina o emplear terapia combinada después de descartar incumplimiento terapéutico.
- Dejarlo con la misma dosis para evitar efectos secundarios.
- Dejarlo con la misma dosis para evitar interacciones farmacológicas.

#### **4. 3. 5. 11. Acontecimientos Adversos**

El presente estudio tiene un carácter observacional y por consiguiente no recoge información detallada sobre medicamentos y sobre su efectividad. No obstante, y de acuerdo con la legislación vigente en materia de farmacovigilancia y realización de estudios post-autorización y de tipo observacional, si durante el desarrollo del estudio el investigador tenía la sospecha de la aparición de una reacción adversa grave (que provocaba la muerte, amenazaba la vida, requería hospitalización o prolongaba la misma, producía una incapacidad persistente o significativa o una anomalía congénita, o bien se consideraba médicamente relevante) a un medicamento que estaba tomando el paciente, debía comunicarlo al centro autonómico de fármacovigilancia correspondiente, utilizando para ello la tarjeta amarilla del Sistema Español de Farmacovigilancia (<http://www.aemps.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/notificacionSRA-oct08.pdf>), del mismo modo que se suele hacer en la práctica clínica habitual o la hoja de Notificación de Reacciones que se acompañaba en el protocolo (Anexo V).

#### **4. 4. Criterios de retirada**

De acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus posteriores enmiendas, todo paciente tiene derecho a abandonar un estudio cuando quiera, por cualquier razón, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en sus cuidados

posteriores. Asimismo, el médico investigador tiene el derecho de retirar del estudio a un paciente cuando lo crea oportuno por el mejor interés del mismo.

Al tratarse de un estudio transversal, el único motivo de abandono era que el paciente retirase el consentimiento informado durante la propia visita de inclusión.

## **4. 5. Análisis estadístico y tratamiento de datossis**

### **4. 5. 1. Consideraciones generales**

Una vez finalizada la recogida de datos del último paciente, se procedió a revisar y validar los datos mediante procesos previamente concertados.

La base de datos clínica, una vez depurada, fue transferida a ficheros *datasets* de SAS® system versión 9.3 para su análisis estadístico.

Se ha efectuado un análisis estadístico de naturaleza descriptiva de todas las variables recogidas. Las categóricas se han resumido según el número mediante frecuencias y el porcentaje de sujetos de cada categoría. Las variables continuas se han expresado mediante las medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar (DE), mediana, los percentiles del 25% (P25) y el 75% (Q1 y Q3), y los valores extremos (mínimo y máximo). Cuando procedía se han presentado los intervalos de confianza bilaterales del 95%.

El tratamiento de los datos ausentes en el momento del análisis se ha efectuado de acuerdo a los requerimientos de los diferentes métodos estadísticos. En ningún caso se han usado métodos de interpolación o extrapolación para asignar a los ausentes.

Se han construido las tablas de contingencia que resultaban necesarias para el análisis cruzado de datos y los tests de hipótesis paramétricos y no paramétricos en dependencia de los resultados encontrados. Se han utilizado métodos de análisis univariados, bivariados y estratificados. Se ha realizado además un análisis exploratorio para valorar la relación entre las variables de interés y los diversos datos recogidos a lo largo del estudio.

#### **4. 5. 2. Objetivo principal: Análisis Principal**

El objetivo principal del estudio era evaluar la satisfacción de pacientes dislipémicos tratados con pitavastatina.

La satisfacción se ha determinado mediante la escala validada TSQM-9, describiendo la puntuación obtenida por cada uno de los ítems de 1 (poco satisfecho) a 7 (muy satisfecho) puntos (a excepción de los ítems 7 y 8, que se valoraron de 1 a 5) y la de cada dominio, que osciló de 0 a 100 puntos (a mayor satisfacción, mayor valor), obtenida de la suma de las puntuaciones transformadas de cada uno de los correspondientes ítems.

Se han buscado patrones socio-culturales (nivel de estudios, económico y marital), clínicos (prevención primaria y secundaria) y asistenciales (asistencia primaria o asistencia hospitalaria) relacionados con el grado de satisfacción con pitavastatina.

#### **4. 5. 3. Objetivos Secundarios**

El grado de adherencia o cumplimiento terapéutico se evaluó mediante el test de Morisky-Green, tanto en asistencia primaria como en hospitalaria, considerándose cumplidor si respondía a las cuatro preguntas siguiendo la secuencia no/sí/no/no. Los datos han sido correlacionados con la satisfacción del paciente con el tratamiento evaluada con la escala TSQM-9.

Se ha analizado el grado de satisfacción y adherencia al tratamiento según los datos relativos de la enfermedad, otros factores de riesgo asociado, enfermedad cardiovascular y comorbilidades. Y del mismo modo se ha examinado el grado de control del perfil lipídico, renal y glucémico en asistencia primaria y hospitalaria.

Los datos han sido tabulados en tablas de contingencia. Se calcularon las medias y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Se utilizó el test t de Student para la comparación de medias, la prueba chi cuadrado para la comparación de proporciones y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para la de variables de 2 muestras independientes que se miden en un nivel ordinal. Para la comparación de variables con la dosis de



pitavastatina empleada se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró un nivel de significación estadística asumiendo un error alfa inferior a 0,05.

## **4. 6. Gestión de datos**

### **4. 6. 1. Elaboración de la base de datos**

Se ha creado una base de datos informatizada, en la que se han grabado la integridad de los datos procedentes de los CRDs. La validación de las funciones de la aplicación se ha realizado mediante la introducción de datos procedentes de los CRDs simulados de forma previa al inicio del proceso de entrada de datos.

Se ha realizado una única entrada de datos en la base de datos.

#### **4. 6. 1. 1. Controles de calidad y consistencia**

La base de datos contiene reglas de coherencia interna y filtros con el fin de minimizar los posibles errores de entrada de datos.

Previamente al cierre de la base de datos definitiva se ha comprobado la consistencia de los valores de los criterios de inclusión/exclusión y de las evaluaciones clínicas.

#### **4. 6. 1. 2. Accesibilidad de los datos**

El acceso a la base de datos ha estado restringido, por seguridad, al Gestor de datos (diseño y entrada de datos) y al personal encargado de la transcripción de datos (entrada de datos).

#### **4. 6. 1. 3. Manejo de los datos perdidos o incompletos**

No se ha realizado ninguna imputación de datos ausentes (*missings*), y en todos los análisis estadísticos se han empleado únicamente los datos disponibles.

El estudio se ha realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Las copias de la Declaración de Helsinki y las enmiendas posteriores han sido proporcionadas bajo expresa solicitud a través de la página web de la

Asociación Médica Mundial (*World Medical Association*) en <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>

El estudio se ha desarrollado de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguran el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal como se describe en las Normas Tripartitas Armonizadas de la ICH para Buena Práctica Clínica 1996.

De acuerdo con las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies (Council for the International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Ginebra, 1991)* y las recomendaciones de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) sobre la revisión de los aspectos éticos de la investigación epidemiológica, este tipo de estudios, deben, excepto en ciertos casos específicos, someterse a revisión por un comité independiente.

Por ello, el estudio ha sido sometido para su evaluación a un Comité Ético de Investigación Clínica y ha sido notificado a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona y todos los participantes dieron su consentimiento por escrito.

## **4. 7. Aspectos éticos**

### **4. 7. 1. Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación**

Los pacientes incluidos en el estudio no han sido sometidos a ningún procedimiento experimental. Por ello la participación no ha entrañado ningún riesgo adicional.

#### **4. 7. 2. Hoja de información y formulario de consentimiento**

El investigador ha explicado a cada paciente la naturaleza del estudio, sus propósitos, procedimientos, duración estimada, los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación en el estudio, así como cualquier inconveniente que éste le hubiera podido suponer. Cada uno de los participantes ha sido advertido de que su participación en el estudio era voluntaria y de que podía abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afectase al tratamiento médico posterior del paciente, ni a la relación con el facultativo que atiende al paciente.

El paciente ha dispuesto del tiempo suficiente para leer y entender las explicaciones de la hoja de información (anexo III) antes de fechar y firmar el formulario de consentimiento informado (anexo IV) y ha recibido una copia del documento firmado. Ningún paciente ha podido ser incluido en el estudio sin haber sido otorgado el consentimiento informado.

#### **4. 7. 3. Confidencialidad de los datos**

La confidencialidad de los datos de cada paciente ha sido respetada en todo momento. Los datos originales se han conservado en los centros participantes y sólo tienen acceso a ellos el investigador del estudio o en caso de inspección por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas.

Los pacientes del estudio han sido identificados mediante un código. El investigador ha informado a los pacientes incluidos en el estudio que los datos obtenidos en el presente estudio serán guardados y analizados por ordenador y que se seguirían las regulaciones españolas sobre el manejo de datos computerizados (L.O.15/1999, de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal).

El investigador es la única persona que podía y debía conocer el origen de los datos recogidos y asociarlos al paciente.

Los datos personales (nombre completo, dirección, centro de trabajo, NIF) de los investigadores colaboradores han sido recogidos en un fichero informatizado con la única finalidad de facilitar aquellos aspectos logísticos y de organización necesarios para el desarrollo del Estudio. El fichero de datos ha sido sometido a tratamiento confidencial al amparo de lo que establece la normativa aplicable (L.O. 15/1999) y los investigadores colaboradores podrán ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, respecto de los datos personales que les hubieren sido recabados, solicitándolo por escrito al responsable del fichero.

#### **4. 8. Interferencia con los hábitos de prescripción del médico**

No procede.

#### **4. 9. Responsabilidades de todos los participantes en el estudio Investigador**

El investigador ha cumplido con las siguientes obligaciones:

- Comprometerse a llevar a cabo el estudio de acuerdo con lo que se establece en el protocolo del mismo. Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad ante las auditorías oportunas.
- Facilitar las inspecciones de las autoridades sanitarias, por lo cual mantendrá la documentación del estudio un mínimo de 5 años después de la presentación del informe final.
- Saber responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.
- Se ha responsabilizado de que la información registrada en el CRD es exacta, veraz y se ha obtenido de la forma indicada en el protocolo.
- El investigador es la única persona que podía y debía conocer el origen de los datos recogidos y asociarlos al paciente, siendo responsable de

que no figurara en el CRD información extra (no reclamada) que pueda identificar al paciente (nombre, DNI/NIF, NASS, CIP, dirección postal, teléfono ....).

- Especialmente, el investigador ha velado en todo momento por el mejor cuidado posible del paciente, anteponiendo siempre el bienestar y seguridad de los pacientes y de las personas que los atienden.

#### **4. 9. 1. Investigador principal**

El investigador principal ha cumplido todas las obligaciones como investigador del estudio y además ha firmado el protocolo y cualquier modificación del mismo, siendo co-responsable en la elaboración de los informes de seguimiento y finales, y contribuyendo a difundir los resultados del estudio. Se ha comprometido a no firmar ningún contrato que contenga cláusulas de secreto sobre eventuales resultados del estudio, ni compromiso a no difundir los hallazgos de la investigación, evitando en todo caso poner a riesgo la integridad del estudio (por ejemplo, por la publicación de resultados parciales de un investigador o un centro).

#### **4. 10. Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) / Comité Ético Independiente (CEI)**

El protocolo, el formulario de consentimiento informado propuesto y el resto de información para los pacientes, han sido revisados por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona.

Cualquier modificación del protocolo, que no fueran cambios administrativos, precisaba de una enmienda al protocolo que había de ser aprobada por los comités.

Los cambios en la dirección del estudio sin enmiendas, se consideraban como violaciones. Las violaciones también podían conducir a la descalificación de un centro para continuar participando en el estudio.

#### **4. 11. Obligaciones administrativas y legales.**

#### **4. 11. 1. Registro de los datos y conservación de documentos**

El investigador ha completado todos los datos reclamados en el CRD, siguiendo las pautas descritas para la cumplimentación del CRD y transmitiendo los datos según los procedimientos indicados por el promotor al inicio del estudio.

Los datos de los pacientes recogidos en el CRD durante el estudio se han documentado de manera anónima y el paciente sólo ha sido identificado por el número de paciente.

El investigador guardará, durante un período mínimo de 5 años, los documentos fuente originales indispensables para las inspecciones de las autoridades sanitarias.

Los datos de los CRDs se han introducido en una base de datos del estudio utilizando una entrada de datos única. Posteriormente, la información introducida en la base de datos ha sido verificada sistemáticamente.

#### **4. 11. 2. Informes de Seguimiento y Final**

Debido a la duración del estudio no ha sido necesaria la realización de un informe de seguimiento. Al finalizar el estudio se ha realizado un informe final de resultados que ha sido enviado al CEIC que ha evaluado el estudio y a la AEMPS.

#### **4. 11. 3. Difusión de Resultados**

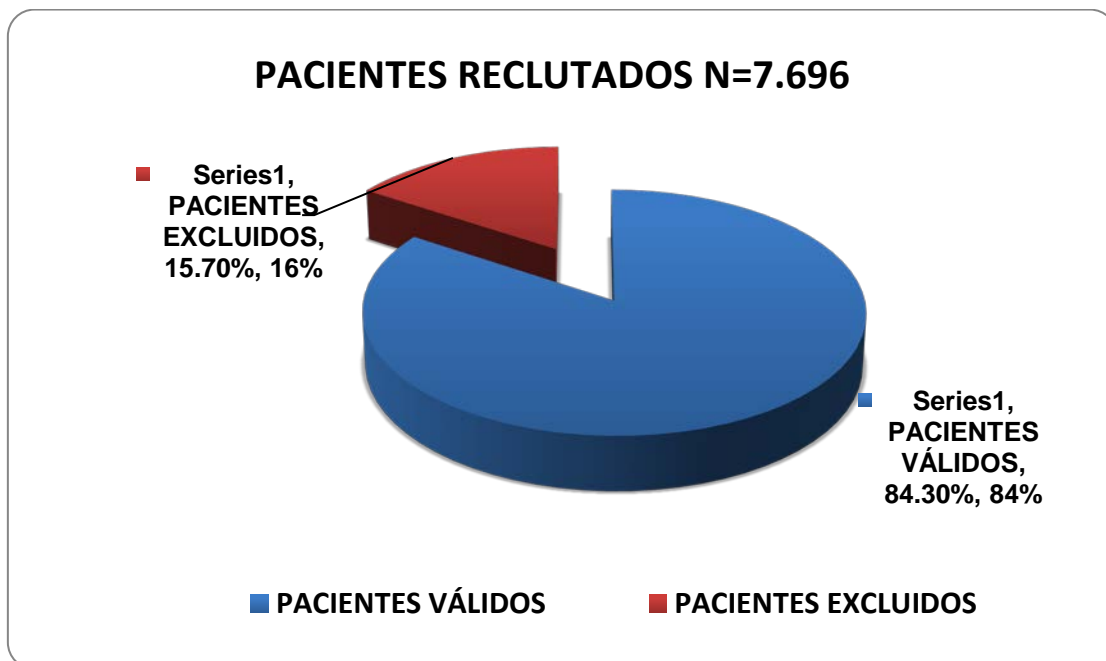
Cualquier presentación formal o publicación de los datos de este estudio, se ha considerado como una publicación conjunta por el(los) investigador(es). Al ser un estudio multicéntrico, ha sido obligatorio que la primera publicación se basara en todos los datos obtenidos de todos los pacientes analizados por el estadístico del estudio, como se estipula en el protocolo, y no por los mismos investigadores. Los investigadores participantes en el estudio han debido estar de acuerdo en no presentar datos obtenidos individualmente o por un subgrupo de centros antes de la primera publicación completa.

## **5. RESULTADOS**

## 5. 1. CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LA POBLACIÓN

Participaron en el estudio 1.500 médicos, que reclutaron a un total de 7.696 pacientes. De estos fueron excluidos 1.207 (15,7%), figura 16. Los principales motivos de exclusión fueron: no estar en tratamiento con pitavastatina al menos 12 semanas antes de la única visita del estudio (86,58%); ausencia de dislipidemia (9,53%); no haber firmado el consentimiento informado (1,9%); gestación (0,58%); pacientes incapaces de interpretar los cuestionarios utilizados en el estudio (0,83%), o cumplimentación insuficiente del cuestionario de satisfacción TSQM-9 (0,58%). Tabla 12 y figura 17.

**Figura 16. Pacientes reclutados, válidos y excluidos**

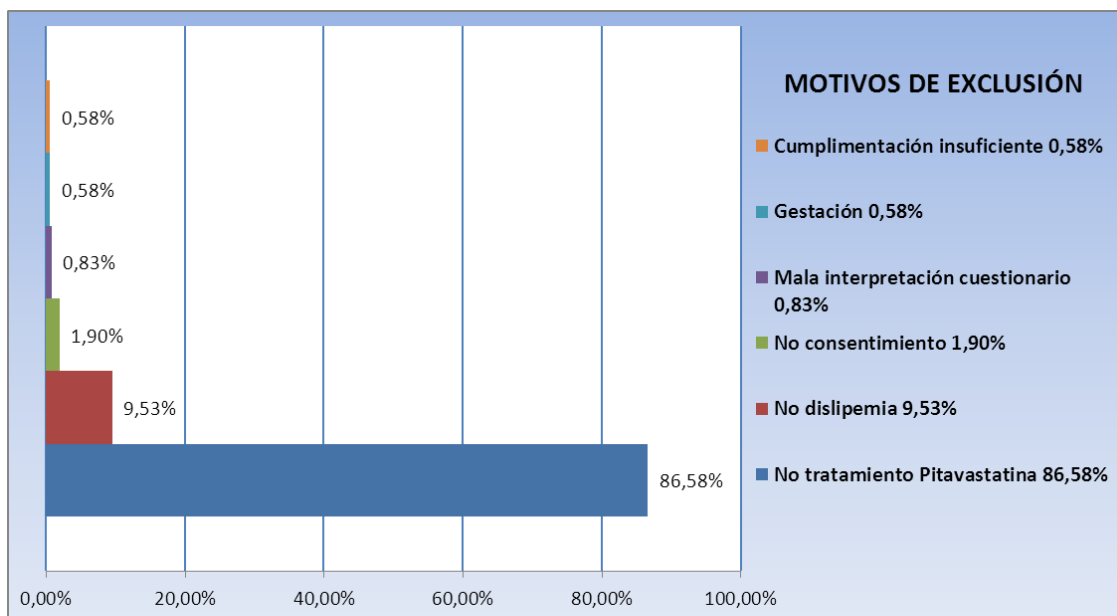


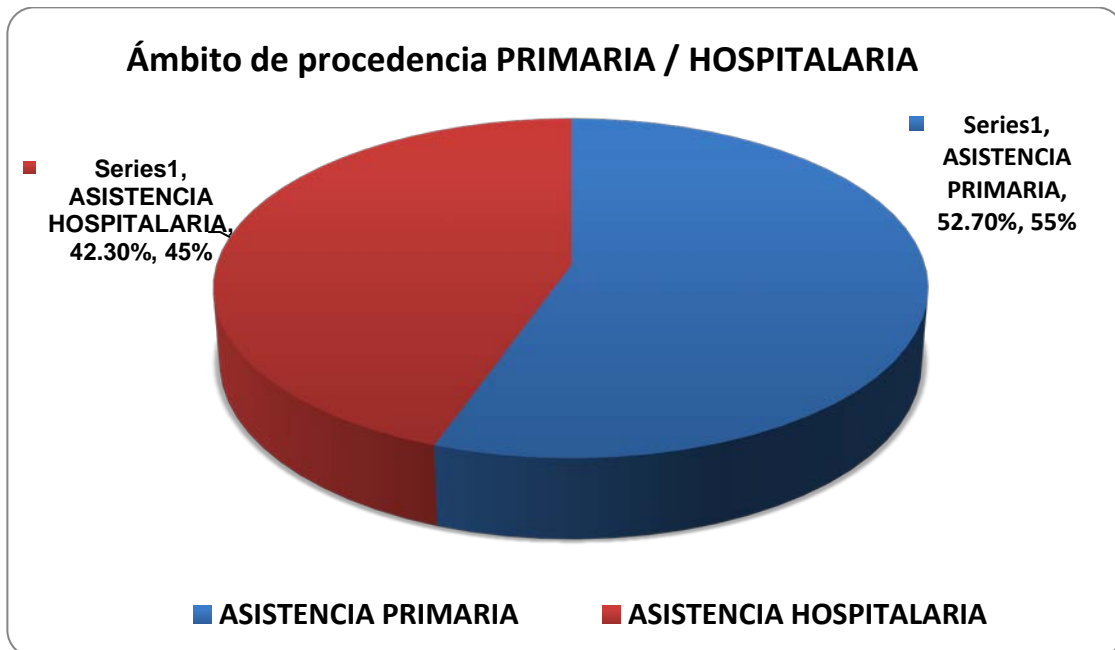
La muestra válida final fue de 6.489 pacientes (84,3%). El 52,7% procedían del ámbito de atención primaria y el 47,3% del de atención hospitalaria (Figura 18).



**Tabla 12. Pacientes reclutados, válidos y excluidos.**

	<b>Total de pacientes reclutados (n=7.696)</b>
Pacientes válidos	6.489 (84,3%)
Pacientes excluidos	1.207 (15,7%)
Motivo de exclusión	
Pacientes de edad inferior a 18 años	0 (0.0%)
Pacientes sin dislipemia	115 (9,53%)
Pacientes que no estén en tratamiento con Pitavastatina al menos 12 semanas antes de la única visita del estudio	1.045 (86,58%)
Pacientes que no hayan firmado la hoja de consentimiento informado	23 (1,9%)
Pacientes embarazadas	7 (0,58%)
Pacientes incapaces de leer y/o interpretar los cuestionarios utilizados en el estudio	10 (0,83%)
Pacientes con valores ausentes en el cuestionario de satisfacción TSQM-9 que no permitan calcular las puntuaciones	7 (0,58%)

**Figura 17. Motivos de exclusión.**

**Figura 18. Asistencia primaria u hospitalaria.**

En la tabla 13 se recogen los datos sociodemográficos (edad; sexo; raza; lugar de residencia; nivel de estudios; situación familiar; situación económica), de exploración física (Índice de Masa Corporal [IMC]; Perímetro abdominal; Presión Arterial Sistólica [PAS]; Presión Arterial Diastólica [PAD]), y los antecedentes familiares de primer grado.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de  $60,9 \pm 11,2$  años, siendo 3.893 (60,0%) de ellos hombres y 2.594 (40,0%) mujeres. El perfil demográfico más habitual entre los estudiados, correspondía a personas de origen caucásico 6.131 (98,4%), con residencia en zonas urbanas 3.980 (63,6%), un nivel de estudios primarios o medios (2.707 [43,3%] y 1.976 [31,6%] respectivamente), que vivía en pareja o con familiares (5.413 [87,0%]), y que poseía unos ingresos netos de entre 800 a 1500 €/mes (2.987 [48,4%]).

El IMC medio se situó en la franja del sobrepeso  $28,0 \pm 4,0$  kg/m<sup>2</sup>; con un perímetro abdominal de riesgo alto para las mujeres e incrementado para los hombres  $97,0 \pm 13,4$  cm. La PAS se mantuvo en cifras de  $132,9 \pm 12,7$  mmHg y la PAD en  $79,1 \pm 9,2$  mmHg.

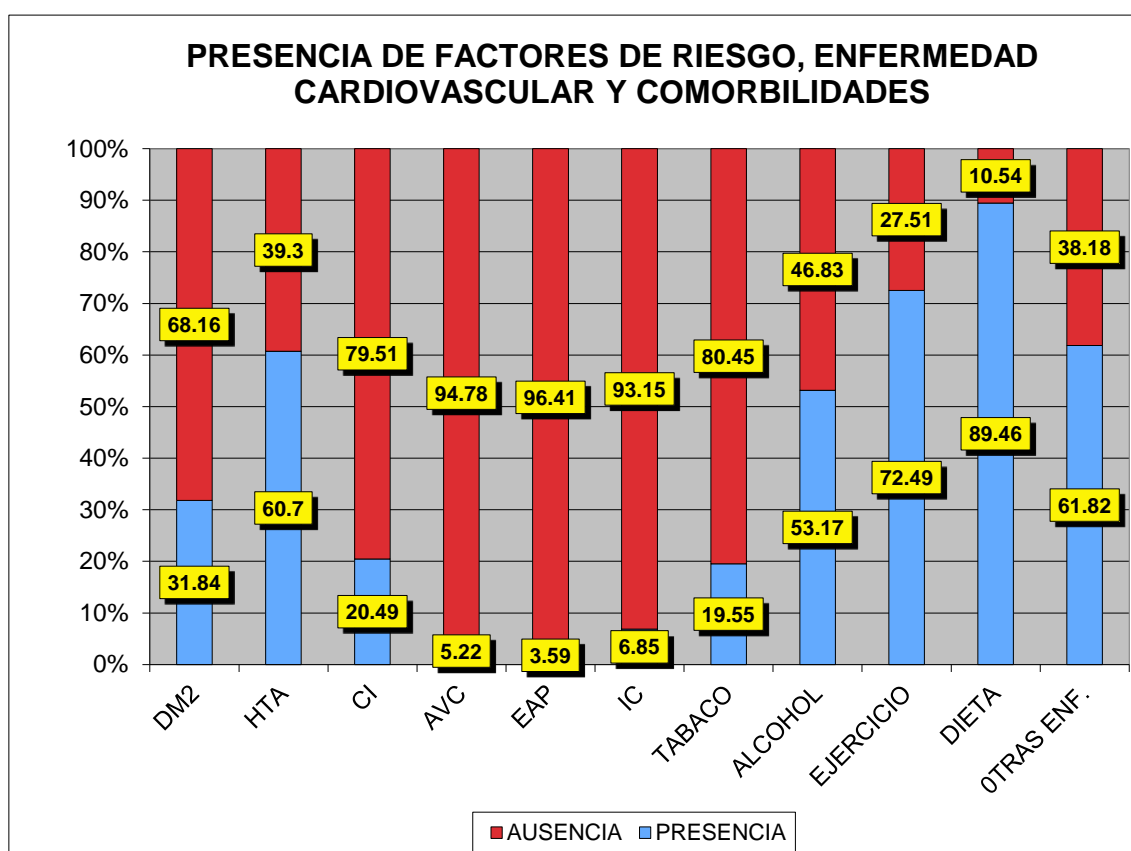
**Tabla 13. Características demográficas.**

	Total pacientes (n=6.489)
<b>Variable</b>	
<b>Edad (años)</b>	60,9 ± 11,2
<b>Sexo, n (%)</b>	
Hombre	3.893 (60,0%)
Mujer	2.594 (40,0%)
<b>Raza, n (%)</b>	
Caucásico	6.131 (98,4%)
Negro o afroamericano	44 (0,7%)
Asiático	21 (0,3%)
Otros	33 (0,5%)
<b>Lugar de residencia, n (%)</b>	
Rural (< 2.500 hab.)	676 (10,8%)
Semirrural (de 2.500 a 15.000 hab.)	1.599 (25,6%)
Urbana (> 15.000 hab.)	3.980 (63,6%)
<b>Nivel de estudios, n (%)</b>	
Sin estudios	624 (10,0%)
Estudios primarios	2.707 (43,3%)
Estudios medios	1.976 (31,6%)
Estudios superiores	944 (15,1%)
<b>Situación familiar, n (%)</b>	
Vive solo	756 (12,1%)
Vive en pareja o con familiares	5.413 (87,0%)
Otros	56 (0,9%)
<b>Situación económica, n (%)</b>	
Ingresos hasta 800 €	1.296 (21,0%)
Ingresos 800 € - 1500 € netos mes	2.987 (48,4%)
Ingresos superiores 1500 € netos mes	1.883 (30,5%)
<b>Datos de exploración física</b>	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,0 ± 4,0
Perímetro abdominal (cm)	97,0 ± 13,4
PAS (mmHg)	132,9 ± 12,7
PAD (mmHg)	79,1 ± 9,2
<b>Antecedentes familiares de primer grado, n (%)</b>	
Cardiopatía prematura isquémica	938 (15,3%)
Muerte súbita prematura	183 (3,0%)
Dislipemia	3.435 (55,7%)
Diabetes Mellitus	2.127 (34,6%)
Hipertensión Arterial	3.545 (57,7%)

El 15,3% de los pacientes incluidos presentaban antecedentes familiares de primer grado de cardiopatía prematura isquémica, el 3,0% de muerte súbita prematura, siendo más frecuente la presencia familiar de factores de riesgo cardiovascular como HTA (57,7%), dislipidemia (55,7%) y DM (34,6%).

Los factores de riesgo, enfermedades cardiovasculares, hábitos tóxicos, y comorbilidades asociados a dislipidemia con mayor frecuencia pueden observarse en la figura 19. En cuanto a los factores de riesgo el más frecuente fue la HTA (60,7%), con un tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de  $10,4 \pm 6,6$  años, estando en tratamiento antihipertensivo el 97,3% de ellos, de los cuales un 85,3% mantenían cifras de tensión arterial en niveles de control; seguida de la presencia de DM-2 (31,84%), con un tiempo desde el diagnóstico de  $9,0 \pm 6,7$  años, en tratamiento hipoglucémico el 93,1%, y con un adecuado control del perfil correspondiente en el 64,1% tabla 14.

**Figura 19. Presencia de FRCV, Enfermedad cardiovascular y comorbilidades**



**Tabla 14. Presencia de factores de riesgo asociados n=6.489**

PRESENCIA DE DM-2 ASOCIADA			Tiempo transcurrido desde el diagnóstico (años)	Recibe tratamiento farmacológico			¿Está habitualmente controlada?			
<b>Total no-missing</b>	<b>n</b>	6.161	<b>n</b>	1.786	<b>Total no-missing</b>	<b>n</b>	1.953	<b>Total no-missing</b>	<b>n</b>	1.957
<b>Sí</b>	<b>n (%)</b>	1.945 (31,6%)	<b>Media (Desv. estándar)</b>	9.0 (6,7)	<b>Sí</b>	<b>n (%)</b>	1.819 (93,1%)	<b>Sí</b>	<b>n (%)</b>	1.254 (64,1%)
<b>No</b>	<b>n (%)</b>	4.164 (67,6%)	<b>Mediana (Q1, Q3)</b>	8.0 (4,0/12,0)	<b>No</b>	<b>n (%)</b>	123 (6,3%)	<b>No</b>	<b>n (%)</b>	645 (33,0%)
<b>Desconoce</b>	<b>n (%)</b>	52 (0,8%)	<b>(Min, Max)</b>	0/49	<b>Desconoce</b>	<b>n (%)</b>	11 (0,6%)	<b>Desconoce</b>	<b>n (%)</b>	58 (3,0%)
<b>Missing</b>	<b>n</b>	328	<b>Missing</b>	4.703	<b>Missing</b>	<b>n</b>	4.536	<b>Missing</b>	<b>n</b>	4.532
PRESENCIA DE HTA			Tiempo transcurrido desde el diagnóstico (años)	Recibe tratamiento farmacológico			¿Está habitualmente controlada?			
<b>Total no-missing</b>	<b>n</b>	6.184	<b>n</b>	3.370	<b>Total no-missing</b>	<b>n</b>	3.653	<b>Total no-missing</b>	<b>n</b>	3.637
<b>Sí</b>	<b>n (%)</b>	3.737 (60,4%)	<b>Media (Desv. estándar)</b>	10,4 (6,6)	<b>Sí</b>	<b>n (%)</b>	3.553 (97,3%)	<b>Sí</b>	<b>n (%)</b>	3.103 (85,3%)
<b>No</b>	<b>n (%)</b>	2.420 (39,1%)	<b>Mediana (Q1, Q3)</b>	10,0 (6,0/14,0)	<b>No</b>	<b>n (%)</b>	88 (2,4%)	<b>No</b>	<b>n (%)</b>	467 (12,8%)
<b>Desconoce</b>	<b>n (%)</b>	27 (0,4%)	<b>(Min, Max)</b>	0/52	<b>Desconoce</b>	<b>n (%)</b>	12 (0,3%)	<b>Desconoce</b>	<b>n (%)</b>	67 (1,8%)
<b>Missing</b>	<b>n</b>	305	<b>Missing</b>	3.119	<b>Missing</b>	<b>n</b>	2.836	<b>Missing</b>	<b>n</b>	2.852

Tabla 15. Enfermedad cardiovascular asociada n=6.489

ANGINA, IAM o REVASCULARIZACIÓN CORONARIA				Edad del primer episodio (años)	ICTUS ISQUÉMICO, ACCIDENTE ISQUEMICO TRANSITORIO				Edad del primer episodio (años)	
Total no-missing	n	6.083	n	1.180	Total no-missing	n	6.072	n	290	
Sí	n (%)	1.236 (20,3%)	Media (Desv. estándar)	67,9 (13,8)	Sí	n (%)	315 (5,2%)	Media (Desv. estándar)	75,5 (16,1)	
No	n (%)	4.796 (78,8%)	Mediana (Q1, Q3)	58,0 (51,0/65,0)	No	n (%)	5.717 (94,2%)	Mediana (Q1, Q3)	63,0 (54,3/70,0)	
Desconoce	n (%)	51 (0,8%)	(Min,Max)	18/2010	Desconoce	n (%)	40 (0,7%)	(Min, Max)	31/2007	
Missing	n	406	Missing	5.309	Missing	n	417	Missing	6.199	
ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA				Edad del primer episodio (años)	INSUFICIENCIA CARDIACA				OTRAS ENFERMEDADES	
Total no-missing	n	6.063	n	197	Total no-missing	n	6.061	Total no-missing	n	5.991
Sí	n (%)	214 (3,5%)	Media (Desv. estándar)	71,3 (13,9)	Sí	n (%)	412 (6,8%)	Sí	n (%)	2.533 (42,3%)
No	n (%)	5.753 (94,9%)	Mediana (Q1, Q3)	61,0 (53,0/69,0)	No	n (%)	5.604 (92,5%)	No	n (%)	3.329 (55,6%)
Desconoce	n (%)	96 (1,6%)	(Min, Max)	34/2009	Desconoce	n (%)	45 (0,7%)	Desconoce	n (%)	129 (2,2%)
Missing	n	426	Missing	6.292	Missing	n	428	Missing	n	498

La ECV más frecuente fue la presencia de CI en el 20,49% de los encuestados, con una edad media de aparición del primer episodio de 67,9±13,8 años; mientras que el 5,22% presentaron antecedentes de AVC, con una media de edad de aparición del primer episodio más tardía 75,5±16,1 años. Otras patologías asociadas fueron IC (6,85%) y Enfermedad Arterial Periférica –EAP- (3,59%, media de edad del primer episodio 71,3±13,9), tabla 15.

**Tabla 16. Presencia de otras comorbilidades I n=6.489**

<b>HÁBITO TABÁQUICO</b>						
<b>FUMADOR</b>			<b>Nº de cigarrillos/día</b>		<b>Nº de años fumando</b>	
<b>Total no-missing</b>	<b>n</b>	5.646	<b>n</b>	1.166	<b>n</b>	1.102
<b>Sí</b>	<b>n (%)</b>	1.206 (21,4%)	<b>Media (Desv. estándar)</b>	16,3 (9,1)	<b>Media (Desv. estándar)</b>	26,4 (10,1)
<b>No</b>	<b>n (%)</b>	4.420 (78,3%)	<b>Mediana (Q1, Q3)</b>	15,0 (10,0/20,0)	<b>Mediana (Q1, Q3)</b>	25,0 (20,0/30,0)
<b>Desconoce</b>	<b>n (%)</b>	20 (0,4%)	<b>(Min, Max)</b>	1/130	<b>(Min, Max)</b>	3/74
<b>Missing</b>	<b>n</b>	843	<b>Missing</b>	5.323	<b>Missing</b>	5.387
<b>EXFUMADOR</b>			<b>Nº de años fumando</b>		<b>Tiempo desde el año de abandono del hábito (años)</b>	
<b>Total no-missing</b>	<b>n</b>	4.053	<b>n</b>	1.596	<b>n</b>	1.557
<b>Sí</b>	<b>n (%)</b>	1.709 (42,2%)	<b>Media (Desv. estándar)</b>	25,0 (10,4)	<b>Media (Desv. estándar)</b>	9,8 (7,1)
<b>No</b>	<b>n (%)</b>	2.310 (57,0%)	<b>Mediana (Q1, Q3)</b>	25,0 (19,0/30,0)	<b>Mediana (Q1, Q3)</b>	9,0 (4,0/13,0)
<b>Desconoce</b>	<b>n (%)</b>	34 (0,8%)	<b>(Min, Max)</b>	1/68	<b>(Min, Max)</b>	0/35
<b>Missing</b>	<b>n</b>	2.436	<b>Missing</b>	4.893	<b>Missing</b>	4.932

La ingesta enólica esporádica (43,8%) y habitual (9,1) sumaba el 52,9%; y el hábito tabáquico el 19,55% -entre los que fumaban lo hacían en cantidad media de un 1 paquete/día, con un media de 26,4±10,1 años fumando. El 42,2% de los encuestados se declaró exfumador, habiendo mantenido el hábito durante una media de 25,0±10,4 años, y con un tiempo desde el abandono de 9,8±7,1 años.

En cuanto a los hábitos saludables, el 72,49% declararon realizar ejercicio físico con regularidad (el 43% < 30 minutos/día y el 29,49% ≥ 30 minutos/día), y el 89,46% de los pacientes estudiados manifestaron seguir los consejos dietéticos (aunque únicamente en el 38,5% de ellos la dieta se consideró adecuada). La comorbilidad con otras enfermedades se objetivó en el 18,61% de los casos. Tablas 16 y 17

**Tabla 17. Presencia de otras comorbilidades II n=6.489**

INGESTA ENÓLICA			ACTIVIDAD FÍSICA CON REGULARIDAD		
Total no-missing	n	6.165	Total no-missing	n	6.184
No bebedor / Raramente	n (%)	2.876 (46,7%)	Nada	n (%)	1.692 (27,4%)
Esporádico	n (%)	2.702 (43,8%)	<30 min. día	n (%)	2.662 (43,0%)
Habitual	n (%)	564 (9,1%)	>30 min. día	n (%)	1.797 (29,1%)
Desconoce	n (%)	23 (0,4%)	Desconoce	n (%)	33 (0,5%)
Missing	n	324	Missing	n	305
CONTROL DIETÉTICO			OTRAS COMORBILIDADES		
Total no-missing	n	6.100	Total no-missing	n	5.705
Sí	n (%)	2.347 (38,5%)	Sí	n (%)	998 (17,5%)
Regular	n (%)	3.110 (51,0%)	No	n (%)	4.366 (76,5%)
No	n (%)	643 (10,5%)	Desconoce	n (%)	341 (6,0%)
Missing	n	389	Missing	n	784



El patrón lipídico más frecuente fue la hipercolesterolemia aislada (62,5%), seguido de hiperlipidemias mixta (30,3%) e hipertrigliceridemia aislada (1,7%), tabla 18 y figura 20. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de perfil lipídico alterado fue de  $8,1 \pm 6,3$  años, tabla 19.

**Tabla 18. Tipo de dislipemia.**

		Total pacientes (n=6.489)
<i>Tipo de dislipemia</i>		
Total no-missing	n	6.232
Hipercolesterolemia	n (%)	3.895 (62,5%)
Hipertrigliceridemia	n (%)	105 (1,7%)
Hiperlipidemia mixta	n (%)	1.890 (30,3%)
Desconoce	n (%)	342 (5,5%)
Missing	n	257

**Figura 20. Tipo de dislipemia.**

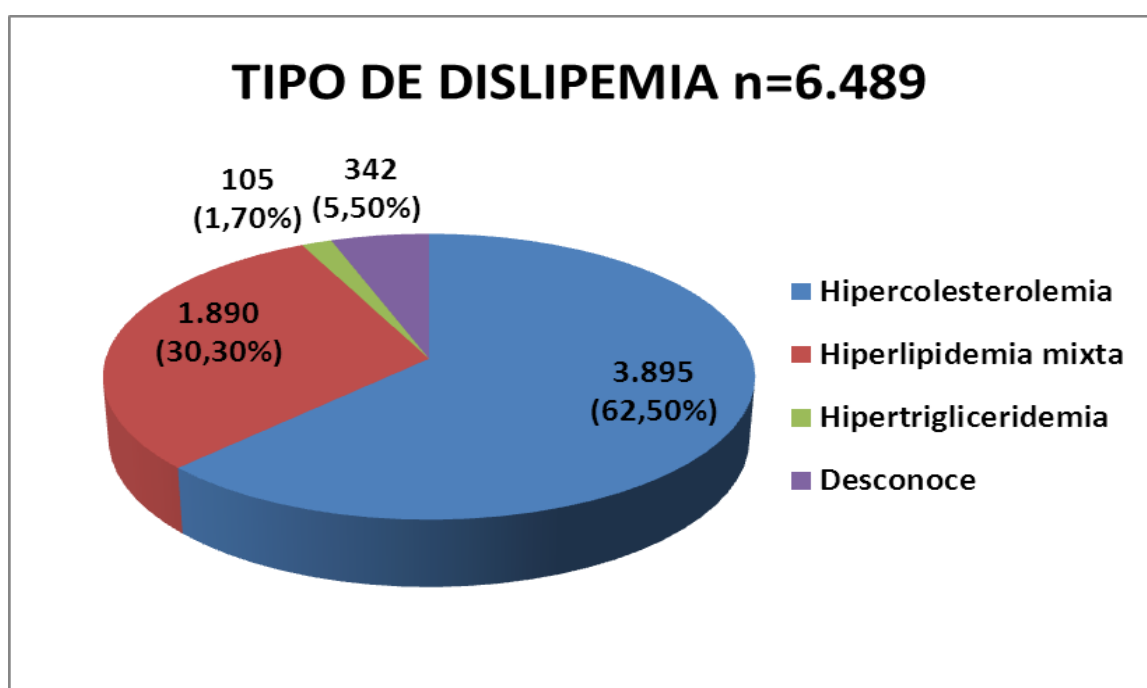
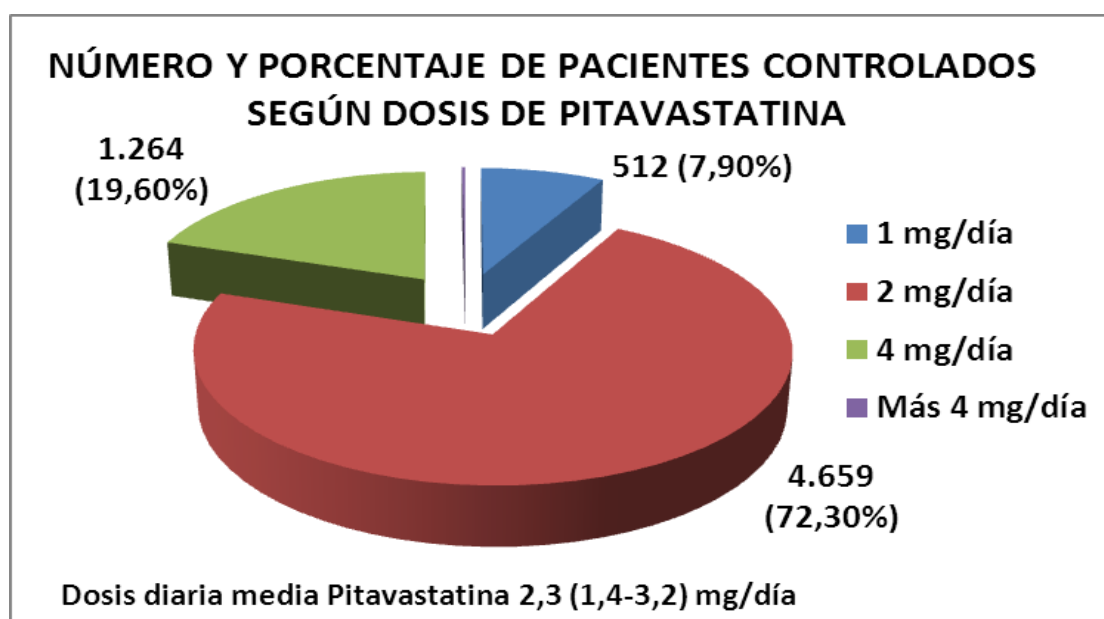


Tabla 19. Tiempo desde el diagnóstico.

		Total pacientes (n=6.489)
<b>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico</b>	n	5.831
<b>(años)</b>		
	Media (Desv. estándar)	8,1 (6,3)
	Mediana (Q1, Q3)	7,0 (3,0 / 12,0)
	(Min, Max)	0 / 61
	Missing	658

Tabla 20. Dosis diaria de Pitavastatina.

		Total pacientes (n=6.489)
<b>Dosis (mg)</b>	N	6.444
	Media (Desv. estándar)	2,3 (0,9)
	Mediana (Q1, Q3)	2,0 (2,0 / 2,0)
	(Min, Max)	1 / 6
	Missing	45
<b>Dosis</b>		
Total no-missing	N	6.444
1 mg	n (%)	512 (7,9%)
2 mg	n (%)	4.659 (72,3%)
3 mg	n (%)	1 (0,0%)
4 mg	n (%)	1.264 (19,6%)
5 mg	n (%)	6 (0,1%)
6 mg	n (%)	2 (0,0%)
Missing	n	45

**Figura 21. Porcentaje de pacientes controlados según dosis.**

La mayor parte de los pacientes (80,2%) que participaron en el estudio precisaron, para un control óptimo de su perfil lipídico, una dosis de pitavastatina de 2 (72,3%) mg/día. El 7,9% precisó para llegar a objetivos de control 1 mg/día, y el 19,6% restante fue tratado con 4 mg/día. De forma excepcional (8 pacientes) precisaron más de 4 mg/día. La dosis diaria media empleada de pitavastatina fue  $2,3 \pm 0,9$  mg/día, tabla 20 y figura 21.

El tiempo medio transcurrido en tratamiento con la estatina a estudio en el momento de la única entrevista realizada fue de  $17,8 \pm 7,3$  semanas, tabla 21.

**Tabla 21. Tiempo transcurrido en tratamiento con Pitavastatina hasta la visita actual.**

		Total pacientes (n=6.489)
Tiempo (semanas)	n	6.489
	Media (Desv. estándar)	17,8 (7,3)
	Mediana (Q1, Q3)	16,0 (13,0 / 20,0)
	(Min, Max)	12 / 60
	Missing	0

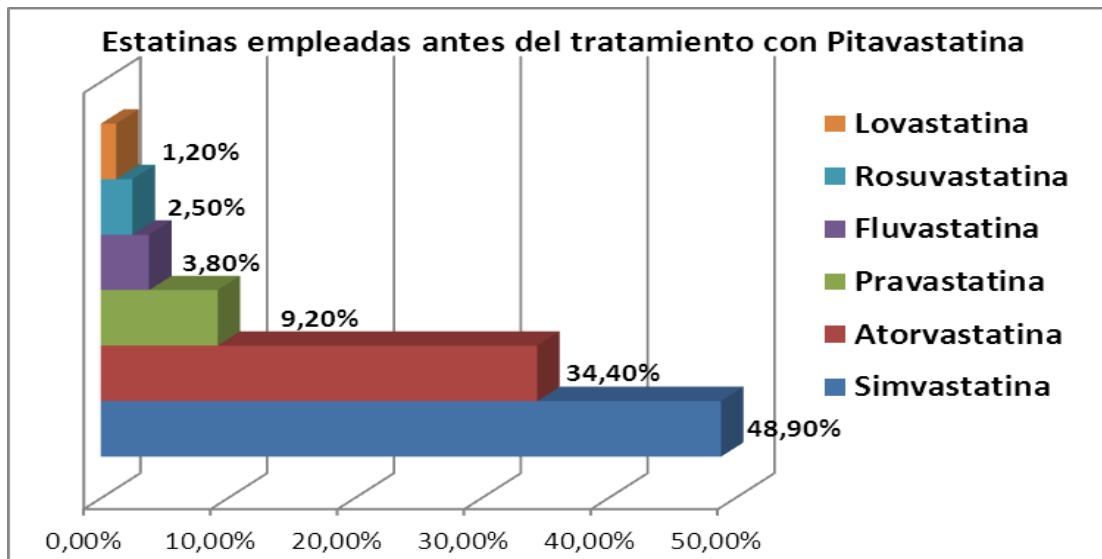
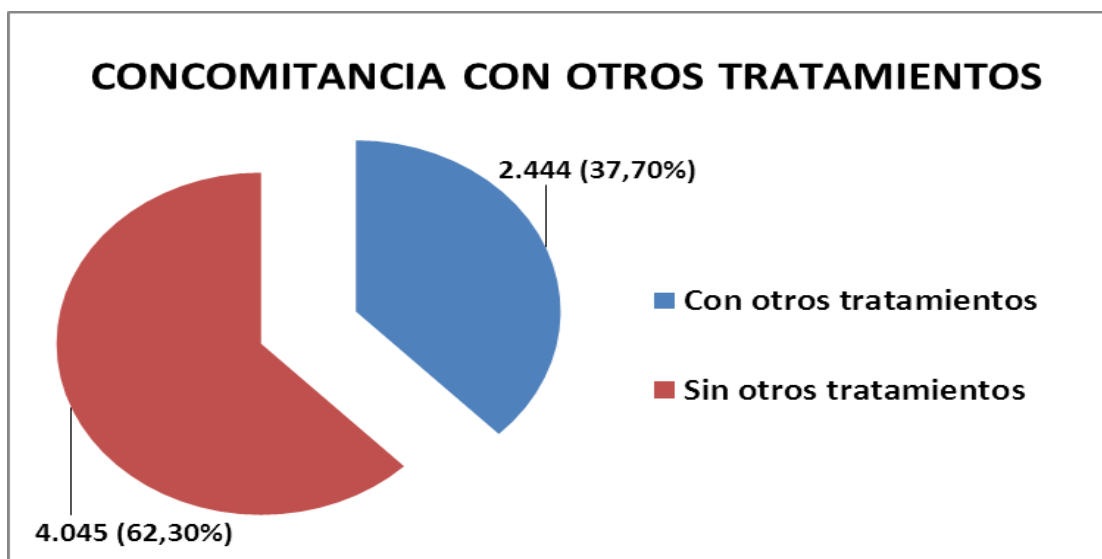
El 73,7% de los pacientes habían requerido, antes del estudio, tratamiento con otra estatina, destacando el empleo previo de simvastatina (48,9% de ellos) y atorvastatina (34,4%). En menor número de casos se utilizaron otras moléculas: pravastatina (9,2%), fluvastatina (3,8%), rosuvastatina (2,5%) o lovastatina (1,2%), tabla 22 y figura 22. Además el 37,7% se encontraban en tratamiento con otros fármacos, tabla 23 y figura 23.

**Tabla 22. Descripción de la toma de estatinas previas.**

		Total pacientes (n=6.489)
<b><i>Estatinas previas</i></b>		
Total no-missing	n	6.488
Sí	n (%)	4.784 (73,7%)
No	n (%)	1.704 (26,3%)
Missing	n	1
<b><i>Estatinas previas</i></b>		
Total no-missing	n	5.436
Atorvastatina	n (%)	1.870 (34,4%)
Fluvastatina	n (%)	209 (3,8%)
Lovastatina	n (%)	64 (1,2%)
Pravastatina	n (%)	498 (9,2%)
Rosuvastatina	n (%)	138 (2,5%)
Simvastatina	n (%)	2.657 (48,9%)
Missing	n	0

**Tabla 23. Otros fármacos.**

		Total pacientes (n=6.489)
<b><i>Otros tratamientos</i></b>		
Total no-missing	n	6.489
Pacientes sin otros tratamientos	n (%)	4.045 (62,3%)
Pacientes con otros tratamientos	n (%)	2.444 (37,7%)
Missing	n	0

**Figura 22. Tratamiento con estatinas previo al inicio con Pitavastatina.****Figura 23. Utilización de otros fármacos concomitantes.**

La presencia de acontecimientos adversos fue poco significativa (0,6%), tabla 24 y figura 24.

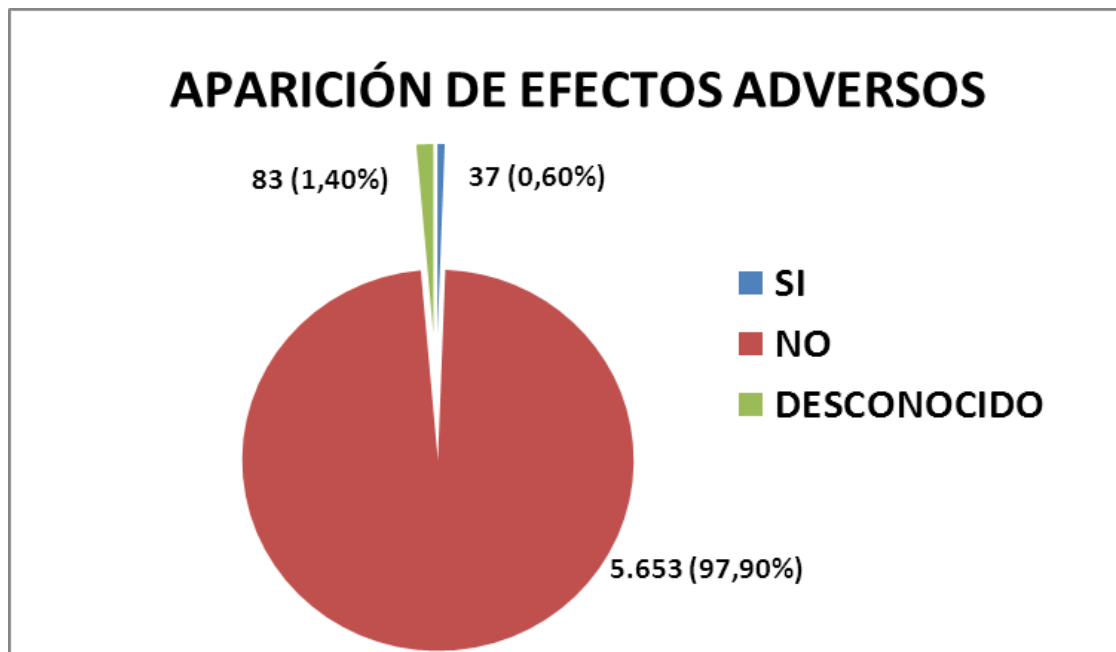
Tal y como se objetiva en la figura 25, el uso de pitavastatina modificó favorablemente el perfil lipídico de los pacientes. Así, después de la intervención terapéutica el porcentaje de pacientes que alcanzó cifras objetivo de CT aumentó un 51,1% con respecto al inicio del estudio, pasando del 11,4% inicial al 62,5% posterior; 54,2% en el caso de las cifras de cLDL (18,1 y 72,3%,

antes y después de pitavastatina); 25,5% (45,0 – 70,5%) y 20,1% (41,9 – 62,0%) en las de cHDL y TG.

**Tabla 24. Presencia de Acontecimientos Adversos.**

		Total pacientes (n=6.489)
<b>Presencia de Acontecimientos Adversos</b>		
Total no-missing	n	5.773
Sí	n (%)	37 (0,6%)
No	n (%)	5.653 (97,9%)
Desconocido	n (%)	83 (1,4%)
Missing	n	716

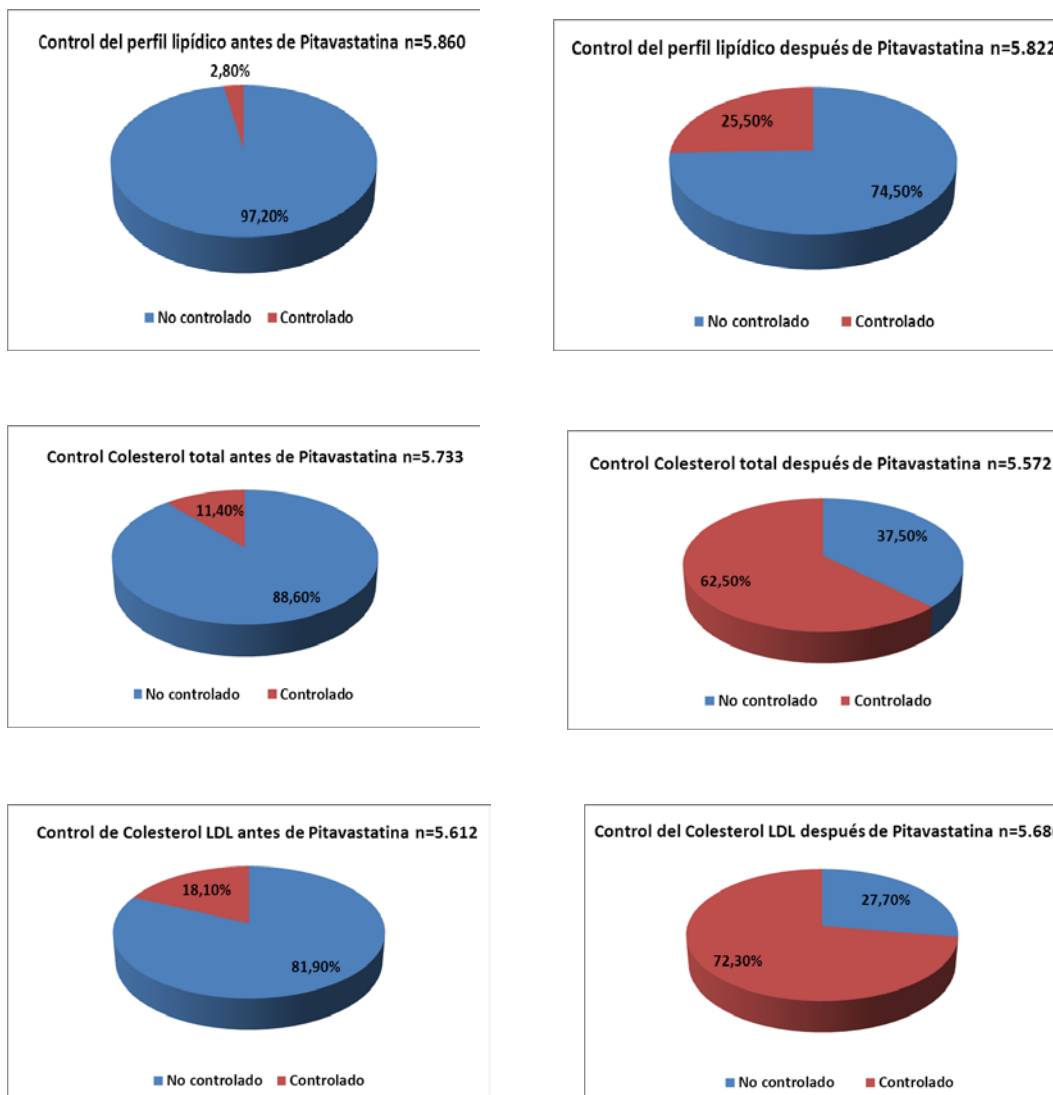
**Figura 24. Presencia de efectos adversos.**

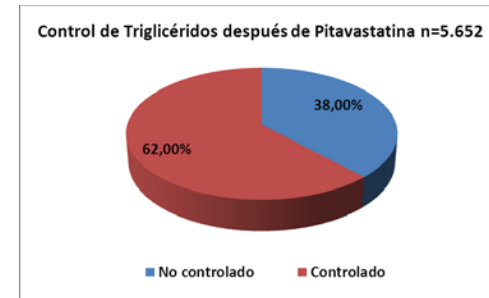
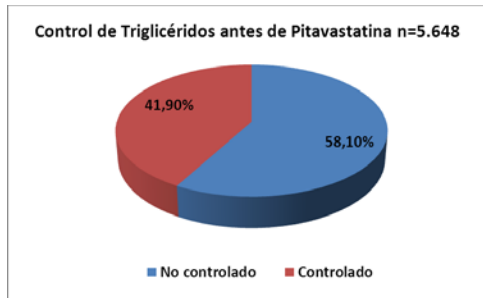
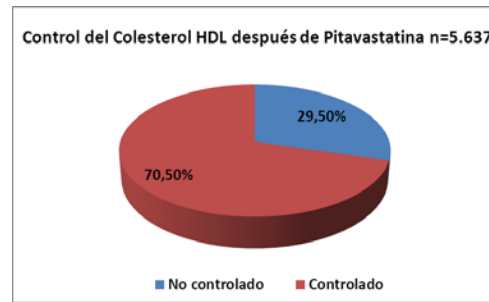
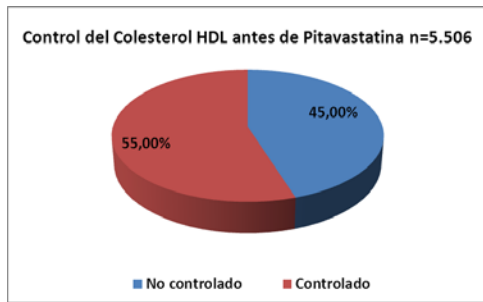


Estos efectos, como se puede observar en la tabla 25 fueron dependientes de la dosis. Se consiguieron, por tanto, importantes reducciones del CT -24,31%- (251,7±44,3 mg/dl antes del tratamiento y 190,5 ± 33,1 mg/dl después del mismo); del cLDL -30,90%- (161,8±38,9 mg/dl antes y 111,8±30,5 mg/dl después del tratamiento) y de los TG -19,70%- (175,1±82,3 mg/dl antes y

140,6±58,8 mg/dl después). Del mismo modo se vio incrementado el cHDL hasta en un 8,10% (49,4±17,8 mg/dl antes de pautar la estatina y 53,4±15,9 mg/dl después de hacerlo), tabla 26. Como se ha manifestado los parámetros clínicos sufrieron reducciones (CT, cLDL y TG) o incrementos (cHDL) proporcionales a la dosis empleada de pitavastatina. Así en el caso del CT la reducción pasó del 20,1% al 24,56% o 25,21% tras emplear las dosis de 1, 2 o 4 mg/día. Hechos similares tuvieron lugar en las cifras de cLDL y TG, objetivándose reducciones del 26,91%; 30,63% y 33,38% en el primer caso, y del 15,0%; 19,77% y 20,96% en el segundo.

**Figura 25. Control del perfil lipídico antes y después de Pitavastatina**





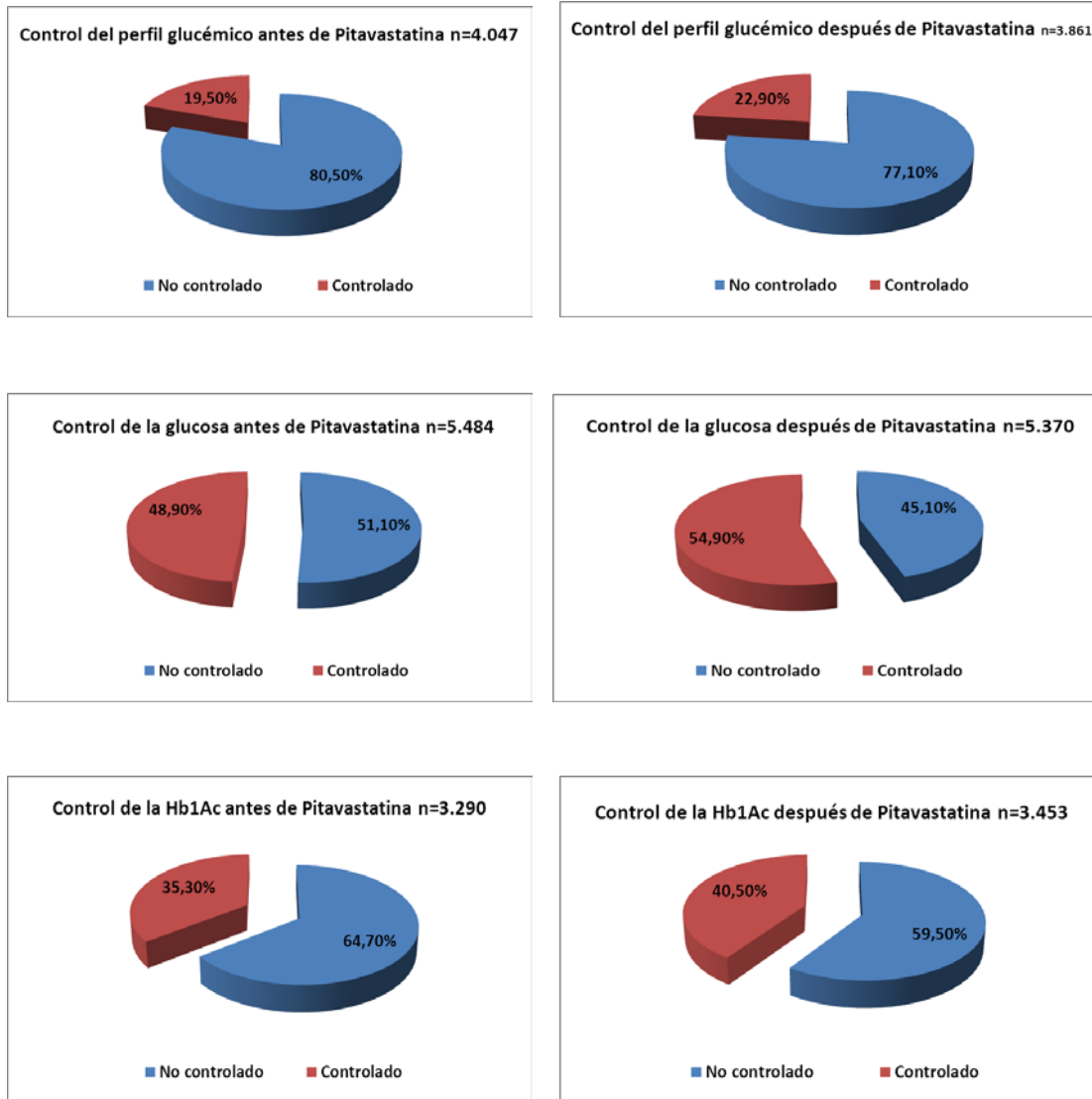
El incremento del cHDL igualmente dependió de la dosis empleada siendo del 5,08% con la utilización de 1 mg/día, 8,02% con 2 mg/día y 9,32% con 4 mg/día. En todos los casos (a excepción de las cifras de TG,  $p=0,0972$ ) la relación entre la evolución del perfil lipídico y la dosis de pitavastatina empleada fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

El análisis del resto de parámetros bioquímicos objetivó, igualmente, modificaciones en algunos casos: glucosa  $111,0 \pm 36,2$  mg/dl antes del uso de pitavastatina y  $105,6 \pm 27,4$  mg/dl tras el tratamiento; hemoglobina glicosilada [Hb A1c]  $6,44 \pm 1,35\%$  antes y  $6,27 \pm 1,10\%$  después. Al igual que en el perfil lipídico, la reducción media de la glucemia y la Hb A1c fue proporcionalmente mayor en función de la dosis de pitavastatina empleada. Así se objetivaron reducciones medias de glucemia del 4,14%; 4,55% y 6,20% según se tratara con 1, 2 ó 4 mg/día y del 1,99%; 2,50% y 3,37% en la Hb A1c. Aunque la modificación de las cifras de glucemia fue estadísticamente significativa ( $p=0,0007$ ), no ocurrió lo mismo con la Hb A1c ( $p=0,0764$ ). No obstante, en datos globales, el porcentaje de pacientes que consiguieron controlar su perfil glucémico se vio discretamente aumentado (3,4%) –pasando del 19,5% de pacientes con perfil glucémico controlado al inicio de la intervención al 22,9% después de ella- (al finalizar el estudio un 6% más de pacientes presentaban



su cifras de glucemia en niveles óptimos de control [48,9%-54,9%], y un 5,2% [35,3%-40,5%] en el caso de la Hb1Ac), figura 26, tablas 25 y 26.

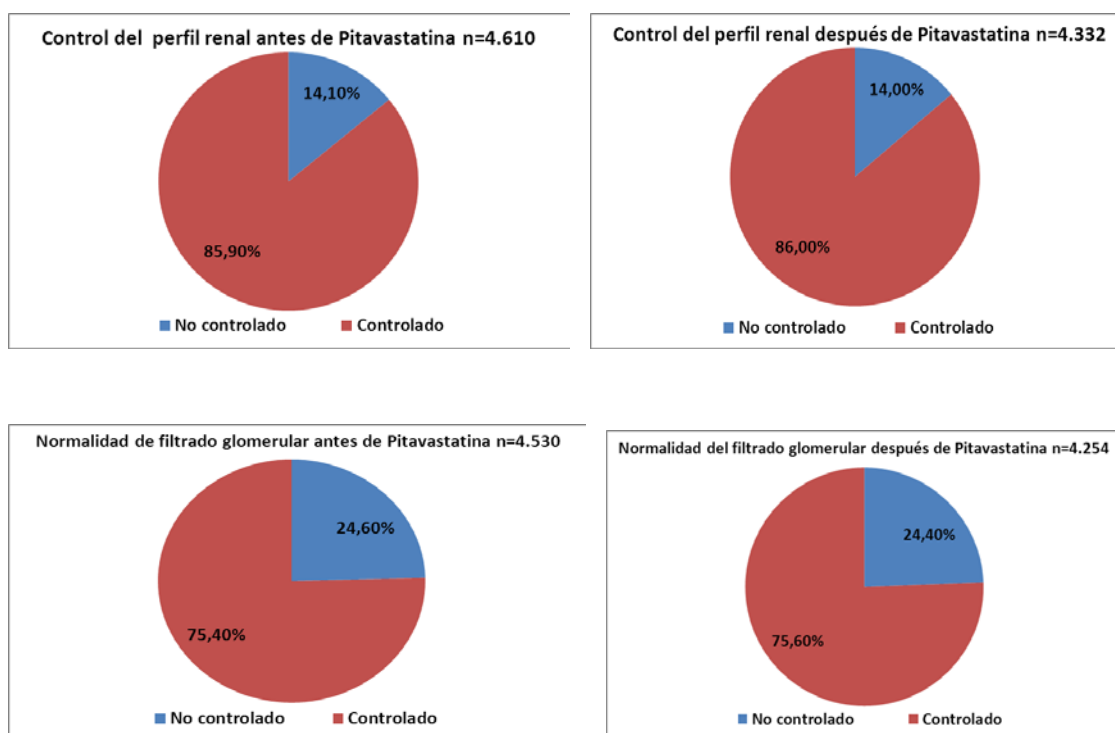
**Figura 26. Control del perfil glucémico antes y después de Pitavastatina.**



En lo que hace referencia al control del perfil renal no sufrió cambios antes y después de la toma de Pitavastatina. La creatinina prácticamente no tuvo modificaciones  $1,07 \pm 0,71$  mg/dl antes y  $1,07 \pm 0,75$  después, siguiendo la misma tendencia el filtrado glomerular  $75,1 \pm 26,9$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> antes del estudio y  $76,0 \pm 28,4$  mL/min/1.73m<sup>2</sup> al finalizar. En ambos casos su relación con la dosis de estatina empleada no fue proporcional pero sí estadísticamente significativa ( $p=0,0003$  para la creatinina y  $0,0071$  para el filtrado glomerular), manteniéndose el porcentaje de pacientes controlados estable (alrededor del

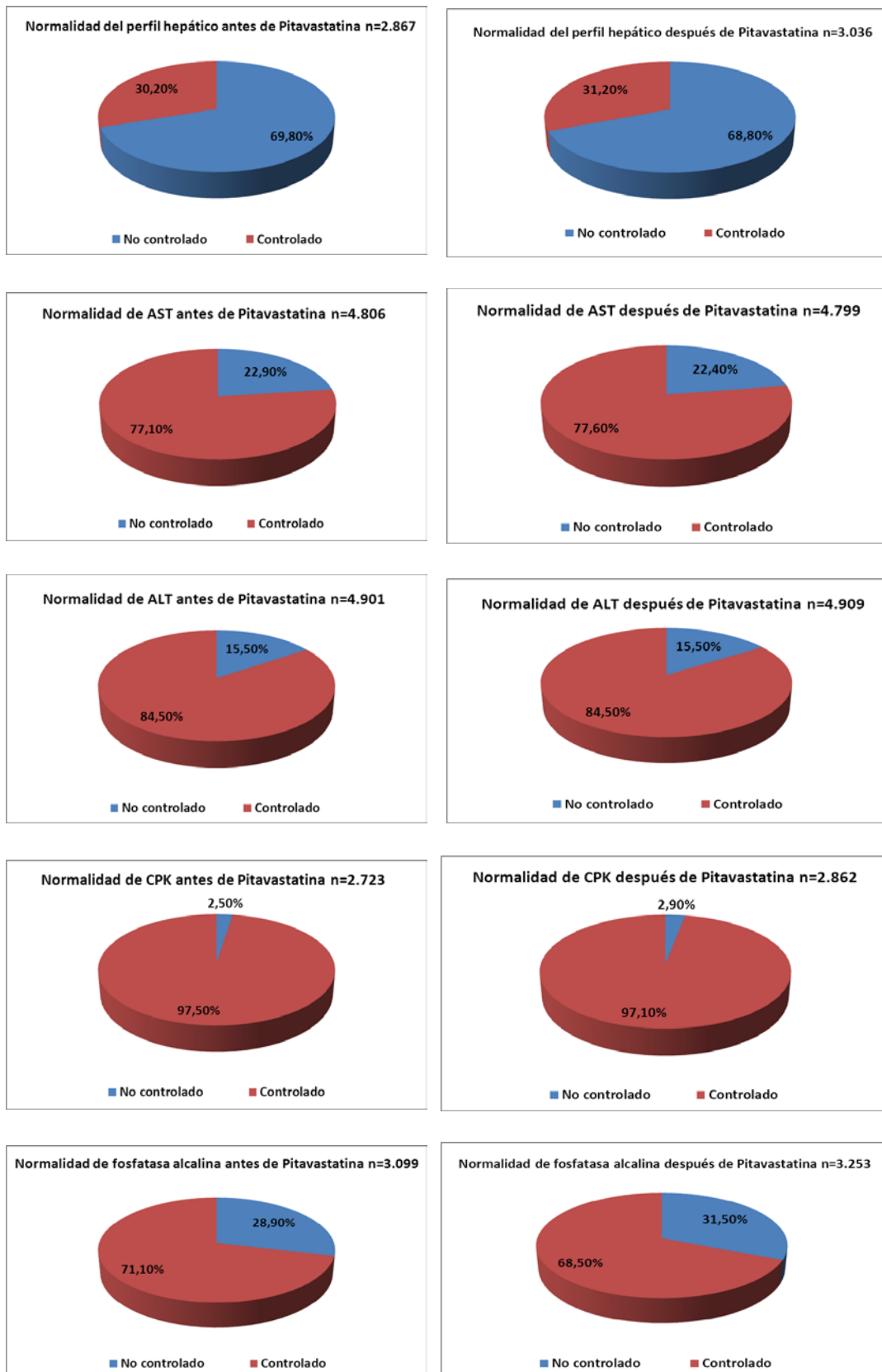
80%). A pesar de lo anterior el porcentaje de pacientes con microalbúmina ( $775 \pm 17,0\%$  y  $668 \pm 15,4\%$ ) y proteínas en orina ( $350 \pm 8\%$  y  $293 \pm 7,0\%$ ), sí que se vio disminuido tras el tratamiento, observando correlación entre la dosis empleada y la mayor o menor presencia o la ausencia de ambas, siendo únicamente significativa en el caso de la microalbuminuria ( $p=0,0076$ ). Figura 27 y tablas 25 y 26.

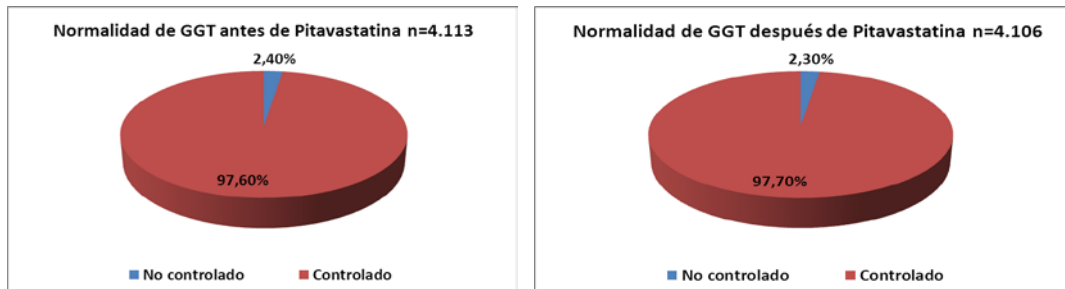
**Figura 27. Control del perfil renal antes y después de Pitavastatina.**



Algo similar al perfil renal ocurrió en lo que hace referencia al perfil hepático. No se objetivaron modificaciones en las cifras medias de aspartato aminotransferasa [AST], alanina aminotransferasa [ALT], fosfatasa alcalina y gamma glutamil transpeptidasa [GGT] independientemente de la dosis empleada y a pesar de que en el caso de AST, ALT y creatin fosfoquinasa [CPK] la relación fue significativa. Por lo que el porcentaje de control de dicho perfil no se modificó. En el caso de la CPK se observó un leve incremento de sus cifras tras el tratamiento con 1 mg/día  $84,4 \pm 46,1$  UI/L /  $87,1 \pm 43,0$  UI/L; 2 mg/día  $82,7 \pm 44,5$  UI/L /  $86,8 \pm 44,7$  UI/L y 4 mg/día  $85,5 \pm 42,5$  UI/L /  $89,3 \pm 44,1$  UI/L. Figura 28 y tablas 25 y 26. La media de proteína C reactiva (PCR) sufrió modificaciones pasando de  $2,05 \pm 2,63$  UI/L a  $1,84 \pm 2,32$  UI/L.

**Figura 28. Control del perfil hepático antes y después de Pitavastatina**





**Tabla 25. Parámetros analíticos antes y después de pitavastatina.**

	Antes pitavastatina	Después pitavastatina
<b>Parámetros analíticos, media ± DE</b>		
CT (mg/dl)	251,7 ± 44,3	190,5 ± 33,1
LDL-c (mg/dl)	161,8 ± 38,9	111,8 ± 30,5
HDL-c (mg/dl)	49,4 ± 17,8	53,4 ± 15,9
TG (mg/dl)	175,1 ± 82,3	140,6 ± 58,8
Glucosa (mg/dl)	111,0 ± 36,2	105,6 ± 27,4
HB1Ac (%)	6,44 ± 1,35	6,27 ± 1,10
Creatinina (mg/dl)	1,07 ± 0,71	1,07 ± 0,75
Filtrado glomerular (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	75,1 ± 26,9	76,0 ± 28,4
AST (UI/L)	26,8 ± 11,3	26,6 ± 10,8
ALT (UI/L)	28,5 ± 14,0	28,2 ± 13,3
CPK (UI/L)	83,3 ± 44,3	87,2 ± 44,5
Fosfatasa alcalina (UI/L)	86,0 ± 40,2	85,4 ± 39,6
GGT (UI/L)	36,07 ± 19,90	36,03 ± 19,82
PCR (UI/L)	2,05 ± 2,63	1,84 ± 2,32
Hemoglobina (g/dl)	14,0 ± 2,1	14,0 ± 2,1
Leucocitos (10 <sup>6</sup> xmm <sup>3</sup> )	7,7 ± 5,3	27,5 ± 111,4
Plaquetas (10 <sup>6</sup> xmm <sup>3</sup> )	228,2 ± 64,0	227,0 ± 61,6
Fibrinógeno (mg/dl)	308,1 ± 105,6	302,5 ± 104,6
Homocisteína (μmol/L)	9,8 ± 4,5	9,7 ± 4,3
<b>Parámetros analíticos, n (%)</b>		
Microalbuminuria n(%)	775 (17.0%)	668 (15.4%)
Proteinuria n(%)	350 (8.0%)	293 (7.0%)

No hubo relación con la dosis de 1 mg/día, aunque sí se objetivó disminución de la PCR con 2 y 4 mg/día. Sin embargo no se obtuvo significación estadística ( $p=0,1203$ ). En lo que hace referencia a las series roja y blanca, únicamente se puso de manifiesto la presencia de leucocitosis dependiente de dosis y con  $p=0,0062$ . Las medias de fibrinógeno y homocisteína descendieron levemente pero los datos no guardaron una relación estadísticamente significativa ( $p=0,1083$  y  $0,1808$  respectivamente). Tablas 25 y 26.

**Tabla 26. Parámetros analíticos según dosis pitavastatina.**

	Antes pitavastatina (media ± DE)				Después pitavastatina (media ± DE)			
	1 mg	2 mg	4 mg	p	1 mg	2 mg	4 mg	p
CT (mg/dl)	244,3 ± 41,0	254,5 ± 42,3	245,1 ± 50,9	<.0001	195,2 ± 34,7	192,0 ± 32,2	183,3 ± 34,6	<.0001
LDL-c (mg/dl)	156,8 ± 36,2	164,2 ± 37,7	155,2 ± 42,8	<.0001	114,6 ± 31,4	113,9 ± 30,0	103,4 ± 30,6	<.0001
HDL-c (mg/dl)	51,1 ± 16,2	49,9 ± 18,4	47,2 ± 16,4	<.0001	53,7 ± 15,8	53,9 ± 15,9	51,6 ± 15,9	<.0001
TG (mg/dl)	163,3 ± 78,9	174,5 ± 80,9	182,2 ± 89,0	0.0003	138,8 ± 56,9	140,0 ± 59,0	144,0 ± 59,4	0.0972
Glucosa (mg/dl)	108,7 ± 33,2	109,9 ± 35,3	116,2 ± 40,3	<.0001	104,2 ± 26,9	104,9 ± 26,6	109,0 ± 30,2	0.0007
HB1Ac (%)	6,52 ± 1,23	6,41 ± 1,35	6,53 ± 1,40	0.0273	6,39 ± 1,01	6,25 ± 1,10	6,31 ± 1,13	0.0764
Creatinina (mg/dl)	1,12 ± 0,86	1,05 ± 0,69	1,11 ± 0,72	<.0001	1,17 ± 0,99	1,04 ± 0,71	1,11 ± 0,82	0.0003
Filtrado glomerular (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	73,3 ± 29,3	75,7 ± 26,1	73,5 ± 28,7	0.0147	72,2 ± 27,8	76,9 ± 28,6	74,6 ± 28,0	0.0071
AST (UI/L)	26,0 ± 11,1	26,2 ± 10,9	29,1 ± 12,7	<.0001	26,4 ± 11,2	26,0 ± 10,4	28,8 ± 11,8	<.0001
ALT (UI/L)	27,2 ± 13,8	28,0 ± 13,9	30,8 ± 14,1	<.0001	28,0 ± 13,8	27,7 ± 13,1	30,0 ± 13,3	<.0001
CPK (UI/L)	84,4 ± 46,1	82,7 ± 44,5	85,5 ± 42,5	0.6505	87,1 ± 43,0	86,8 ± 44,7	89,3 ± 44,1	0.5898
Fosfatasa alcalina (UI/L)	86,1 ± 40,7	85,6 ± 39,5	88,3 ± 42,7	0.6775	87,2 ± 41,6	85,5 ± 38,9	85,5 ± 41,5	0.7860
GGT (UI/L)	33,91 ± 19,99	35,54 ± 19,69	39,06 ± 20,38	<.0001	33,67 ± 18,80	35,66 ± 19,62	38,29 ± 20,75	<.0004
PCR (UI/L)	1,80 ± 2,23	1,94 ± 2,51	2,61 ± 3,12	0.0075	1,89 ± 2,24	1,76 ± 2,24	2,14 ± 2,60	0.1203
Hemoglobina (g/dl)	14,0 ± 1,5	14,1 ± 2,1	13,9 ± 2,1	0.2603	13,9 ± 1,8	14,0 ± 2,2	13,9 ± 2,0	0.8233
Leucocitos (10 <sup>6</sup> xmm <sup>3</sup> )	7,6 ± 5,8	7,7 ± 5,4	7,7 ± 4,5	0.0025	20,1 ± 92,6	25,5 ± 102,7	37,7 ± 144,3	0.0062
Plaquetas (10 <sup>6</sup> xmm <sup>3</sup> )	230,5 ± 67,4	228,8 ± 63,2	226,5 ± 65,4	0.4002	225,0 ± 62,0	228,6 ± 61,6	223,1 ± 61,5	0.0508
Fibrinógeno (mg/dl)	337,0 ± 107,6	303,9 ± 101,3	315,1 ± 116,8	0.0500	330,3 ± 100,9	299,2 ± 103,9	303,3 ± 107,4	0.1083
Homocisteina (μmol/L)	11,6 ± 5,0	9,7 ± 4,4	9,4 ± 4,3	0.1196	10,9 ± 4,5	9,6 ± 4,3	9,3 ± 4,0	0.1808
Microalbuminuria n(%)	52 (15,5)	519 (15,6)	197 (23,1)		45 (14,6)	464 (14,6)	155 (18,9)	
Proteinuria n(%)	27 (8,2)	244 (7,6)	75 (9,3)		25 (8,2)	207 (6,7)	58 (7,5)	

## **5. 2. Análisis del Objetivo Principal Grado de satisfacción del paciente dislipidémico con el tratamiento con pitavastatina**

Tal y como se ha expuesto, se utilizó el cuestionario de medida de la satisfacción TSQM-9. El dominio mejor valorado en el cuestionario fue la “Comodidad en tomar la medicación”, con una media de 76,0 puntos (IC 95%: 63,10-88,90), seguido de los dominios “Satisfacción global con la medicación”, 72,7 (IC 95%: 58,20-87,20), y “Eficacia de la medicación”, 70,90 (IC 95%: 56,20-85,60). La satisfacción alcanzó una puntuación media global de 73,20 (IC 95%: 58,17-87,23) puntos sobre un máximo de 100.

En el caso de la “Comodidad en tomar la medicación” destacó sobre un máximo de 7 puntos y por orden decreciente la facilidad para la toma del medicamento 5,6 (IC 95%: 4,7-6,5), la planificación de dicha toma a lo largo del día 5,5 (IC 95%: 4,6-6,4), y su practicidad 5,5 (IC 95%: 4,7-6,3). En cuanto a la “Satisfacción global con la medicación” sobre 5 puntos los encuestados manifestaron convencimiento de que las ventajas de medicarse superaban a los inconvenientes 4,0 (IC 95%: 3,3-4,7), que mostraban confianza en la obtención de buenos resultados al tratarse 4,0 (IC 95%: 3,4-4,6), y que valorando todos los aspectos presentaban una satisfacción de 5,5 –sobre 7 puntos- (IC 95%: 4,6-6,4).

Por último en el dominio “Eficacia de la medicación”, nuevamente sobre 7 puntos, su confianza en la capacidad del fármaco para prevenir o tratar su hipercolesterolemia fue de 5,3 (IC 95%:4,2-6,4), mientras que la satisfacción con la manera en que el medicamento aliviaba los síntomas, o con el tiempo de demora en comenzar a hacer efecto el mismo fue de 5,2 (IC 95%: 4,2-6,2) en ambos casos.

En la tabla 28 se detallan las puntuaciones obtenidas en las preguntas de los 3 dominios del cuestionario de satisfacción TSQM-9.

**Tabla 27. Análisis del objetivo principal: Cuestionario de medida de la satisfacción TSQM-9.**

	Media $\pm$ DE	Mediana (Q1/Q3)	Min/Max
<b><i>Eficacia de la medicación</i></b>	70,9 $\pm$ 14,7	72,2 (66,7/83,3)	0/100
Indique el grado de satisfacción o insatisfacción en la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su hipercolesterolemia	5,3 $\pm$ 1,1	5,0 (5,0/6,0)	1/7
Indique el grado de satisfacción o insatisfacción en la manera en que el medicamento alivia sus síntomas	5,2 $\pm$ 1,0	5,0 (5,0/6,0)	1/7
Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a hacer efecto	5,2 $\pm$ 1,0	5,0 (5,0/6,0)	1/7
<b><i>Comodidad en tomar la medicación</i></b>	76,0 $\pm$ 12,9	77,8 (66,7/83,3)	11/100
¿Hasta qué punto es fácil o difícil tomar el medicamento en su forma actual?	5,6 $\pm$ 0,9	6,0 (5,0/6,0)	1/7
¿Hasta qué punto es fácil o difícil planificar cada vez que debe tomar su medicamento?	5,5 $\pm$ 0,9	6,0 (5,0/6,0)	1/7
¿Hasta qué punto es práctico o no es práctico tomar el medicamento tal como se indica?	5,5 $\pm$ 0,8	5,0 (5,0/6,0)	1/7
<b><i>Satisfacción global con la medicación</i></b>	72,7 $\pm$ 14,5	76,4 (69,4/76,4)	0/100
En términos generales, ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para Ud.?	4,0 $\pm$ 0,6	4,0 (4,0/4,0)	1/5
¿Hasta qué punto está convencido/a de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?	4,0 $\pm$ 0,7	4,0 (4,0/4,0)	1/5
Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?	5,5 $\pm$ 0,9	6,0 (5,0/6,0)	1/7

El coeficiente de correlación entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipidemia y el grado de satisfacción con el tratamiento, fue inversamente proporcional. De forma que la satisfacción con la comodidad en tomar la medicación, la eficacia de la misma, y la satisfacción global con el tratamiento era menor a medida que aumentaba el número de años desde el diagnóstico, con unos datos de correlación negativa de -0,422; -0,305 y -0,204; y una significación estadística de  $p=0,0013$ ; 0,0199 y 0,0119 respectivamente. No obstante, el grado de asociación entre las variables fue débil. Tabla 28.

**Tabla 28. Grado de satisfacción según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipidemia.**

		Tiempo transcurrido (años)
<b>Eficacia de la medicación</b>	Correlación	-,0305
	p	,0199
	n	5.831
<b>Comodidad en tomar la medicación</b>	Correlación	-,0422
	p	,0013
	n	5.831
<b>Satisfacción global con la medicación</b>	Correlación	-,0204
	p	,0119
	n	5.831

El grado de satisfacción con el tratamiento según atención primaria u hospitalaria fue superior en la primera al registrado en la segunda (aunque la mayor diferencia entre ambos niveles asistenciales se situó en 1,1 puntos). Así, las medias obtenidas en el dominio “Comodidad en tomar la medicación” fueron 76,4 puntos [IC 95%: 63,8-89,0] en atención primaria y 75,4 [IC 95%: 62,2-88,6] en atención hospitalaria ( $p=0,0327$ ). En los dos dominios restantes “Satisfacción global con la medicación” y “Eficacia de la medicación” los datos fueron 73,2 [IC 95%: 59,4-87,0] / 72,1 [IC 95%: 56,9-87,3] ( $p=0,0053$ ) y 71,1 [IC 95%: 56,6-85,6] / 70,6 [IC 95%: 55,6-85,6] ( $p=0,0446$ ) respectivamente. Tabla 39.

Los pacientes con cifras elevadas de CT o cLDL en líneas generales se mostraron más satisfechos (73,77 [IC 95%: 59,84-87,70]) que los que



presentaban dislipidemia mixta (73,00 [IC 95%: 59,02-86,80]) o hipertrigliceridemia aislada (70,17 [IC 95%: 54,91-85,43]), siendo estadísticamente significativos los datos en el dominio de “eficacia” ( $p < 0,0002$ ) y “Satisfacción global” de/con la medicación ( $p < 0,0380$ ), tabla 30.

Cuando evaluamos la satisfacción según los datos clínicos relevantes, la relación entre la presencia o no de antecedentes familiares de primer grado y la satisfacción del paciente no fue estadísticamente significativa, a excepción de la satisfacción percibida en cuanto al dominio “Eficacia de la medicación” de los encuestados con familiares de primer grado que padecían CI (70,0 [IC 95%: 54,5-85,5] frente a la satisfacción de los sujetos sin dicho antecedente 71,5 [IC 95%: 57,1-85,9]  $p = 0,0039$ ) o DM (70,6 [IC 95%: 55,8-85,4] frente a 71,7 [IC 95%: 56,9-86,5]  $p = 0,0049$ ); y al dominio “Comodidad” (77,0 [IC 95%: 64,1-89,9] frente a 75,8 [IC 95%: 62,9-88,7]) y “Satisfacción global con la medicación” (73,7 [IC 95%: 59,5-87,9] frente a 72,6 [IC 95%: 57,9-87,3]) de los pacientes con familiares de primer grado que padecían dislipidemia ( $p = \text{valor } 0,0050$  y  $0,0278$  respectivamente). Tabla 31.

La presencia de antecedentes personales (factores de riesgo, ECV u otras comorbilidades) se tradujo en un grado de satisfacción menor que en su ausencia (siendo 0,5 y 3,2 puntos la mínima y máxima diferencia encontrada para un mismo ítem en función de la presencia o no de antecedentes personales). Los datos fueron estadísticamente significativos a excepción del dominio “Satisfacción global” en el caso de padecer DM o IC; “Eficacia de la medicación” en el caso de AVC y “Comodidad en tomar la medicación” en el de EAP.

El consumo de tabaco (72,17 [IC 95%: 57,57-86,77]) y/o alcohol (70,63 [IC 95%: 55,16-86,1]) también fue un condicionante para que el grado de satisfacción fuera menor que en aquellos encuestados que no tenían dicho hábito (74,98 [IC 95%: 61,08-88,88]) o lo habían abandonado (73,73 [IC 95%: 59,93-87,53]), presentando significación estadística.

Tabla 29. Grado de satisfacción (TSQM-9) según Atención Primaria u Hospitalaria (U de Mann-Whitney).

		n	Media ± DE	Mediana(Q1/Q3)	Min/Max	p
<i>Eficacia de la medicación</i>	A. Primaria	3.418	71,1 ± 14.5	72,2 (66,7/83,3)	0/100	0,0327
	A. Hospitalaria	3.071	70,6 ± 15.0	66,7 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	A. Primaria	3.418	76,4 ± 12.6	77,8 (66,7/83,3)	11/100	0,0053
	A. Hospitalaria	3.071	75,4 ± 13.2	77,8 (66,7/83,3)	17/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	A. Primaria	3.417	73,2 ± 13.8	76,4 (69,4/76,4)	0/100	0,0446
	A. Hospitalaria	3.071	72,1 ± 15.2	76,4 (69,4/76,4)	0/100	

Tabla 30. Grado de satisfacción según tipo de dislipemia (Kruskall Wallis).

		n	Media ± DE	Mediana(Q1/Q3)	Min/Max	p
	<b>Tipo de dislipemia</b>					
<b>Eficacia de la medicación</b>	Hipercolesterolemia	3.895	71,6 ± 14,6	72,2 (66,7/83,3)	0/100	0,0002
	Hipertrigliceridemia	105	67,1 ± 16,1	66,7 (55,6/77,8)	17/100	
	Hiperlipemia	1.890	70,5 ± 14,0	66,7 (66,7/83,3)	0/100	
<b>Comodidad en tomar la medicación</b>	Hipercolesterolemia	3.895	76,4 ± 12,8	77,8 (66,7/83,3)	11/100	0,1290
	Hipertrigliceridemia	105	73,6 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	17/100	
	Hiperlipemia	1.890	76,3 ± 12,7	77,8 (66,7/83,3)	22/100	
<b>Satisfacción global con la medicación</b>	Hipercolesterolemia	3.895	73,3 ± 14,4	76,4 (69,4/76,4)	0/100	0,0380
	Hipertrigliceridemia	105	69,8 ± 17,0	76,4 (61,1/76,4)	6/100	
	Hiperlipemia	1.890	72,2 ± 14,7	76,4 (69,4/76,4)	0/100	

**Tabla 31. Grado de satisfacción según antecedentes familiares de primer grado (U de Mann-Whitney).**

		n	Media ± DE	Mediana(Q1/Q3)	Min/Max	p
<b>Cardiopatía prematura isquémica</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	938	70,0 ± 15,5	66,7 (66,7/77,8)	0/100	0,0039
	No	4.280	71,5 ± 14,4	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	938	76,0 ± 13,4	77,8 (66,7/83,3)	11/100	0,1636
	No	4.280	76,8 ± 12,7	77,8 (66,7/83,3)	17/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	Sí	938	72,6 ± 15,7	76,4 (69,4/77,8)	0/100	0,4339
	No	4.279	73,3 ± 14,2	76,4 (69,4/76,4)	0/100	
<b>Muerte súbita prematura</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	183	71,4 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	17/100	0,9535
	No	5.109	71,1 ± 14,6	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	183	76,5 ± 14,0	77,8 (66,7/83,3)	28/100	0,9636
	No	5.109	76,5 ± 12,8	77,8 (66,7/83,3)	11/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	Sí	183	73,5 ± 16,7	76,4 (69,4/84,7)	21/100	0,3493
	No	5.108	73,0 ± 14,5	76,4 (69,4/76,4)	0/100	
<b>Dislipemia</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	3.435	71,6 ± 14,7	72,2 (66,7/83,3)	0/100	0,1042
	No	1.733	70,9 ± 14,7	66,7 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	3.435	77,0 ± 12,9	77,8 (66,7/83,3)	11/100	0,0050
	No	1.733	75,8 ± 12,9	77,8 (66,7/83,3)	17/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	Sí	3.435	73,7 ± 14,2	76,4 (69,4/77,8)	0/100	0,0278
	No	1.733	72,6 ± 14,7	76,4 (69,4/76,4)	0/100	
<b>Diabetes Mellitus</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	2.127	70,6 ± 14,8	66,7 (66,7/83,3)	6/100	0,0049
	No	3.321	71,7 ± 14,3	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	2.127	76,2 ± 12,7	77,8 (66,7/83,3)	28/100	0,1265
	No	3.321	76,7 ± 13,0	77,8 (66,7/83,3)	11/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	Sí	2.127	72,9 ± 14,3	76,4 (69,4/76,4)	0/100	0,2011
	No	3.321	73,4 ± 14,5	76,4 (69,4/77,8)	0/100	
<b>HTA</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	3.545	71,3 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	0/100	0,5780
	No	1.901	71,3 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	3.545	76,6 ± 12,7	77,8 (66,7/83,3)	11/100	0,7445
	No	1.901	76,5 ± 13,2	77,8 (66,7/83,3)	17/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	Sí	3.545	73,2 ± 14,4	76,4 (69,4/76,4)	0/100	0,4721
	No	1.901	73,0 ± 14,6	76,4 (69,4/76,4)	0/100	

Tabla 32. Grado de satisfacción según otros factores de riesgo I (U de Mann-Whitney)

		n	Media ± DE	Mediana(Q1/Q3)	Min/Max	p
<b>Diabetes Mellitus 2 asociada</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	1.945	69,7 ± 15,0	66,7 (66,7/77,8)	0/100	<,0001
	No	4.164	71,6 ± 14,3	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	1.945	75,1 ± 13,0	77,8 (66,7/83,3)	28/100	<,0001
	No	4.164	76,6 ± 12,8	77,8 (66,7/83,3)	11/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	Sí	1.945	71,7 ± 14,7	76,4 (68,1/76,4)	0/100	0,0011
	No	4.163	73,3 ± 14,4	76,4 (69,4/76,4)	0/100	
<b>HTA</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	3.737	70,6 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	0/100	0,0019
	No	2.420	71,7 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	3.737	75,7 ± 12,9	77,8 (66,7/83,3)	11/100	0,0003
	No	2.420	76,9 ± 12,8	77,8 (66,7/83,3)	17/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	Sí	3.736	72,6 ± 14,4	76,4 (69,4/76,4)	0/100	0,2022
	No	2.420	73,2 ± 14,6	76,4 (69,4/76,4)	7/100	
<b>Antecedente de cardiopatía isquémica</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	1.236	69,5 ± 14,2	66,7 (66,7/77,8)	0/100	<,0001
	No	4.796	71,4 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	1.236	74,8 ± 13,0	72,2 (66,7/83,3)	22/100	<,0001
	No	4.796	76,6 ± 12,8	77,8 (66,7/83,3)	11/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	Sí	1.236	71,8 ± 16,0	76,4 (68,1/77,8)	0/100	0,1470
	No	4.795	73,1 ± 14,0	76,4 (69,4/76,4)	0/100	
<b>Antecedente de AVC</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	315	70,1 ± 14,0	66,7 (66,7/77,8)	11/100	0,0758
	No	5.717	71,1 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	315	74,3 ± 13,3	72,2 (66,7/83,3)	22/100	0,0156
	No	5.717	76,3 ± 12,8	77,8 (66,7/83,3)	11/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	Sí	315	71,6 ± 15,4	69,4 (61,1/76,4)	14/100	0,1100
	No	5.716	72,9 ± 14,4	76,4 (69,4/76,4)	0/100	
<b>Antecedente de EAP</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	Sí	214	69,0 ± 14,9	66,7 (61,1/77,8)	0/100	0,0488
	No	5.753	71,2 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	Sí	214	74,7 ± 14,7	75,0 (66,7/83,3)	33/100	0,2334
	No	5.753	76,3 ± 12,8	77,8 (66,7/83,3)	11/100	

<b>Satisfacción global con la medicación</b>	<b>Sí</b>	214	70,5 ± 16,9	76,4 (61,1/76,4)	6/100	0,1475
	<b>No</b>	5.753	73,0 ± 14,4	76,4 (69,4/76,4)	0/100	
<b>Insuficiencia cardíaca</b>						
<b>Eficacia de la medicación</b>	<b>Sí</b>	412	69,0 ± 13,7	66,7 (61,1/77,8)	17/100	0,0002
	<b>No</b>	5.604	71,1 ± 14,6	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<b>Comodidad en tomar la medicación</b>	<b>Sí</b>	412	73,2 ± 13,6	72,2 (66,7/83,3)	33/100	<,0001
	<b>No</b>	5.604	76,4 ± 12,8	77,8 (66,7/83,3)	11/100	
<b>Satisfacción global con la medicación</b>	<b>Sí</b>	412	71,0 ± 15,4	69,4 (61,1/76,4)	6/100	0,0118
	<b>No</b>	5.604	73,0 ± 14,5	76,4 (69,4/76,4)	0/100	
<b>Otras enfermedades</b>						
<b>Eficacia de la medicación</b>	<b>Sí</b>	2.533	70,6 ± 13,7	66,7 (66,7/77,8)	0/100	0,0003
	<b>No</b>	3.329	71,4 ± 15,0	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<b>Comodidad en tomar la medicación</b>	<b>Sí</b>	2.533	75,9 ± 12,7	77,8 (66,7/83,3)	17/100	0,1022
	<b>No</b>	3.329	76,4 ± 13,0	77,8 (66,7/83,3)	11/100	
<b>Satisfacción global con la medicación</b>	<b>Sí</b>	2.533	72,4 ± 14,4	76,4 (69,4/76,4)	0/100	0,1114
	<b>No</b>	3.329	73,2 ± 14,6	76,4 (69,4/76,4)	0/100	

**Tabla 33. Grado de satisfacción según otros factores de riesgo II (U de Mann-Whitney).**

		<b>n</b>	<b>Media ± DE</b>	<b>Mediana(Q1/Q3)</b>	<b>Min/Max</b>	<b>p</b>
<b>Hábito tabáquico</b>						
<b>Eficacia de la medicación</b>	<b>Fumador</b>	1.206	69,3 ± 15,6	66,7 (66,7/77,8)	0/100	0,0005
	<b>Exfumador</b>	1.709	71,2 ± 14,3	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
	<b>No fumador</b>	3.254	71,2 ± 14,6	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<b>Comodidad en tomar la medicación</b>	<b>Fumador</b>	1.206	75,5 ± 13,4	77,8 (66,7/83,3)	11/100	0,0572
	<b>Exfumador</b>	1.709	76,7 ± 12,5	77,8 (66,7/83,3)	22/100	
	<b>No fumador</b>	3.254	75,9 ± 13,0	77,8 (66,7/83,3)	17/100	
<b>Satisfacción global con la medicación</b>	<b>Fumador</b>	1.206	71,7 ± 14,8	76,4 (68,1/76,4)	0/100	0,0056
	<b>Exfumador</b>	1.709	73,3 ± 14,6	76,4 (69,4/77,8)	0/100	
	<b>No fumador</b>	3.253	72,9 ± 14,3	76,4 (69,4/76,4)	7/100	
<b>Ingesta enólica</b>						
<b>Eficacia de la medicación</b>	<b>No bebedor</b>	2.876	71,3 ± 14,2	72,2 (66,7/83,3)	0/100	<,0001
	<b>Raramente</b>					
	<b>Esporádico</b>	2.702	71,0 ± 14,9	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<b>Comodidad en tomar la medicación</b>	<b>Habitual</b>	564	68,7 ± 15,5	66,7 (61,1/77,8)	0/100	
	<b>No bebedor</b>	2.876	75,9 ± 12,8	77,8 (66,7/83,3)	0/100	<,0001
	<b>Raramente</b>					
<b>Satisfacción global con la medicación</b>	<b>Esporádico</b>	2.702	76,9 ± 12,5	77,8 (66,7/83,3)	17/100	
	<b>Habitual</b>	564	73,3 ± 14,9	72,2 (66,7/83,3)	17/100	
	<b>No bebedor</b>	2.875	72,7 ± 14,5	76,4 (69,4/76,4)	0/100	<,0001
	<b>Raramente</b>					

	<b>Esporádico</b>	2.702	73,6 ± 14,1	76,4 (69,4/77,8)	0/100	
	<b>Habitual</b>	564	69,9 ± 16,0	69,4 (61,1/76,4)	0/100	
<b>Actividad física</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	<b>Nada</b>	1.692	69,9 ± 15,4	66,7 (66,7/83,3)	0/100	<,0001
	<b>&lt;30 min./día</b>	2.662	70,5 ± 14,1	66,7 (66,7/77,8)	0/100	
	<b>&gt;30 min./día</b>	1.797	72,6 ± 14,3	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	<b>Nada</b>	1.692	75,0 ± 13,5	77,8 (66,7/83,3)	17/100	<,0001
	<b>&lt;30 min./día</b>	2.662	75,9 ± 12,4	77,8 (66,7/83,3)	17/100	
	<b>&gt;30 min./día</b>	1.797	77,6 ± 13,0	77,8 (66,7/83,3)	11/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	<b>Nada</b>	1.692	71,9 ± 15,2	76,4 (69,4/76,4)	0/100	<,0001
	<b>&lt;30 min./día</b>	2.662	72,1 ± 14,4	76,4 (69,4/76,4)	0/100	
	<b>&gt;30 min./día</b>	1.797	74,5 ± 13,9	76,4 (69,4/83,3)	0/100	
<b>Control dietético</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	<b>Sí</b>	2.347	72,6 ± 14,3	72,2 (66,7/83,3)	0/100	<,0001
	<b>Regular</b>	3.110	70,0 ± 14,2	66,7 (66,7/77,8)	0/100	
	<b>No</b>	643	69,5 ± 16,3	66,7 (61,1/83,3)	17/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	<b>Sí</b>	2.347	77,7 ± 12,7	77,8 (66,7/83,3)	28/100	<,0001
	<b>Regular</b>	3.110	75,2 ± 12,6	72,2 (66,7/83,3)	11/100	
	<b>No</b>	643	74,8 ± 14,8	77,8 (66,7/83,3)	17/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	<b>Sí</b>	2.347	74,8 ± 14,2	76,4 (69,4/83,3)	0/100	<,0001
	<b>Regular</b>	3.110	71,5 ± 14,3	72,9 (68,1/76,4)	0/100	
	<b>No</b>	643	71,6 ± 16,1	76,4 (68,1/76,4)	0/100	
<b>Otras comorbilidades</b>						
<i>Eficacia de la medicación</i>	<b>Sí</b>	998	70,3 ± 13,9	66,7 (66,7/77,8)	0/100	0,0009
	<b>No</b>	4.366	71,6 ± 14,5	72,2 (66,7/83,3)	0/100	
<i>Comodidad en tomar la medicación</i>	<b>Sí</b>	998	75,0 ± 13,0	72,2 (66,7/83,3)	17/100	0,0005
	<b>No</b>	4.366	76,6 ± 12,9	77,8 (66,7/83,3)	11/100	
<i>Satisfacción global con la medicación</i>	<b>Sí</b>	998	71,4 ± 15,1	76,4 (68,1/76,4)	0/100	0,0013
	<b>No</b>	4.366	73,3 ± 14,3	76,4 (69,4/76,4)	0/100	

## 5. 3. Análisis de los Objetivos Secundarios

### 5. 3. 1. Adherencia al tratamiento

Los valores de adherencia al tratamiento, obtenidos mediante el cuestionario de medida del cumplimiento de Morisky-Green se exponen en la tabla 34. Los datos fueron equivalentes entre atención primaria y hospitalaria, con valores muy similares entre ambos ámbitos en los ítems estadísticamente significativos: el 93,4% y 92,5% ( $p=0,0060$ ) de los pacientes de atención hospitalaria y primaria, respectivamente, toman la medicación a la hora indicada, y el 7,7% y 8,8% ( $p=0,0271$ ) dejan de tomar la medicación cuando se encuentran bien. El 65% de los pacientes fueron considerados cumplidores y el 35% restante no cumplidores ( $p=0,1336$ ). Tabla 35 y Figura 29.

Las causas más frecuentes de incumplimiento fueron los olvidos simples en la toma de medicación (63,8%), seguido a distancia por otros motivos: falta de percepción de enfermedad (16,8%), miedo a los efectos secundarios (14,0%), decisión propia del paciente (11,8%), abandono en viajes y vacaciones (11,3%), alto precio del medicamento (5,4%), aparición de efectos secundarios (4,5%), tener el perfil lipídico bien controlado con el primer envase de tratamiento (4,5%), creencia de que no es necesario tomar nada (4,4%), escaso soporte social, sanitario o familiar –mayores y dependientes- (3,6%), no poder asistir a la consulta a retirar las recetas (3,6%), polimedicación (2,9%), desconocimiento de porqué debe de tomar la medicación (2,4%), sustitución de la medicación por otras alternativas (1,4%), no estar de acuerdo con el diagnóstico (0,31%) y carácter dominante y autoritario del médico, riñas o censuras (0,2%). Tabla 36.

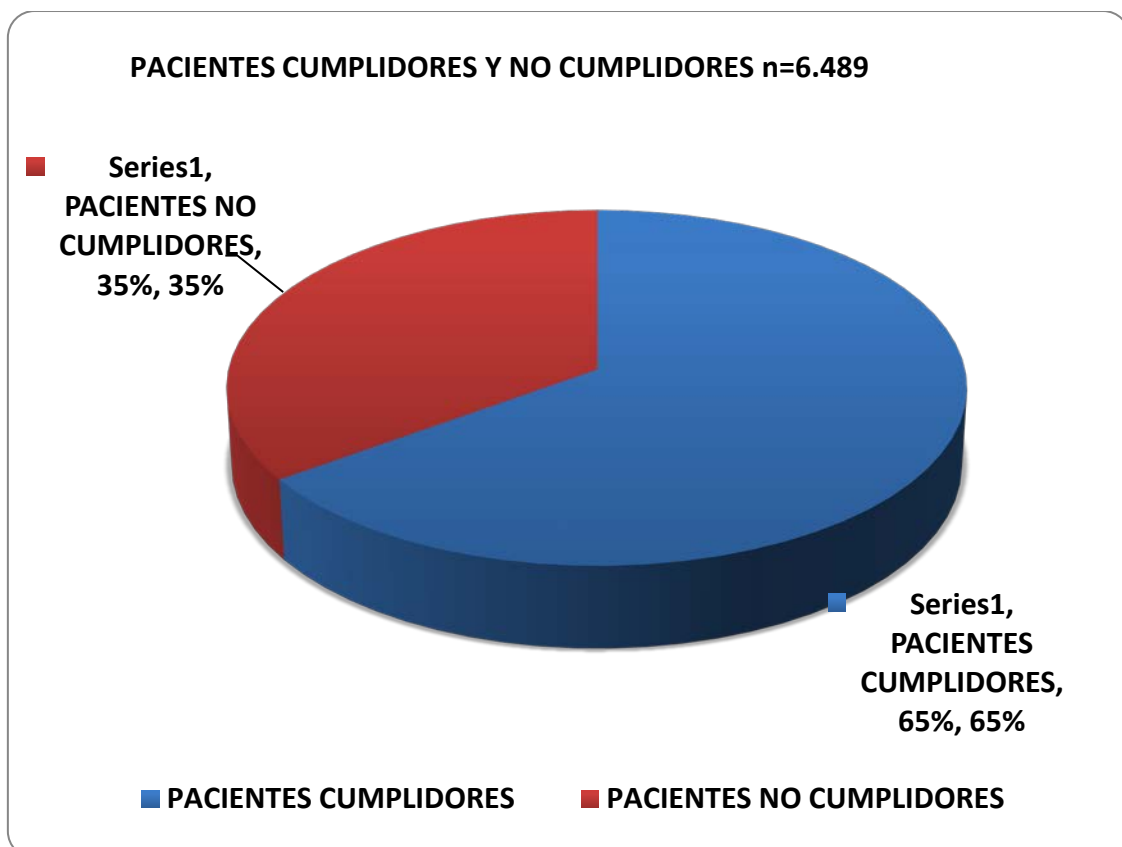


**Tabla 34. Cuestionario de medida del cumplimiento de Morisky-Green según asistencia primaria y hospitalaria.**

		Atención Hospitalaria (n=3.071)			Atención Primaria (n=3.418)			Total pacientes (n=6.489)		
		Sí	No	No valorado	Sí	No	No valorado	Sí	No	No valorado
<b>Cuestionario de medida del cumplimiento de Morisky-Green según Atención Primaria u Hospitalaria (chi-cuadrado)</b>										
<i>¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?</i>	n (%)	751 (24,5)	24 (0,8)	2.296 (74,8)	870 (25,5)	16 (0,5)	2.532 (74,1)	1.621 (25,0)	40 (0,6)	4.828 (74,4)
	p	0,1896								
<i>¿Toma la medicación a la hora indicada?</i>	n (%)	2.867 (93,4)	21 (0,7)	183 (6,0)	3.162 (92,5)	9 (0,3)	247 (7,2)	6.029 (92,9)	30 (0,5)	430 (6,6)
	p	0,0060								
<i>Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?</i>	n (%)	238 (7,7)	32 (1,0)	2.801 (91,2)	302 (8,8%)	19 (0,6)	3.097 (90,6)	540 (8,3)	51 (0,8)	5.898 (90,9)
	p	0,0271								
<i>Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?</i>	n (%)	431 (14,0)	39 (1,3)	2.601 (84,7)	523 (15,3)	29 (0,8)	2.865 (83,8)	954 (14,7)	68 (1,0)	5.467 (84,2)
	p	0,0975								

**Tabla 35. Adherencia al tratamiento según asistencia primaria u hospitalaria**

		Asistencia Hospitalaria	Asistencia Primaria	Total pacientes (n=6.489)
<b>Adherencia</b>				
Total no-missing	n	3.071	3.418	6.489
Cumplidores	n (%)	2.025 (65,9%)	2.193 (64,2%)	4.218 (65,0%)
No cumplidores	n (%)	1.046 (34,1%)	1.225 (35,8%)	2.271 (35,0%)
Missing	n	0	0	0
	p	0,1336		

**Figura 29. Pacientes cumplidores o no cumplidores.**

**Tabla 36. Motivos especificados en los pacientes no cumplidores.**

<b>Motivo</b>		<b>Total pacientes no cumplidores (n=2.271)</b>
Olvidos simples en la toma de la medicación	n (%)	1.448 (63,8%)
Falta de percepción de enfermedad	n (%)	382 (16,8%)
Miedo a los efectos secundarios	n (%)	318 (14,0%)
Decisión propia del paciente	n (%)	269 (11,8%)
Abandono en viajes y vacaciones	n (%)	257 (11,3%)
Alto precio del medicamento	n (%)	122 (5,4%)
Aparición de efectos secundarios	n (%)	103 (4,5%)
Tener el colesterol bien controlada con el primer envase de tratamiento	n (%)	103 (4,5%)
Creencia de que no es necesario tomar nada	n (%)	101 (4,4%)
Escaso soporte social, sanitario o familiar (ancianos y dependientes)	n (%)	82 (3,6%)
No poder asistir a la consulta a retirar las recetas	n (%)	82 (3,6%)
Polimedicación	n (%)	65 (2,9%)
Desconocimiento de porqué debe de tomar la medicación	n (%)	55 (2,4%)
Sustitución de la medicación por otras alternativas	n (%)	32 (1,4%)
No estar de acuerdo en el diagnóstico	n (%)	6 (0,31%)
Carácter dominante y autoritario del médico, riñas y censuras	n (%)	4 (0,2%)
Mala relación médico-paciente	n (%)	0 (0,0%)

El porcentaje de pacientes cumplidores o incumplidores se mantuvo similar, independientemente del tipo de dislipidemia,  $p < 0,0001$ . Tabla 37.

En el grupo de pacientes cumplidores el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (7,90 [IC 95%: 1,60-14,20] años) fue ligeramente inferior al observado en el grupo de los considerados como no cumplidores o con bajo grado de adherencia al tratamiento (8,40 [IC 95%: 2,10-14,70] años),  $p < 0,0001$ . Tabla 38.

**Tabla 37. Adherencia al tratamiento según tipo de dislipemia (Chi-cuadrado).**

		Cumplidor (n=4.218)	No cumplidor (n=2.271)	Total pacientes (n=6.489)
<b>Tipo de dislipemia</b>				
<i>Hipercolesterolemia</i>	n (%)	50 (1,3%)	55 (2,6%)	105 (1,8%)
<i>Hipertrigliceridemia</i>	n (%)	1.169 (30,7%)	721 (34,7%)	1.890 (32,1%)
<i>Hiperlipidemia mixta</i>	n (%)	2.592 (68,0%)	1.303 (62,7%)	3.895 (66,1%)
	p	<,0001		

**Tabla 38. Adherencia al tratamiento según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipemia (U de Mann-Whitney).**

		Cumplidor (n=4.218)	No cumplidor (n=2.271)	Total pacientes (n=6.489)
<b>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de dislipemia (años)</b>	<b>n</b>	3.782	2.049	5.831
	<b>Media (Desv. estándar)</b>	7,9 ± 6,3	8,4 ± 6,3	8,1 ± 6,3
	<b>Mediana (Q1,Q3)</b>	7,0 (3,0/12,0)	7,0 (4,0/12,0)	7,0 (3,0/12,0)
	<b>(Min, Max)</b>	0/61	0/43	0/61
	<b>Missing</b>	436	222	658
	<b>p</b>	<,0001		

La inercia terapéutica entendida como la actitud terapéutica propuesta tras un evento cardiovascular y doce semanas de tratamiento con pitavastatina (dosis 2 mg), sin alcanzar los objetivos terapéuticos de control del cLDL fue en el 79,4% de los casos duplicar la dosis de estatina o emplear terapia combinada tras descartar incumplimiento, seguido de la intensificación de cambios en el estilo de vida sin modificar la pauta farmacológica (18,4%). Tabla 39.

A diferencia de lo ocurrido al analizar el grado de satisfacción y la presencia de antecedentes familiares de primer grado, en el caso de la adherencia terapéutica sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas, excepto en el caso de antecedente de muerte súbita prematura. Además se observó que los encuestados con un menor grado de cumplimiento presentaban un mayor porcentaje de antecedentes familiares, siendo los más

frecuentes la presencia de dislipidemia (66,5%) e HTA (65,1%), seguidos de DM (39,0%) y cardiopatía prematura isquémica (18,0%). Así el porcentaje de pacientes cumplidores descendió al asociarse con antecedentes familiares y/o personales, se mantuvo estable a pesar de la existencia de hábitos tóxicos o práctica de ejercicio insuficiente y aumentó en los pacientes que conseguían un control dietético adecuado,  $p < 0,05$ . Tabla 40.

**Tabla 39. Inercia terapéutica.**

		<b>Total pacientes (n=6.489)</b>
No modificar la dosis	n (%)	168 (2,6%)
No modificar la dosis si está en cifras cercanas a los objetivos terapéuticos	n (%)	376 (5,8%)
Intensificar los cambios en el estilo de vida y no modificar la medicación	n (%)	1.191 (18,4%)
Duplicar la dosis de Pitavastatina o emplear terapia combinada después de descartar incumplimiento terapéutico	n (%)	5.153 (79,4%)
Dejarlo con la misma dosis para evitar efectos secundarios	n (%)	40 (0,6%)
Dejarlo con la misma dosis para evitar interacciones farmacológicas	n (%)	15 (0,2%)

Al igual que ocurrió con los antecedentes familiares de primer grado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grado de adherencia-cumplimiento y la presencia de factores de riesgo, ECV u otras comorbilidades. En todos los casos el grupo de pacientes no cumplidores presentó un porcentaje más elevado de factores de riesgo asociados que el grupo de cumplidores, destacando específicamente la presencia de HTA (media en el total de pacientes de 60,7%), seguido de DM (31,8%), AVC (20,5%), arritmia cardíaca por fibrilación auricular [ACxFA] (6,8%), EAP (5,2%) e IC (3,6%). Igualmente hubo significación estadística ( $p < 0,001$ ) en su relación con la variable “presencia o no de hábitos tóxicos”, siendo la distribución de porcentajes en ambos grupos -cumplidores y no cumplidores-, similar.

**Tabla 40. Adherencia al tratamiento según antecedentes familiares (Chi-cuadrado).**

		Cumplidor (n=4.218)	No cumplidor (n=2.271)	Total (n=6.489)
<b>Cardiopatía prematura isquémica</b>				
<i>Total no-missing</i>	n	3.649	1.935	5.584
<i>Si</i>	n (%)	566 (16,6%)	372 (20,5%)	938 (18,0%)
<i>No</i>	n (%)	2.836 (83,4%)	1.444 (79,5%)	4.280 (82,0%)
<i>Missing</i>	n	569	336	905
	p	0,0006		
<b>Muerte súbita prematura</b>				
<i>Total no-missing</i>	n	3.732	1.981	5.713
<i>Si</i>	n (%)	112 (3,3%)	71 (3,8%)	183 (3,5%)
<i>No</i>	n (%)	3.325 (96,7%)	1.784 (96,2%)	5.109 (96,5%)
<i>Missing</i>	n	486	290	776
<i>p</i>	p	0,2799		
<b>Dislipemia</b>				
<i>Total no-missing</i>	n	3.589	1.899	5.488
<i>Si</i>	n (%)	2.186 (64,8%)	1.249 (69,5%)	3.435 (66,5%)
<i>No</i>	n (%)	1.185 (35,2%)	548 (30,5%)	1.733 (33,5%)
<i>Missing</i>	n	629	372	1.001
	p	0,0007		
<b>Diabetes Mellitus</b>				
<i>Total no-missing</i>	n	3.795	1.998	5.793
<i>Si</i>	n (%)	1.332 (37,5%)	795 (41,9%)	2.127 (39,0%)
<i>No</i>	n (%)	2.220 (62,5%)	1.101 (58,1%)	3.321 (61,0%)
<i>Missing</i>	n	423	273	696
	p	0,0014		
<b>HTA</b>				
<i>Total no-missing</i>	n	3.790	2.003	5.793
<i>Si</i>	n (%)	2.226 (62,7%)	1.319 (69,7%)	3.545 (65,1%)
<i>No</i>	n (%)	1.327 (37,3%)	574 (30,3%)	1.901 (34,9%)
<i>Missing</i>	n	428	268	696
	p	<,0001		

De forma que en datos globales el hábito tabáquico estuvo presente en aproximadamente el 19,5% de todos los pacientes encuestados (80,4% restante no fumadores o exfumadores) y la ingesta enólica en el 44% de ellos (56,0% restante no bebedor o esporádicamente bebedor). El porcentaje de pacientes cumplidores y no cumplidores que realizaban actividad física con regularidad se mantuvo similar en ambos grupos. Así, un 42,0% de los pacientes cumplidores realizaba más de 30 minutos de ejercicio físico al día, un 31,6% menos de 30 minutos/día y un 26,4% ningún tipo de ejercicio. Datos comparables con los del grupo de pacientes no cumplidores: 45,6% más de 30 minutos/día, 24,8% menos de 30 minutos/día y 29,6% nada de ejercicio. En cambio el control dietético si era claramente superior en el grupo de pacientes con buena adherencia (43,1% de los pacientes cumplidores tenían buen control dietético, frente al 29,9% de los no cumplidores). No obstante el mayor porcentaje de sujetos de ambos grupos tuvieron un control dietético regular (47,7% de cumplidores y 57,0% de no cumplidores). Tabla 41 Y 42.

**Tabla 41. Adherencia al tratamiento según factores de riesgo I (Chi-cuadrado).**

		Cumplidor (n=4.218)	No cumplidor (n=2.271)	Total pacientes (n=6.489)
<b>Presencia de DM-2 asociada</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	4.184	2.253	6.437
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	1.207 (30,4%)	738 (34,4%)	1.945 (31,8%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	2.757 (69,6%)	1.407 (65,6%)	4.164 (68,2%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	34	18	52
	<i>p</i>	0,0015		
<b>Presencia de HTA</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	4.201	2.261	6.462
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	2.364 (59,1%)	1.373 (63,7%)	3.737 (60,7%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	1.636 (40,9%)	784 (36,3%)	2.420 (39,3%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	17	10	27
	<i>p</i>	0,0005		
<b>Antecedentes de AVC</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	4.189	2.249	6.438
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	767 (19,6%)	469 (22,2%)	1.236 (20,5%)

Tabla 41. Adherencia al tratamiento según factores de riesgo I (Chi-cuadrado).

		Cumplidor (n=4.218)	No cumplidor (n=2.271)	Total pacientes (n=6.489)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	3.154 (80,4%)	1.642 (77,8%)	4.796 (79,5%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	29	22	51
	<i>p</i>	0,0148		
<b>Antecedentes de EAP</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	4.199	2.250	6.449
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	180 (4,6%)	135 (6,4%)	315 (5,2%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	3.738 (95,4%)	1.979 (93,6%)	5.717 (94,8%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	19	21	40
	<i>p</i>	0,0028		
<b>Presencia de Insuficiencia cardíaca</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	4.163	2.230	6.393
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	127 (3,3%)	87 (4,2%)	214 (3,6%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	3.750 (96,7%)	2.003 (95,8%)	5.753 (96,4%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	55	41	96
	<i>p</i>	0,0788		
<b>Presencia ACxFA</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	4.194	2.250	6.444
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	242 (6,2%)	170 (8,0%)	412 (6,8%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	3.654 (93,8%)	1.950 (92,0%)	5.604 (93,2%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	24	21	45
	<i>p</i>	0,0080		
<b>Otras enfermedades</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	4.130	2.230	6.360
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	1.513 (39,8%)	1.020 (49,4%)	2.533 (43,2%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	2.285 (60,2%)	1.044 (50,6%)	3.329 (56,8%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	88	41	129
	<i>p</i>	<,0001		



**Tabla 42. Adherencia al tratamiento según factores de riesgo II (Chi-cuadrado).**

		Cumplidor (n=4.218)	No cumplidor (n=2.271)	Total pacientes (n=6.489)
<b>Hábito tabáquico</b>				
<i>Fumador</i>	<i>n (%)</i>	708 (17,7%)	498 (23,0%)	1.206 (19,5%)
<i>Exfumador</i>	<i>n (%)</i>	1.084 (27,1%)	625 (28,9%)	1.709 (27,7%)
<i>No fumador</i>	<i>n (%)</i>	2.213 (55,3%)	1.041 (48,1%)	3.254 (52,7%)
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Ingesta Enólica</b>				
<i>No bebedor / Raramente</i>	<i>n (%)</i>	1.923 (48,2%)	953 (44,3%)	2.876 (46,8%)
<i>Esporádico</i>	<i>n (%)</i>	317 (7,9%)	247 (11,5%)	564 (9,2%)
<i>Habitual</i>	<i>n (%)</i>	1.751 (43,9%)	951 (44,2%)	2.702 (44,0%)
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Actividad física con regularidad</b>				
<i>Nada</i>	<i>n (%)</i>	1.053 (26,4%)	639 (29,6%)	1.692 (27,5%)
<i>&lt; 30min. día</i>	<i>n (%)</i>	1.262 (31,6%)	535 (24,8%)	1.797 (29,2%)
<i>&gt;30min. día</i>	<i>n (%)</i>	1.679 (42,0%)	983 (45,6%)	2.662 (43,3%)
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Control dietético</b>				
<i>Sí</i>	<i>n (%)</i>	1.705 (43,1%)	642 (29,9%)	2.347 (38,5%)
<i>Regular</i>	<i>n (%)</i>	1.887 (47,7%)	1.223 (57,0%)	3.110 (51,0%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	362 (9,2%)	281 (13,1%)	643 (10,5%)
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Otras comorbilidades</b>				
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	603 (17,3%)	395 (21,1%)	998 (18,6%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	2.885 (82,7%)	1.481 (78,9%)	4.366 (81,4%)
	<i>p</i>	0,0007		

### 5. 3. 2. Correlación de la adherencia con la satisfacción al tratamiento

Los pacientes cumplidores presentaron mejores datos de satisfacción que los no cumplidores. Siendo en todos los casos diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ). La valoración de los 3 ítems siguió la misma

distribución que la obtenida al analizar los resultados del cuestionario TSQM-9 por separado, siendo el ítem “Comodidad en tomar la medicación” el mejor valorado, seguido por la “Satisfacción global con la medicación” y la “Eficacia de la medicación”, por este orden (en los pacientes no cumplidores dicha valoración siguió la misma distribución). Así los pacientes cumplidores se mostraron más cómodos tomando la medicación (77,7 [IC 95%: 65,2-90,2]), globalmente más satisfechos (75.0 [IC 95%: 61,5-88,5]) y su satisfacción fue mayor con la eficacia de la misma (72,5 [IC 95%: 57,7-87,3]) que los no cumplidores (72,7 [IC 95%: 59,66-85,74]; 68,5 [IC 95%: 53,2-83,8] y 67,8 [IC 95%: 53,7-81,9] respectivamente),  $p < 0,0001$ . Tabla 43.

**Tabla 43. Comparación de la satisfacción al tratamiento (cuestionario TSQM-9) según la adherencia (cuestionario Morisky-Green).**

		<b>Cumplidor (n=4.218)</b>	<b>No cumplidor (n=2.271)</b>	<b>Total pacientes (n=6.489)</b>
<b>Eficacia de la medicación</b>	<b>Media ± DE</b>	72,5 ± 14,8	67,8 ± 14,1	70,9 ± 14,7
	<b>Mediana (Q1/Q3)</b>	72,2 (66,7/83,3)	66,7 (61,1/77,8)	72,2 (67,7/83,3)
	<b>(Min/Max)</b>	(0,0/100,0)	(0,0/100,0)	(0,0/100,0)
	<b>p</b>	< 0,0001		
<b>Comodidad en tomar la medicación</b>	<b>Media ± DE</b>	77,7 ± 12,5	72,7 ± 13,04	76,0 ± 12,9
	<b>Mediana (Q1/Q3)</b>	77,8 (66,6/83,3)	72,2 (66,7/83,3)	77,8 (66,7/83,3)
	<b>(Min/Max)</b>	(11,1/100,0)	(16,7/ 100,0)	(11,1/100,0)
	<b>p</b>	< 0.0001		
<b>Satisfacción global con la medicación</b>	<b>Media ± DE</b>	75,0 ± 13,5	68,5 ± 15,3	72,7 ± 14,5
	<b>Mediana (Q1/Q3)</b>	76,4 (69,4/77,8)	69,4 (61,1/76,4)	76,4 (69,4/76,4)
	<b>(Min/Max)</b>	(0,0/100,0)	(0,0/100,0)	(0,0/100,0)
	<b>p</b>	< 0.0001		

### 5. 3. 3. Comparación del control del perfil lipídico/renal/glucémico según datos clínicos relevantes

En los pacientes con el perfil lipídico controlado el antecedente familiar de primer grado más frecuente fue la presencia de dislipidemia (65,3%) o HTA (65,2%), tabla 44.

**Tabla 44. Control del perfil lipídico según antecedentes familiares (Chi-cuadrado).**

		Controlado (n=1.485)	No controlado (n=4.337)	Total (n=6.489)
<b>Cardiopatía prematura isquémica</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.234	3.634	5.218
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	213 (17,3%)	674 (18,5%)	938 (18,0%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	1.021 (82,7%)	2.960 (81,5%)	4.280 (82,0%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	251	703	1.271
	<i>p</i>	0,3119		
<b>Muerte súbita prematura</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.263	3.674	5.292
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	46 (3,6%)	122 (3,3%)	183 (3,5%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	1.217 (96,4%)	3.552 (96,7%)	5.109 (96,5%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	222	663	1.197
	<i>pr</i>	0,5867		
<b>Dislipemia</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.213	3.609	5.168
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	792 (65,3%)	2.426 (67,2%)	3.435 (66,5%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	421 (34,7%)	1.183 (32,8%)	1.733 (33,5%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	272	728	1.321
	<i>p</i>	0,2175		
<b>Diabetes Mellitus</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.287	3.790	5.448
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	482 (37,5%)	1.527 (40,3%)	2.127 (39,0%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	805 (62,5%)	2.263 (59,7%)	3.321 (61,0%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	198	547	1.041

**Tabla 44. Control del perfil lipídico según antecedentes familiares (Chi-cuadrado).**

		Controlado (n=1.485)	No controlado (n=4.337)	Total (n=6.489)
	<i>p</i>	0,0720		
<b>HTA</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	1.289	3.791	5.446
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	841 (65,2%)	2.505 (66,1%)	3.545 (65,1%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	448 (34,8%)	1.286 (33,9%)	1.901 (34,9%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	196	546	1.043
	<i>p</i>	0,5858		

Esta distribución se mantuvo de forma similar en el grupo de pacientes con perfil lipídico no controlado. El siguiente antecedente familiar más frecuente en ambos grupos fue la presencia de DM (39,0%). En los tres casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Independientemente del grupo del que se tratara, pacientes con perfil lipídico controlado o no, la distribución del tipo de dislipidemia (más frecuente el patrón dislipidémico mixto -66,1%-), el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (media de 8,0 [IC 95%: 1,7-14,3] años y 8,1 [IC 95%: 1,8-14,4] años), la presencia de factores de riesgo (los más frecuentes fueron HTA y DM-2), ECV u otras comorbilidades, hábitos tóxicos o ejercicio físico siguieron una distribución porcentual similar en ambos grupos.

**Tabla 45. Control de perfil lipídico según tipo de dislipemia (Chi-cuadrado)**

		Controlado (n=1.485)	No controlado (n=4.337)	Total (n=6.489)
<b>Tipo de dislipemia</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	1.398	4.118	5.890
<b>Hipercolesterolemia</b>	<i>n (%)</i>	23 ( 1,6%)	74 (1,8%)	105 (1,8%)
<b>Hipertrigliceridemia</b>	<i>n (%)</i>	294 (21,0%)	1.501 (36,4%)	1.890 (32,1%)
<b>Hiperlipidemia mixta</b>	<i>n (%)</i>	1.081 (77,3%)	2.543 (61,8%)	3.895 (66,1%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	87	219	599
	<i>p</i>	<,0001		

Sin embargo, al igual que ocurría con la adherencia terapéutica, el grupo con adecuado control lipídico presentaba control dietético en el 46,1% de los pacientes, mientras que en los que mantenían un inadecuado control del perfil lipídico sólo el 36,4% presentaban control dietético ( $p=0,0001$ ). Tabla 45, 46, 47 y 48.

**Tabla 46. Control del perfil lipídico según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipemia (U de Mann-Whitney).**

		Controlado (n=1.485)	No controlado (n=4.337)	Total (n=6.489)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de dislipemia	<i>n</i>	1.397	4.029	5.831
	<i>Media (Desv. estándar)</i>	8,0 (6,3)	8,1 (6,4)	8,1 (6,3)
	<i>Mediana (Q1, Q3)</i>	7,0 (3,0/12,0)	7,0 (3,0/12,0)	7,0 (3,0/12,0)
	<i>(Min, Max)</i>	0/46	0/61	0/61
	<i>Missing</i>	88	308	658
	<i>p</i>	0,5556		

**Tabla 47. Control del perfil lipídico según factores de riesgo I Chi-cuadrado.**

		Controlado (n=1.485)	No controlado (n=4.337)	Total (n=6.489)
<b>Presencia de DM-2 asociada</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.444	4.251	6.109
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	456 (31,6%)	1.400 (32,9%)	1.945 (31,8%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	988 (68,4%)	2.851 (67,1%)	4.164 (68,2%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	41	86	380
	<i>p</i>	0,3427		
<b>Presencia de HTA</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.461	4.277	6.157
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	907 (62,1%)	2.609 (61,0%)	3.737 (60,7%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	554 (37,9%)	1.668 (39,0%)	2.420 (39,3%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	24	60	332
	<i>p</i>	0,4644		
<b>Antecedentes de AVC</b>				

**Tabla 47. Control del perfil lipídico según factores de riesgo I Chi-cuadrado.**

		<b>Controlado (n=1.485)</b>	<b>No controlado (n=4.337)</b>	<b>Total (n=6.489)</b>
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	1.436	4.198	6.032
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	380 (26,5%)	771 (18,4%)	1.236 (20,5%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.056 (73,5%)	3.427 (81,6%)	4.796 (79,5%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	49	139	457
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Antecedentes de EAP</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	1.443	4.196	6.032
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	90 (6,2%)	199 (4,7%)	315 (5,2%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.353 (93,8%)	3.997 (95,3%)	5.717 (94,8%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	42	141	457
	<i>p</i>	0,0264		
<b>Presencia de Insuficiencia cardíaca</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	1.425	4.143	5.967
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	52 (3,6%)	144 (3,5%)	214 (3,6%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.373 (96,4%)	3.999 (96,5%)	5.753 (96,4%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	60	194	522
	<i>p</i>	0,7593		
<b>Presencia de ACxFA</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	1.434	4.186	6.016
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	103 (7,2%)	285 (6,8%)	412 (6,8%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.331 (92,8%)	3.901 (93,2%)	5.604 (93,2%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	51	151	473
	<i>p</i>	0,6294		
<b>Otras enfermedades</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	1.410	4.064	5.862
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	613 (43,5%)	1.773 (43,6%)	2.533 (43,2%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	797 (56,5%)	2.291 (56,4%)	3.329 (56,8%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	75	273	627
	<i>p</i>	0,9211		

Tabla 48. Control del perfil lipídico según factores de riesgo II Chi-cuadrado.

		Controlado (n=1.485)	No controlado (n=4.377)	Total (n=6.489)
<b>Hábito tabáquico</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.470	4.260	6.169
<i>Fumador</i>	<i>n (%)</i>	214 (4,6%)	898 (21,1%)	1.206 (19,5%)
<i>Exfumador</i>	<i>n (%)</i>	483 (32,9%)	1.118 (26,2%)	1.709 (27,7%)
<i>No fumador</i>	<i>n (%)</i>	773 (52,6%)	2.244 (52,7%)	3.254 (52,7%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	15	77	320
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Ingesta Enólica</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.468	4.250	6.142
<i>No bebedor / Raramente</i>	<i>n (%)</i>	731 (49,8%)	1.954 (46,0%)	2.876 (46,8%)
<i>Esporádico</i>	<i>n (%)</i>	112 (7,6%)	396 (9,3%)	564 (9,2%)
<i>Habitual</i>	<i>n (%)</i>	625 (42,6%)	1.900 (44,7%)	2.702 (44,0%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	17	87	347
	<i>p</i>	0,0182		
<b>Actividad física con regularidad</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.461	4.263	6.151
<i>Nada</i>	<i>n (%)</i>	318 (21,8%)	1.249 (29,3%)	1.692 (27,5%)
<i>&lt; 30min. día</i>	<i>n (%)</i>	535 (36,6%)	1.158 (27,2%)	1.797 (29,2%)
<i>&gt;30min. día</i>	<i>n (%)</i>	608 (41,6%)	1.856 (43,5%)	2.662 (43,3%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	24	74	338
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Control dietético</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.450	4.228	6.100
<i>Sí</i>	<i>n (%)</i>	668 (46,1%)	1.538 (36,4%)	2.347 (38,5%)
<i>Regular</i>	<i>n (%)</i>	681 (47,0%)	2.208 (52,2%)	3.110 (51,0%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	101 (7,0%)	482 (11,4%)	643 (10,5%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	35	109	389
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Otras comorbilidades</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	1.298	3.709	5.364
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	236 (18,2%)	717 (19,3%)	998 (18,6%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	1.062 (81,8%)	2.992 (80,7%)	4.366 (81,4%)



**Tabla 48. Control del perfil lipídico según factores de riesgo II Chi-cuadrado.**

		Controlado (n=1.485)	No controlado (n=4.377)	Total (n=6.489)
<i>Missing</i>	<i>n (%)</i>	187	628	1.125
	<i>p</i>	0,3639		

En relación al perfil renal, al igual que en el caso del perfil lipídico, el antecedente familiar de primer grado más frecuente en ambos grupos –perfil renal controlado y no controlado- fue dislipidemia (66,5%;  $p=0,9704$ ) e HTA (65,1%;  $p=0,0272$ ), seguido de DM (39,0%;  $p=0,0088$ ). El tipo de dislipidemia más frecuente en ambos grupos fue la dislipidemia mixta (66% y 58,3% respectivamente).

**Tabla 49. Control renal según antecedentes familiares (Chi-cuadrado).**

		Controlado (n=3.724)	No controlado (n=608)	Total (n=6.489)
<b>Cardiopatía prematura isquémica</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	3.201	468	5.218
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	587 (18,3%)	100 (21,4%)	938 (18,0%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	2.614 (81,7%)	368 (78,6%)	4.280 (82,0%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	523	140	1.271
	<i>p</i>	0,1166		
<b>Muerte súbita prematura</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	3.249	480	5.292
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	122 (3,8%)	14 (2,9%)	183 (3,5%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	3.127 (96,2%)	466 (97,1%)	5.109 (96,5%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	475	128	1.197
	<i>p</i>	0,3604		
<b>Dislipemia</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	3.150	468	5.168
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	2.096 (66,5%)	311 (66,5%)	3.435 (66,5%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	1.054 (33,5%)	157 (33,5%)	1.733 (33,5%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	574	140	1.321
	<i>p</i>	0,9704		
<b>Diabetes Mellitus</b>				

**Tabla 49. Control renal según antecedentes familiares (Chi-cuadrado).**

		Controlado (n=3.724)	No controlado (n=608)	Total (n=6.489)
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.316	510	5.448
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	1.325 (40,0%)	235 (46,1%)	2.127 (39,0%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.991 (60,0%)	275 (53,9%)	3.321 (61,0%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	408	98	1.041
	<i>p</i>	0,0088		
<b>HTA</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.325	503	5.446
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	2.208 (66,4%)	359 (71,4%)	3.545 (65,1%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.117 (33,6%)	144 (28,6%)	1.901 (34,9%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	399	105	1.043
	<i>p</i>	0,0272		

**Tabla 50. Control renal según tipo de dislipemia (Chi-cuadrado).**

		Controlado (n=3.724)	No controlado (n=608)	Total (n=6.489)
<b>Tipo de dislipemia</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.548	581	5.890
<b>Hipercolesterolemia</b>	<i>n (%)</i>	40 (1,1%)	12 (2,1%)	105 (1,8%)
<b>Hipertrigliceridemia</b>	<i>n (%)</i>	1.167 (32,9%)	230 (39,6%)	1.890 (32,1%)
<b>Hiperlipidemia mixta</b>	<i>n (%)</i>	2.341 (66,0%)	339 (58,3%)	3.895 (66,1%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	176	27	599
	<i>p</i>	0,0007		

Los hábitos tóxicos, actividad física y control dietético presentaron una distribución similar en el grupo de pacientes con perfil renal controlado y en el grupo con dicho perfil no controlado. Sin embargo el tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico en los encuestados con perfil renal no controlado, fue un año superior de media ( $p=0,0076$ ) con respecto al grupo de pacientes con perfil renal controlado.

Los factores de riesgo, en todos los casos, se manifestaron más frecuentemente en el grupo de pacientes con perfil renal no controlado. Siendo todos ellos estadísticamente significativos y destacando especialmente HTA, DM-2 y AVC. Tabla 49, 50, 51, 52 y 53.

**Tabla 51. Control renal según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipemia (U de Mann-Whitney).**

		Controlado (n=3.724)	No controlado (n=608)	Total (n=6.489)
Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de dislipemia (años)	<i>n</i>	3.503	571	5.831
	<i>Media (Desv. estándar)</i>	7,9 (6,2)	8,9 (7,0)	8,1 (6,3)
	<i>Mediana (Q1, Q3)</i>	7,0 (3,0/ 12,0)	7,0 (3,0/12,0)	7,0 (3,0/12,0)
	<i>(Min, Max)</i>	0/60	0/32	0/61
	<i>Missing</i>	221	37	658
	<i>p</i>	0,0076		

**Tabla 52. Control renal según factores de riesgo I (Chi-cuadrado).**

		Controlado (n=3.724)	No controlado (n=608)	Total pacientes (n=6.489)
<b>Presencia de DM-2 asociada</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	3.663	595	6.109
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	1.176 (32,1%)	271 (45,5%)	1.945 (31,8%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	2.487 (67,9%)	324 (54,5%)	4.164 (68,2%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	61	13	380
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Presencia de HTA</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	3.689	599	6.157
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	2.228 (60,4%)	459 (76,6%)	3.737 (60,7%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	1.461 (39,6%)	140 (23,4%)	2.420 (39,3%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	35	9	332
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Antecedentes de AVC</b>				

Tabla 52. Control renal según factores de riesgo I (Chi-cuadrado).

		Controlado (n=3.724)	No controlado (n=608)	Total pacientes (n=6.489)
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.645	586	6.032
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	734 (20,1%)	180 (30,7%)	1.236 (20,5%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	2.911 (79,9%)	406 (69,3%)	4.796 (79,5%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	79	22	457
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Antecedentes de EAP</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.647	590	6.032
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	179 (4,9%)	59 (10,0%)	315 (5,2%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	3.468 (95,1%)	531 (90,0%)	5.717 (94,8%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	77	18	457
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Presencia de Insuficiencia cardíaca</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.600	581	5.967
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	118 (3,3%)	45 (7,7%)	214 (3,6%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	3.482 (96,7%)	536 (92,3%)	5.753 (96,4%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	124	27	522
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Presencia de ACxFA</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.616	595	6.016
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	199 (5,5%)	106 (17,8%)	412 (6,8%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	3.417 (94,5%)	489 (82,2%)	5.604 (93,2%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	108	13	473
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Otras enfermedades</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.533	584	5.862
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	1.536 (43,5%)	347 (59,4%)	2.533 (43,2%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.997 (56,5%)	237 (40,6%)	3.329 (56,8%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	191	24	627
	<i>p</i>	<,0001		

Tabla 53. Control renal según factores de riesgo II (Chi-cuadrado).

		Controlado (n=3.526)	No controlado (n=1.572)	Total (n=6.489)
<b>Hábito tabáquico</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	3.680	601	6.169
<i>Fumador</i>	<i>n (%)</i>	717 (19,5%)	93 (15,5%)	1.206 (19,5%)
<i>Exfumador</i>	<i>n (%)</i>	1.025 (27,9%)	191 (31,8%)	1.709 (27,7%)
<i>No fumador</i>	<i>n (%)</i>	1.938 (52,7%)	317 (52,7%)	3.254 (52,7%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	44	7	320
	<i>p</i>	0,0274		
<b>Ingesta Enólica</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	3.676	599	6.142
<i>No bebedor / Raramente</i>	<i>n (%)</i>	1.759 (47,9%)	313 (52,3%)	2.876 (46,8%)
<i>Esporádico</i>	<i>n (%)</i>	306 (8,3%)	44 (7,3%)	564 (9,2%)
<i>Habitual</i>	<i>n (%)</i>	1.611 (43,8%)	242 (40,4%)	2.702 (44,0%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	48	9	347
	<i>p</i>	0,1316		
<b>Actividad física con regularidad</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	3.681	601	6.151
<i>Nada</i>	<i>n (%)</i>	963 (26,2%)	189 (31,4%)	1.692 (27,5%)
<i>&lt; 30min. día</i>	<i>n (%)</i>	1.145 (31,1%)	152 (25,3%)	1.797 (29,2%)
<i>&gt;30min. día</i>	<i>n (%)</i>	1.573 (42,7%)	260 (43,3%)	2.662 (43,3%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	43	7	338
	<i>p</i>	0,0038		
<b>Control dietético</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	3.659	587	6.100
<i>Sí</i>	<i>n (%)</i>	1.426 (39,0%)	230 (39,2%)	2.347 (38,5%)
<i>Regular</i>	<i>n (%)</i>	1.865 (51,0%)	296 (50,4%)	3.110 (51,0%)

**Tabla 53. Control renal según factores de riesgo II (Chi-cuadrado).**

		<b>Controlado (n=3.526)</b>	<b>No controlado (n=1.572)</b>	<b>Total (n=6.489)</b>
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	368 (10,1%)	61 (10,4%)	643 (10,5%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	65	21	389
	<i>p</i>	0,9554		
<b>Otras comorbilidades</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.237	507	5.364
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	603 (18,6%)	154 (30,4%)	998 (18,6%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	2.634 (81,4%)	353 (69,6%)	4.366 (81,4%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	487	101	1.125
	<i>p</i>	<,0001		

De manera similar a lo ocurrido con los dos perfiles analizados, el grupo de pacientes con perfil glucémico controlado y el grupo con dicho perfil no controlado presentó una distribución superponible en la presencia de antecedentes familiares de primer grado siendo los más frecuentes: dislipidemia (66,5%;  $p=0,9704$ ), HTA (alrededor del 65%,  $p=0,0272$ ), DM (39%,  $p=0,0088$ ) y cardiopatía prematura isquémica (18,0%,  $p=0,1166$ ). El tipo de dislipidemia más frecuente fue en ambos grupos la hiperlipidemia mixta, aunque en este caso la distribución no fue homogénea, siendo en el grupo de perfil glucémico controlado: dislipidemia mixta 73,1% e hipertrigliceridemia 25,1% y en el grupo con perfil glucémico no controlado: dislipidemia mixta 58,9% e hipertrigliceridemia 39,5% ( $p<0,0001$ ). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue ligeramente superior (6 meses de media) en los pacientes con perfil glucémico no controlado. La DM, HTA y AVC fueron los factores de riesgo más comúnmente asociados, con una frecuencia superior en el grupo no controlado ( $p<0,0001$ ). Los hábitos tóxicos, el ejercicio físico y el control dietético mantuvieron una frecuencia similar de distribución independientemente de que se tratara del grupo de sujetos con perfil glucémico controlado o no controlado. Tabla 54, 55, 56, 57 y 58.

**Tabla 54. Control glucémico según antecedentes familiares (Chi-cuadrado).**

		Controlado (n=886)	Controlado (n=2.975)	Total (n=6.489)
<b>Cardiopatía prematura isquémica</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.201	468	5.218
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	587 (18,3%)	100 (21,4%)	938 (18,0%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	2.614 (81,7%)	368 (78,6%)	4.280 (82,0%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	523	140	1.271
	<i>p</i>	0,1166		
<b>Muerte súbita prematura</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.249	480	5.292
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	122 (3,8%)	14 (2,9%)	183 (3,5%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	3.127 (96,2%)	466 (97,1%)	5.109 (96,5%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	475	128	1.197
	<i>p</i>	0,3604		
<b>Dislipemia</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.150	468	5.168
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	2.096 (66,5%)	311 (66,5%)	3.435 (66,5%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.054 (33,5%)	157 (33,5%)	1.733 (33,5%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	574	140	1.321
	<i>p</i>	0,9704		
<b>Diabetes Mellitus</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.316	510	5.448
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	1.325 (40,0%)	235 (46,1%)	2.127 (39,0%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.991 (60,0%)	275 (53,9%)	3.321 (61,0%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	408	98	1.041
	<i>p</i>	0,0088		
<b>HTA</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.325	503	5.446
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	2.208 (66,4%)	359 (71,4%)	3.545 (65,1%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	1.117 (33,6%)	144 (28,6%)	1.901 (34,9%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	399	105	1.043
	<i>p</i>	0,0272		

Tabla 55. Control glucémico según tipo de dislipemia (Chi- cuadrado).

		Controlado (n=886)	Controlado (n=2.975)	Total (n=6.489)
<b>Tipo de dislipemia</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	834	2.825	5.890
<i>Hipercolesterolemia</i>	<i>n (%)</i>	15 (1,8%)	46 (1,6%)	105 (1,8%)
<i>Hipertrigliceridemia</i>	<i>n (%)</i>	209 (25,1%)	1.116 (39,5%)	1.890 (32,1%)
<i>Hiperlipidemia mixta</i>	<i>n (%)</i>	610 (73,1%)	1.663 (58,9%)	3.895 (66,1%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	52	150	599
	<i>p</i>	<,0001		

Tabla 56. Control glucémico según tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipemia (U de Mann-Whitney).

		Controlado (n=886)	Controlado (n=2.975)	Total (n=6.489)
<b>Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de dislipemia (años)</b>	<i>n</i>	828	2.787	5.831
	<i>Media (Desv. estándar)</i>	7,9 (6,3)	8,6 (6,5)	8,1 (6,3)
	<i>Mediana (Q1, Q3)</i>	7,0 (3,0/12,0)	7,0 (4,0/12,0)	7,0 (3,0/12,0)
	<i>(Min, Max)</i>	0/35	0/61	0/61
	<i>Missing</i>	58	188	658
	<i>p</i>	0,0028		

Tabla 57. Control glucémico según factores de riesgo I (Chi-cudrado).

		Controlado (n=886)	No controlado (n=2.975)	Total (n=6.489)
<b>Presencia de DM-2 asociada</b>				
<i>Total no-missing</i>	<i>n</i>	875	2.929	6.109
<i>Si</i>	<i>n (%)</i>	74 (8,5%)	1.640 (56,0%)	1.945 (31,8%)
<i>No</i>	<i>n (%)</i>	801 (91,5%)	1.289 (44,0%)	4.164 (68,2%)
<i>Missing</i>	<i>n</i>	11	46	380
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Presencia de HTA</b>				



**Tabla 57. Control glucémico según factores de riesgo I (Chi-cuadrado).**

		Controlado (n=886)	No controlado (n=2.975)	Total (n=6.489)
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	876	2.946	6.157
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	462 (52,7%)	2.030 (68,9%)	3.737 (60,7%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	414 (47,3%)	916 (31,1%)	2.420 (39,3%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	10	29	332
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Antecedentes de AVC</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	863	2.894	6.032
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	149 (17,3%)	680 (23,5%)	1.236 (20,5%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	714 (82,7%)	2.214 (76,5%)	4.796 (79,5%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	23	81	457
	<i>p</i>	0,0001		
<b>Antecedentes de EAP</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	867	2.903	6.032
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	30 (3,5%)	184 (6,3%)	315 (5,2%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	837 (96,5%)	2.719 (93,7%)	5.717 (94,8%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	19	72	457
	<i>p</i>	0,0013		
<b>Presencia de Insuficiencia cardíaca</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	3.600	581	5.967
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	118 ( 3,3%)	45 (7,7%)	214 (3,6%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	3.482 (96,7%)	536 (92,3%)	5.753 (96,4%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	124	27	522
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Presencia de ACxFA</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	862	2.875	6.016
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	36 (4,2%)	263 (9,1%)	412 (6,8%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	826 (95,8%)	2.612 (90,9%)	5.604 (93,2%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	24	100	473
	<i>p</i>	<,0001		
<b>Otras enfermedades</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	849	2.788	5.862
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	330 (38,9%)	1.359 (48,7%)	2.533 (43,2%)

Tabla 57. Control glucémico según factores de riesgo I (Chi-cuadrado).

		Controlado (n=886)	No controlado (n=2.975)	Total (n=6.489)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	519 (61,1%)	1.429 (51,3%)	3.329 (56,8%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	37	187	627
	<i>p</i>	<,0001		

Tabla 58. Control glucémico según factores de riesgo II (Chi-cuadrado).

		Controlado (n=886)	No controlado (n=2.975)	Total (n=6.489)
<b>Hábito tabáquico</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	880	2.933	6.169
<b>Fumador</b>	<i>n (%)</i>	176 (20,0%)	521 (17,8%)	1.206 (19,5%)
<b>Exfumador</b>	<i>n (%)</i>	225 (25,6%)	872 (29,7%)	1.709 (27,7%)
<b>No fumador</b>	<i>n (%)</i>	479 (54,4%)	1.540 (52,5%)	3.254 (52,7%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	6	42	320
	<i>p</i>	0,0407		
<b>Ingesta Enólica</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	880	2.929	6.142
<b>No bebedor / Raramente</b>	<i>n (%)</i>	409 (46,5%)	1.417 (48,4%)	2.876 (46,8%)
<b>Esporádico</b>	<i>n (%)</i>	71 (8,1%)	280 (9,6%)	564 (9,2%)
<b>Habitual</b>	<i>n (%)</i>	400 (45,5%)	1.232 (42,1%)	2.702 (44,0%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	6	46	347
	<i>p</i>	0,1380		
<b>Actividad física con regularidad</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	875	2.935	6.151
<b>Nada</b>	<i>n (%)</i>	234 (26,7%)	832 (28,3%)	1.692 (27,5%)
<b>&lt; 30min. día</b>	<i>n (%)</i>	287 (32,8%)	787 (26,8%)	1.797 (29,2%)
<b>&gt;30min. día</b>	<i>n (%)</i>	354 (40,5%)	1.316 (44,8%)	2.662 (43,3%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	11	40	338
	<i>p</i>	0,0023		
<b>Control dietético</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	872	2.921	6.100
<b>Sí</b>	<i>n (%)</i>	344 (39,4%)	1.087 (37,2%)	2.347 (38,5%)

**Tabla 58. Control glucémico según factores de riesgo II (Chi-cuadrado).**

		<b>Controlado (n=886)</b>	<b>No controlado (n=2.975)</b>	<b>Total (n=6.489)</b>
<b>Regular</b>	<i>n (%)</i>	434 (49,8%)	1.541 (52,8%)	3.110 ( 51.0%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	94 (10,8%)	293 (10,0%)	643 (10,5%)
<b>Missing</b>	<i>n</i>	14	54	389
	<i>p</i>	0,2999		
<b>Otras comorbilidades</b>				
<b>Total no-missing</b>	<i>n</i>	784	2.488	5.364
<b>Si</b>	<i>n (%)</i>	120 (15,3%)	576 (23,2%)	998 (18,6%)
<b>No</b>	<i>n (%)</i>	664 (84,7%)	1.912 (76,8%)	4.366 (81,4%)
<b>Missing</b>	<i>n (%)</i>	102	487	1.125
	<i>p</i>	<,0001		

## **6. DISCUSION**

## 6. 1. Cuestiones metodológicas

El estudio para evaluar la satisfacción, la adherencia terapéutica y la interrelación entre ambas variables de personas que por su dislipidemia puedan requerir del tratamiento con Pitavastatina, así como el conocimiento de los datos demográficos y antropométricos de la serie, y los factores clínico-sociales implicados, se pueden investigar y medir a través de encuestas poblacionales que incluyan además de los parámetros físicos y bioquímicos de interés, los antecedentes personales y familiares de comorbilidad, los tratamientos y sus consecuencias, y los test TSQM-9 y Morisky-Green-Levine.

La dislipidemia es el principal factor de riesgo implicado en la elevada morbimortalidad de origen cardiovascular. Estudios recientes han demostrado un progresivo incremento de las concentraciones medias de lípidos séricos en la población española<sup>17, 286, 221</sup>, con una prevalencia ajustada de colesterol plasmático >250mg/dl del 17% y >200mg/dl del 47%. El colesterol unido a las proteínas de baja densidad (cLDL) es en la actualidad el objetivo más importante del tratamiento de las dislipidemias<sup>33</sup>, dado que su reducción ha evidenciado un incremento de la supervivencia<sup>67</sup>. Las estatinas disminuyen los niveles de cLDL más de un 40%. Entre estas, la pitavastatina es una estatina sintética, moderadamente lipofílica y de alta biodisponibilidad, que se absorbe de forma amplia sin interactuar con los alimentos. Disminuye el cLDL entre un 33,3 y un 46,5% según se emplee la dosis de 1, 2 o 4mg; aumenta el colesterol unido a las proteínas de alta densidad (cHDL) hasta en un 14%, disminuye los triglicéridos (TG) un 17% y modifica favorablemente el resto de parámetros lipídicos a largo plazo, presentando escasas interacciones medicamentosas y un óptimo perfil de tolerabilidad y toxicidad<sup>287</sup>.

El control de la dislipidemia en nuestro medio es deficitario en el 55% de los pacientes de atención primaria<sup>218</sup> y en el 50% de los de atención hospitalaria<sup>225</sup>. Dicho control subóptimo es mayor en prevención primaria que en prevención secundaria (56 y 41%, respectivamente)<sup>281</sup>, a pesar de que el facultativo conoce y acepta las guías de actuación clínica<sup>284</sup>. Esta situación podría en parte ser explicada por la presencia de inercia terapéutica, la falta de adherencia al tratamiento farmacológico (estimada en un 50% de los

tratamientos crónicos, siendo más frecuente en prevención primaria y personas ancianas) y el cambio constante en las pautas farmacológicas.

Es conocido que un control adecuado de la dislipidemia (conseguido a través del cumplimiento terapéutico y la asunción de cambios saludables en el estilo de vida) redundaría en un aumento de la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Un importante factor para alcanzar dicho control es la adherencia terapéutica. Si esta es óptima, se asocia a una menor mortalidad y menor número de hospitalizaciones (independientemente de que el tratamiento sea realizado con un fármaco o con placebo)<sup>258</sup>. Otro aspecto a tener en cuenta es la satisfacción con el tratamiento, al resultar un dato clínico-terapéutico que mantiene una buena correlación<sup>288</sup> con la elección de una determinada terapéutica, su cumplimiento y su efectividad, así como con la calidad de vida relacionada con la salud<sup>289, 290</sup>. La satisfacción está condicionada por su relación con las características demográficas del paciente (edad, nivel de educación y salario influyen notablemente)<sup>291</sup> y sus preferencias personales<sup>292</sup>, con la historia de la enfermedad o la relación médico-paciente, y con el incumplimiento de expectativas<sup>293</sup>. Sin embargo, el factor más determinante es el propio tratamiento y los factores relacionados con él, entre ellos la información, el acceso a la terapia, el coste y el impacto en los síntomas. Es recomendable medir la satisfacción del paciente con el tratamiento cuando en términos de eficacia existen ventajas y desventajas con respecto a otros tratamientos, tienen un modo diferente de administración o un diferente perfil de tolerabilidad, especialmente las terapias crónicas<sup>205, 294</sup>.

La concienciación del paciente resulta, por tanto, imprescindible en el tratamiento de los trastornos crónicos y asintomáticos como la dislipidemia, y puede ser estimada a través de la evaluación de indicadores como la propia adherencia (test de Morisky-Green), el grado de satisfacción (Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication [TSQM]) o la interrelación entre ambas variables.

Por todo ello el objetivo principal del estudio REINA consistió en evaluar el grado de satisfacción con el tratamiento en pacientes dislipidémicos tratados con pitavastatina.

Los objetivos secundarios fueron evaluar y correlacionar la adherencia al tratamiento y la satisfacción con el mismo, además de estudiar la relación existente entre el grado de satisfacción/adherencia terapéutica y las variables relativas a la enfermedad, a otros factores de riesgo o a la presencia de enfermedad cardiovascular u otras comorbilidades.

Han sido múltiples –tal y como se expone a continuación- los autores y estudios que han tratado no sólo de validar instrumentos de medida, sino de medir tanto la satisfacción del paciente con el tratamiento, como la adherencia terapéutica o el grado de cumplimiento con el mismo. Fundamentalmente por la estrecha relación que ambas variables mantienen con el logro de objetivos terapéuticos y el óptimo grado de control clínico.

A pesar de que en la literatura médica consultada se ha estudiado extensamente el grado de cumplimiento o adherencia terapéutica –principalmente en patologías crónicas como diabetes o hipertensión, procesos agudos, o en técnicas o procedimientos-, aún son escasas las incursiones realizadas en la evaluación de la satisfacción con el tratamiento en pacientes con dislipidemia, por lo que sería conveniente realizar estudios en este sentido que refrendaran los datos observados en nuestra serie. Resulta por tanto de trascendencia evaluar la satisfacción del usuario en el paciente dislipidémico, no solo por su relevancia como predictor de resultados para el propio paciente, sino además por su trascendencia para el profesional sanitario o la propia industria farmacéutica.

## **6. 2. Limitaciones del estudio**

REINA es un estudio observacional (EPA-OD), descriptivo, transversal y multicéntrico de ámbito nacional. Los pacientes han sido reclutados tanto en el ámbito de la asistencia primaria como en el de la medicina hospitalaria. La selección de los pacientes dislipémicos en tratamiento con pitavastatina se ha efectuado mediante muestreo aleatorio simple, consecutivo y secuencial, según acudían a la visita del médico. Dado que se trata de un estudio de corte transversal, en el que en una única visita se seleccionaba al paciente, se le invitaba a participar y se recogía la información, no ha habido período de seguimiento y no se analiza la secuencia temporal de los eventos a lo largo del

tiempo, por lo que las asociaciones encontradas no tienen por qué ser causales, ya que este tipo de estudios no permiten dicha inferencia, sino únicamente la formulación de hipótesis sobre la relación entre las diferentes variables estudiadas. Dichas hipótesis, por tanto, precisarían ser confirmadas o desechadas mediante investigaciones de diseño longitudinal y/o experimental.

Para evitar sesgos de selección, cada investigador de atención primaria ha incluido en el estudio a los primeros 3 pacientes dislipidémicos que han acudido a la consulta, habiendo sido tratados con pitavastatina durante un mínimo de 12 semanas y que cumplieran con los criterios de selección. En el caso de los investigadores que pertenecían al ámbito de la medicina hospitalaria, han incluido 6 pacientes. Debido a la ausencia de estudios previos donde se hubiera estudiado la satisfacción al tratamiento con pitavastatina, ha resultado imposible realizar un cálculo del tamaño muestral. El comité científico estimó que con una muestra de 6.000 pacientes (en prevención primaria y en prevención secundaria) se conseguiría suficiente evidencia clínica para obtener resultados relevantes, sería representativa del universo nacional a estudio, y sus conclusiones podrían ser extrapoladas al resto de población susceptible.

Para evitar posibles sesgos de información el Investigador Principal ha seleccionado a los investigadores colaboradores en función de su capacidad para cumplimentar satisfactoriamente el estudio de acuerdo con el protocolo, tratando de que fuera una muestra lo más representativa posible del ámbito nacional considerado. Se han prevenido dichos sesgos con el entrenamiento previo de los encuestadores, seleccionando entrevistadores de contrastada calidad, con experiencia previa en este tipo de estudios, y en la realización de entrevistas. Además de la experiencia de los entrevistadores el empleo de un cuestionario validado con preguntas cerradas, previene en cierta medida la inducción de las respuestas, a las que se prestan muchos estudios de este tipo. Por lo tanto, la no inducción a respuestas en una dirección determinada, previene los sesgos de información del estudio. Es conocido, además, el hecho comunicado por otros autores de las limitaciones de los métodos indirectos para la evaluación de la adherencia terapéutica, por su escasa concordancia en estudios de validación y por una posible sobrestimación del cumplimiento. Además los métodos de encuesta como el utilizado en nuestro estudio -Test



de Morisky-Green-Levine- podrían infradiagnosticar el incumplimiento terapéutico en relación con otros procedimientos como el recuento de comprimidos. No obstante se optó por dicho método de entrevista, aceptándose en contraposición y a su favor la mayor verosimilitud del caso detectado por el test empleado si el paciente manifiesta no haber cumplido con el plan de tratamiento propuesto.

La revisión realizada en la justificación del estudio y el marco teórico del mismo indican la posibilidad de la influencia de las variables estudiadas en los parámetros control de la enfermedad, satisfacción con el tratamiento y adherencia terapéutica, objetivos del estudio. No obstante, el alto número de variables estudiadas posibilita un cierto sesgo de confusión residual, así como la posibilidad de que alguna significación estadística se produzca por azar. La utilización del análisis multivariante en las variables objetivo del estudio, y la significación estadística  $p < 0,05$  hacen improbable dejar fuera del análisis variables relevantes.

### **6. 3. Características socio-demográficas y clínicas de la población**

La muestra válida final –tras contemplar los diferentes motivos de exclusión– fue de 6.489 pacientes. Aunque han sido varios los autores y los estudios observacionales y/o ensayos clínicos que han tratado tanto de validar instrumentos de medida de la satisfacción y de la adherencia terapéutica, como de estudiar la respuesta de dichas variables a la implantación de diferentes estrategias para su mejora, los tamaños muestrales de los mismos en un comienzo fueron menores y en ocasiones el ámbito del estudio era inferior al nacional. Así lo comunicaron Márquez Contreras, Casado Martínez & Márquez Cabeza<sup>295</sup> en la revisión realizada en su original Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. El propio Márquez Contreras (1995, 1998, 2000), Piñeiro Chousa (1997, 1998) o Gil Guillén (1993, 1995) desarrollaron estudios de prevalencia del incumplimiento en pacientes con factores de riesgo cardiovascular –hipertensión, diabetes o dislipemia– publicando resultados donde el tamaño muestral era levemente superior al centenar de casos. Lo mismo constataron a nivel internacional donde en el caso de la hipertensión arterial Andrejak (2000), Baird (1984), Bass (1986), Becker (1986), Brouker

(2000), Friedman (1996), Girvin (1999), Haynes (1976), Johnson (1978), Logan (1979) o Takala (1979) plantearon ensayos clínicos de intervención que analizaban el cumplimiento terapéutico y cuyo mayor tamaño muestral lo obtuvo Logan con 457 pacientes. No obstante, más recientemente, la revisión sistemática realizada por Espinosa García, Martell Claros, Llerena Ruiz & Fernández Bergés Gurrea<sup>296</sup> en la que revisaron 37 artículos sobre cumplimiento farmacológico en la hipertensión arterial, publicados desde 1975 al 1 de junio de 2011, les permitió obtener una muestra de 8.623 pacientes. Destacan en cuanto a tamaño muestral otros estudios –si bien su objetivo estaba más relacionado con el conocimiento de prevalencias o inercia terapéutica, a pesar de que además se exploraban variables de cumplimiento terapéutico- como la participación española con 3.710 pacientes incluidos en el estudio internacional DYSIS (n = 22.063 pacientes), realizado por González-Juanatey et al<sup>297</sup>, que trató de conocer la prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España; los 4.274 pacientes incluidos por Llisterri et al<sup>298</sup> en su estudio sobre el Control de la presión arterial en las mujeres hipertensas de 65 o más años de edad asistidas en Atención Primaria. Estudio MERICAP; o los 10.520 pacientes estudiados por Alonso-Moreno et al<sup>299</sup> para explorar la conducta del médico de Atención Primaria ante el mal control de los pacientes hipertensos. Estudio PRESCAP 2006. A pesar de lo anterior los trabajos que evaluaban específicamente la adherencia terapéutica o la satisfacción del paciente con el tratamiento, obtuvieron series muestrales inferiores en número a la nuestra. Así destaca el estudio PANORAMA de De Pablos Velasco et al<sup>300</sup>, que trataba de evaluar la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento de sujetos con diabetes tipo 2 en España, con una serie de 751 pacientes. O el de Cantero Sandoval<sup>301</sup> que en su reciente tesis doctoral exploró la adherencia y satisfacción del usuario en 481 pacientes diabéticos, tras cumplir con su derecho a la información. En cualquier caso en la revisión bibliográfica realizada, resultó difícil encontrar iniciativas que trataran de evaluar objetivos similares a los de nuestro estudio y que incluyeran más de un millar de casos.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 60,9±11,2 años, siendo 3.893 (60,0%) de ellos hombres y 2.594 (40,0%) mujeres. El perfil demográfico más habitual entre los estudiados, correspondía a personas de

origen caucásico 6.131 (98,4%), con residencia en zonas urbanas 3.980 (63,6%), un nivel de estudios primarios o medios (2.707 [43,3%] y 1.976 [31,6%] respectivamente), que vivía en pareja o con familiares (5.413 [87,0%]), y que poseía unos ingresos netos de entre 800 a 1500 €/mes (2.987 [48,4%]). Datos muy similares a los registrados por Cantero Sandoval (2016) en su trabajo *Percepción y cumplimiento del derecho de información a pacientes diabéticos en Atención Primaria: su relación con la adherencia y la satisfacción del usuario*, donde la edad media de su serie fue de 63,3±11,4 años, hombre (57,6%), español (96,3%), estudios primarios (48,4%) y que vive en pareja (73,2%).

La comorbilidad con otros factores de riesgo cardiovascular en los pacientes de nuestro estudio fue elevada. Destacando principalmente la coexistencia con HTA (60,7%) y DM-2 (31,84%). Con un tiempo medio transcurrido desde el diagnóstico de 10,4±6,6 años y 9,0±6,7 años respectivamente; estando en tratamiento antihipertensivo el 97,3% de los pacientes, con adecuado control en el 85,3% de ellos –lo que contrasta con los datos obtenidos por el mencionado estudio MERICAP, en el que únicamente el 29,8% (IC 95%: 28,4-31,1%) presentaba buen control de tensión arterial-, o el estudio DISEHTAE<sup>302</sup> que objetivó un control óptimo en el 36,7% (IC 95%: 35,7-36,9%) de los hipertensos españoles; y en tratamiento antidiabético el 93,1%, con perfil glucémico en cifras objetivo el 64,1% -el estudio EPIDIAP<sup>303</sup>, que valoró el perfil clínico y control glucémico del paciente diabético atendido en centros de atención primaria en España encontró cifras similares de control a las nuestras, 53,1% (IC 95%: 49,3-56,9%)-. En este sentido Baena-Díez et al<sup>304</sup> publicaron el estudio DARIOS –Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española- comunicando una cohorte de 27.903 (54% mujeres) pacientes de 35-74 años tratada y controlada en prevención primaria, según niveles de riesgo coronario. Recibían tratamiento farmacológico el 68 y el 73% de los varones y las mujeres con antecedentes de hipertensión, respectivamente ( $p < 0,001$ ), el 66 y el 69% de los diabéticos ( $p = 0,03$ ) y el 39 y el 42% de los hipercolesterolémicos ( $p < 0,001$ ). Tenían buen control el 34 y el 42% de los varones y las mujeres con hipertensión ( $p < 0,001$ ), el 65 y el 63% de los diabéticos ( $p = 0,626$ ), el 2 y el 3% de los hipercolesterolémicos según Sociedades Europeas ( $p = 0,092$ ) y el 46 y el 52% según Programa de

Actividades Preventivas y Promoción de la Salud ( $p < 0,001$ ). La proporción de participantes no controlados aumentó con el riesgo coronario (todos,  $p < 0,001$ ), excepto en los varones diabéticos. Las mujeres con riesgo coronario  $\geq 10\%$  recibían más tratamiento hipolipemiante que los varones (el 59 frente al 50%;  $p < 0,024$ ).

El patrón lipídico más frecuentes encontrado en el estudio REINA fue la hipercolesterolemia aislada (62,5%), seguido de la presencia de hiperlipidemias mixtas (30,3%), y más raramente hipertrigliceridemia aislada (1,7%). El estudio multinacional y transversal DYSIS, desarrollado en España por González-Juanatey et al<sup>297</sup>, obtuvo –como se ha señalado– una cohorte en nuestro país de 3.710 pacientes. De los pacientes con alto riesgo cardiovascular con perfil lipídico completo ( $n = 2.273$ ), el 78,9% presentaba concentraciones alteradas de alguno de los tres parámetros lipídicos principales: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL), colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y/o triglicéridos. Dentro de este grupo, el cLDL no se encontraba en objetivo en el 61,4%, el cHDL estaba por debajo de lo normal en el 25,3% y los triglicéridos estaban elevados en el 37,8%. En general, el cLDL se encontraba fuera de objetivo en el 63,1% y sólo el 20,7% ( $n = 668$ ) presentaba concentraciones normales o las recomendadas para los tres parámetros.

Teniendo en cuenta los datos clínicos, el perfil lipídico controlado se relacionó fundamentalmente con el control dietético, no observándose diferencias en función del resto de variables. El perfil renal sufrió modificaciones principalmente en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la presencia de otros factores de riesgo asociados (HTA, DM y AVC), al igual que el perfil glucémico. En este último caso es preciso destacar las conclusiones de Rius, Millán, Pedro-Botet & Pintó<sup>305</sup> según las cuales las estatinas tienen un papel fundamental en la prevención cardiovascular de la población general, así como en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Sin embargo, el tratamiento con estatinas predispone a la DM2, especialmente en los pacientes con predisposición a la misma. Algunas estatinas se han asociado a aumentos de la glucemia en pacientes con o sin DM2, y otras han demostrado tener efectos neutros, variando de unas a otras su capacidad hiperglucemiante o

diabetogénica. En muchos estudios clínicos con estatinas la incidencia de DM2 no se ha evaluado sistemáticamente, y otros carecen de la potencia necesaria para detectar diferencias entre estatinas. Las evidencias disponibles de mayor calidad provienen de los metaanálisis de los ensayos clínicos controlados. El único ensayo clínico controlado para evaluar la incidencia de DM2 de nueva aparición es el J-PREDICT realizado con pitavastatina en pacientes con tolerancia anormal a la glucosa. Los resultados preliminares de este estudio muestran que la pitavastatina se asocia a una disminución significativa de la incidencia de nuevos casos de DM2 en comparación con la modificación del estilo de vida exclusivamente. Por tanto, la pitavastatina podría constituir una adecuada alternativa terapéutica de elección para disminuir el riesgo vascular del paciente con DM2 o en situación de riesgo de presentarla.

#### **6. 4. Satisfacción con el tratamiento**

La satisfacción con el tratamiento se define como una evaluación por parte del paciente acerca del proceso de administración del tratamiento y sus resultados relacionados. Otra definición, basada en las teorías psicosociales, hace incapié en la actitud del paciente frente a las diferentes dimensiones que componen el tratamiento, relacionando las expectativas del paciente con lo que ocurre en realidad<sup>293</sup>. En el término tratamiento se incluyen por tanto no sólo aspectos tales como los fármacos, dispositivos, procedimientos, terapias, o actuaciones de modificación de la conducta, sino otros términos como cumplimiento de los regímenes terapéuticos o efectividad, en los que pudiera incidir de manera directa la satisfacción percibida por el paciente con la terapia elegida.

Como ya se ha manifestado, diferentes circunstancias acontecidas en los últimos años (predominio de los aspectos preventivos, empoderamiento del paciente, implementación de la gestión clínica y atención a la cronicidad) han modificado el patrón paternalista tradicional de asistencia sanitaria, tendiendo hacia un modelo de decisiones compartidas, en el que la opinión del paciente cobra protagonismo. Así, los cambios más relevantes que pueden describirse son:

1.- Por un lado ya hace décadas que se comenzó a centrar la atención no sólo en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, sino además en su prevención.

2.- Por otro, más recientemente se ha pasado de un modelo de relación sanitario-paciente que pudiera etiquetarse de paternalista, a otro modelo en el que el usuario tiene un papel central, protagonista y proactivo (necesario para un adecuado grado de adherencia terapéutica) en su proceso de enfermar.

3.- Por último, los Servicios de Salud Autonómicos tienen en la actualidad el objetivo de implantar la estrategia de atención al paciente crónico, buscando la eficiencia, la mejora de la calidad en los servicios y el incremento en la satisfacción del usuario y/o cliente.

Este cambio en el modelo de atención hace indispensable la valoración de la satisfacción del usuario, como uno de los indicadores a considerar en la evaluación de la calidad de los servicios dispensados en salud<sup>306</sup>.

La preocupación por la satisfacción del usuario está por tanto justificada, por su significativa relación con conductas de salud preventivas y específicas, con el grado de cumplimiento-adherencia de las prescripciones y con el seguimiento de los resultados<sup>307</sup>. Ya Donabedian estableció que la satisfacción del usuario puede considerarse como un indicador de resultados en salud, permitiendo predecir los logros terapéuticos y la respuesta del paciente ante futuros eventos similares<sup>308</sup>. Así no sólo los clínicos, sino la propia industria farmacéutica que fabrica los medicamentos y productos sanitarios se preguntan: ¿Cuán satisfecho está un paciente respecto a un determinado tratamiento o en relación a otros tratamientos? Con ese objetivo se han diseñado y validado instrumentos de medición o cuestionarios centrados en conocer la satisfacción del paciente con la calidad asistencial, con la calidad de vida relacionada con la salud, o con los tratamientos<sup>288</sup>. En este último caso se exploran diversas dimensiones, siendo las más comunes: el alivio del síntoma o la eficacia del tratamiento en la desaparición o curación de la enfermedad; la satisfacción asociada a la tolerabilidad del fármaco; la facilidad de administración y conveniencia, incluyendo la posología; el modo de

administración; las restricciones asociadas con la toma de la medicación, y los aspectos relacionados con el diseño.

Se aconseja, por tanto, testar la satisfacción con el tratamiento cuando una terapéutica puede ofrecer ventajas o desventajas en términos de eficacia, cuando aún siendo de eficacia similar los tratamientos poseen un diferente modo de administración u otros factores que modifiquen la conveniencia, o cuando presentan diferente perfil de tolerabilidad. Lo anterior resulta especialmente relevante en el caso de las patologías crónicas<sup>294</sup>, donde los cambios terapéuticos son frecuentes, existe un creciente número de medicamentos disponibles en el mercado para un mismo trastorno, y la opinión del paciente ha de tenerse en cuenta.

Por lo tanto la evaluación de la satisfacción con el tratamiento puede relacionarse con la adherencia terapéutica o grado de cumplimiento (habitualmente los pacientes satisfechos son más cumplidores), con las preferencias del paciente, o con la oportunidad de mejora para la industria de sus productos farmacológicos. La asociación que se establezca entre la satisfacción del usuario, su adherencia terapéutica y el tratamiento instaurado permitirá, en función de los resultados, desarrollar nuevas intervenciones con la intención de la mejora continua de la calidad asistencial y la optimización en el logro de objetivos y resultados, pues estudios recientes han demostrado que la relación entre la satisfacción con el tratamiento, la adherencia terapéutica y la efectividad suele ser estrecha<sup>309</sup>. En este sentido Fernández-Martín et al<sup>310</sup> demostraron que la evaluación de la calidad a través de la opinión del usuario ayuda al control de la calidad asistencial, considerando que la satisfacción del paciente es un buen indicador de resultado de la asistencia recibida, tras encuestar a 666 pacientes que finalizaron su tratamiento en el Hospital de día de Salud Mental del Área de Salud de Salamanca, durante el periodo comprendido entre 1994 a 2012.

Con la hipótesis de que los usuarios con mayor grado de satisfacción presentan un mejor cumplimiento y adherencia terapéutica (obteniendo mejores resultados y optimizando sus controles de salud) que aquellos con menor grado de satisfacción, han sido varios los estudios que han intentado explorar esta dimensión. Así se han validado cuestionarios en distintas

patologías (diabetes mellitus [DM], enfermedades renales, artritis, enfermedad de Crohn, herpes genital, cáncer, reflujo gastroesofágico, virus de inmunodeficiencia humana [VIH], asma, anemia) con la intención de conocer el grado de satisfacción del paciente y su relación con otras variables como el cumplimiento-adherencia terapéutica y la evolución de resultados a través de datos clínicos. Y así algunos estudios han observado que una de las dimensiones más sensibles a los cambios en los parámetros clínicos en pacientes diabéticos fue la satisfacción con el tratamiento<sup>311</sup>. Sin embargo no sólo otros estudios no han observado tan claramente dicha relación<sup>312</sup>, sino que los resultados en satisfacción pueden verse modificados en virtud de las características de las enfermedades a tratar y las terapéuticas propuestas. Corroborando la hipótesis mencionada, Galiano et al<sup>313</sup> en su estudio de 340 pacientes para la evaluación de la condición de salud de pacientes diabéticos y su satisfacción con el tratamiento para la enfermedad, no sólo encontraron que los pacientes satisfechos con el tratamiento antidiabético presentaban mejor control clínico de su proceso diabético, sino que los pacientes insatisfechos tenían un riesgo dos veces mayor que los satisfechos de padecer un mal control metabólico y la aparición de complicaciones.

En nuestra serie, mediante el cuestionario TSQM-9 de medida de satisfacción se exploraron 3 dominios: eficacia, comodidad y satisfacción con la medicación. Pitavastatina constituyó una excelente alternativa terapéutica para los pacientes con dislipemia, tanto en prevención primaria como secundaria, con independencia del ámbito donde se instaure el tratamiento (atención primaria u hospitalaria), siendo la comodidad en la toma de la medicación el ítem mejor valorado, seguido de la satisfacción global y de la eficacia percibida con el tratamiento.

El tratamiento de la dislipidemia con pitavastatina obtuvo una satisfacción media global de 73,2 [IC 95: 59,17-87,23] sobre una puntuación máxima de 100 puntos. Las preguntas valoradas sobre 7 puntos (que eran todas ellas salvo la pregunta 1 y 2 del dominio satisfacción, ítems 7 y 8) obtuvieron una media de 5,4 puntos [IC 95: 4,46-6,34], que representa un intervalo de satisfacción del 63,71-90,57%, mientras que la media de las puntuadas sobre 5 puntos, fue de 4 [IC 95: 3,35-4,65] suponiendo un intervalo del 67-93%. Los



ítems parciales mejor puntuados pertenecían a los dominios “comodidad” y “satisfacción”, siendo: posología (facilidad en la toma del medicamento), confianza en el medicamento, y grado de convencimiento en sus ventajas. Es probable que para evaluar el dominio “eficacia” –para el que se objetivó una puntuación inferior- se precise de un conocimiento por parte del paciente de los controles periódicos de resultados y de la evolución de sus parámetros clínicos, por lo que resulta necesario implicar al usuario no sólo en el cotejo de datos más o menos subjetivos, sino además en el seguimiento objetivo de sus resultados clínicos. Más aún si se tiene en cuenta que la mejora en cualquiera de los dominios explorados produce un efecto retroalimentador en los 2 restantes.

En este mismo sentido en la última década han sido varios los estudios que han explorado la satisfacción del paciente con el tratamiento, siendo variable la satisfacción percibida, en función de la terapia estudiada. En esta variabilidad también influye la teoría denominada de “incumplimiento de expectativas” introducida por Lindey-Pelz<sup>293</sup>, y que relaciona las expectativas del paciente antes de recibir el tratamiento con su grado de satisfacción después de recibirlo –destacando la diferencia entre lo que el paciente espera y lo que realmente obtiene tras la administración de la terapia-. De forma que los pacientes que tengan unas expectativas muy altas probablemente se sentirán menos satisfechos con el tratamiento recibido, mientras que los pacientes con expectativas más moderadas obtendrán resultados más acordes en cuanto a la satisfacción. No obstante las puntuaciones más bajas se obtenían en entidades nosológicas de difícil control y que distaban, hace años, de convertirse en patologías crónicas (VIH). Así, Woodcock & Bradley<sup>314</sup> comunicaban un porcentaje de satisfacción del 25-30% con el tratamiento antirretroviral. Sin embargo en 2004 Atkinson, tras validar el TSQM, publicó cifras de satisfacción que variaban entre el 50 y el 75% -similares a las encontradas en nuestra serie-

Las variables que encontramos relacionadas con un mayor grado de satisfacción fueron: dislipidemia como antecedente familiar de primer grado, en los dominios “comodidad” y “satisfacción” (probablemente el compartir opiniones con personas del entorno más cercano y con inquietudes similares

en cuanto al tratamiento y evolución de su mismo proceso pueda redundar en aspectos positivos para la variable estudiada); la práctica de ejercicio físico y el mantenimiento de un control dietético adecuado (medidas higiénico-dietéticas ampliamente estudiadas y difundidas entre la población como primera opción terapéutica ante la detección de factores de riesgo cardiovascular modificables); y las cifras elevadas de CT o cLDL (datos objetivos de profunda concienciación social para el seguimiento del perfil lipídico). En este mismo sentido Sánchez, García, Prado & Sarría<sup>315</sup> en su estudio de La valoración de la satisfacción del paciente diabético en la consulta de atención primaria: una aproximación España vs. Europa, igualmente objetivaron un mayor grado de satisfacción en aquellas personas que presentaban como antecedente personal la presencia de diabetes mellitus, que en la población general que no presentaba dicho factor de riesgo.

Por el contrario, se asoció con un menor grado de satisfacción la presencia como antecedente familiar de primer grado de cardiopatía isquémica prematura (CI) o DM (en lo que hace referencia al dominio “eficacia”, pudiendo los encuestados dudar de esta si a pesar de los esfuerzos terapéuticos tienen lugar episodios cardiovasculares o se trata de procesos crónicos de difícil control); la existencia de otros factores de riesgo asociados (elevándose en dicho caso el riesgo cardiovascular, aspecto que no desconoce el paciente); el consumo de tabaco y/o alcohol (hábitos tóxicos con connotaciones sociales negativas en la actualidad y cuyos efectos nocivos han sido ampliamente estudiados), y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Esta última variable, además de la instauración de tratamientos complejos, fueron evidenciadas como factores de peor control metabólico, refiriendo por ello significativamente peor calidad de vida y mayor temor a la aparición de complicaciones – hipoglucemias- por De Pablos-Velasco et al. (2014) en los resultados en España del estudio europeo PANORAMA<sup>300</sup>. Atkinson, igualmente, mantuvo que los efectos secundarios, la eficacia y el grado de indicación terapéutica eran los responsables del 75,6% de la varianza entre las distintas escalas de satisfacción, e identificó la vía de administración, la gravedad de la enfermedad o la duración del tratamiento como los principales factores estadísticamente significativos del test TSQM. Estos hallazgos permitieron plantear avances en determinadas terapias obteniéndose consecuentemente datos de satisfacción

más alentadores, como los obtenidos por dicho estudio PANORAMA ( $29,3 \pm 6,1$  puntos sobre un máximo de 36, satisfacción media global [ $81,39 \pm 16,95$ ], que representa un intervalo de satisfacción del 64,4-98,3% similar al obtenido en nuestro estudio. Al tiempo López-Torres publicaba los datos de satisfacción obtenidos a través del Cuestionario para la Evaluación de la Satisfacción con el tratamiento antidepresivo (ESTA), oscilando los mismos en una puntuación media de  $40,0 \pm 8,8$  puntos (IC 95%: 56,72-88,72%) a los 15 días de tratamiento y  $44,7 \pm 7,1$  (IC 95%: 68,36-94,18) sobre un total de 55 puntos al cabo de los 9 meses -hecho presumiblemente asociado a la mayor eficacia del tratamiento antidepresivo tras los primeros 15 días de tratamiento-, siendo los principales factores reductores la asociación de incumplimiento terapéutico o la aparición de efectos secundarios<sup>316</sup>.

La satisfacción fue ligeramente superior en los pacientes que pertenecían al ámbito de la atención primaria, hecho que podría encontrar explicación en las connotaciones específicas de dicho nivel asistencial: puerta de entrada al sistema sanitario y posibilidad de seguimiento en consulta externa más estrecho y frecuente que en el caso de la atención hospitalaria. Sin embargo es posible que también este último aspecto esté íntimamente relacionado con la dificultad que conlleva la administración del medicamento o fármaco a estudio o la prevalencia de la entidad a tratar, pues Carbonell & Badía<sup>317</sup> encontraron una mayor satisfacción en el ámbito hospitalario en pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab, aduciendo estos últimos preferir tratarse en el hospital, al estimar positivo el hecho de estar en contacto con otros pacientes, enfermeros y médicos, y poder intercambiar opiniones sobre su enfermedad.

Tal y como se ha expuesto con anterioridad la satisfacción del paciente no sólo está íntimamente relacionada con características puntuales del tratamiento farmacológico o terapia empleada, sino con otros muchos aspectos tales como la prevención, el empleo de intervenciones formativas o de educación para la salud que faciliten la terapéutica, o la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). De hecho parece que la relación de los pacientes con su propio proceso o la experiencia con el sistema de salud sólo explica parte de la variación en la satisfacción, siendo otros factores externos al sistema como las

expectativas del paciente como se ha señalado anteriormente, su estado de salud<sup>318</sup>, o el nivel socioeconómico<sup>319</sup>, los que explicarían las diferencias en la satisfacción. En relación con la CVRS Torrelo et al<sup>320</sup> la evaluaron mediante un estudio epidemiológico, multicéntrico, nacional, transversal con pacientes adultos y pediátricos diagnosticados de dermatitis atópica moderada o grave de al menos 16 meses de evolución y en tratamiento de mantenimiento, Estudio CONDA-SAT. Participaron 141 pacientes pediátricos y 141 adultos con dermatitis atópica moderada en el 85,8 y 79,4% de los casos, respectivamente. Los resultados evidenciaron que los pacientes con dermatitis atópica moderada o grave que seguían tratamiento farmacológico de mantenimiento presentaban una reducción en la duración y número de los brotes y menor afectación de su CVRS. Además, los pacientes estaban satisfechos con el tratamiento aunque su cumplimiento era mejorable.

En otras ocasiones el apoyo a la toma de decisiones del paciente mediante la educación para la salud, la implementación de acciones motivacionales, o la participación del paciente en grupos de paciente experto consiguieron mejorar no sólo la satisfacción, sino el cumplimiento terapéutico y en consecuencia el control clínico del proceso. Así Mancera-Romero et al<sup>321</sup> en un estudio observacional multicéntrico realizado en atención primaria observaron cómo la satisfacción de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un deficitario control glucémico que se insulinizaban tras una intervención educativa para perder el miedo al pinchazo, se optimizaba con respecto al momento en el que aún permanecían en tratamiento con antidiabéticos orales. Objetivando datos de satisfacción –medidos mediante el Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ)- que desde una media de  $8,8 \pm 5,9$  (antes de ser insulinizados) aumentaban a  $18,3 \pm 6,3$  puntos –sobre un máximo de 24 puntos posibles-. Por tanto, la puesta en marcha de planes de formación específicos para los profesionales en este sentido, y la incorporación de intervenciones motivacionales en la consulta que permitan favorecer el inicio de terapias inyectables tempranas en este tipo de pacientes mal controlados, podría reportar importantes beneficios clínicos y disminuir el riesgo de las complicaciones asociadas a la DM2. De hecho, algunos autores señalan que la falta de formación y tiempo de los profesionales para abordar estos temores de manera eficaz constituyen un factor importante en el mantenimiento de la

inercia terapéutica y en la reducción de la satisfacción. En esta misma línea de procurar optimizar la satisfacción del paciente mediante otras estrategias distintas a las propiamente implícitas al fármaco o terapia García-Marín & Osuna-Pérez<sup>322</sup> trataron de determinar si la información terapéutica escrita de calidad, frente a la información escrita estándar, incrementaba la satisfacción con el servicio de fisioterapia durante la estancia hospitalaria de intervenidos quirúrgicamente por fractura de cadera. Así mediante un estudio de diseño experimental, aleatorizado, con grupo control, desarrollado en el servicio de fisioterapia del Hospital Neurotraumatológico de Jaén reclutó a 38 pacientes que cumplían los criterios de inclusión -mayor de edad, intervenido quirúrgicamente de fractura de cadera y adecuado nivel de alfabetización-. Aleatorizó la inclusión a 2 grupos: experimental (n = 18) y control (n = 20). Ambos grupos recibieron tratamiento estandarizado de fisioterapia. El grupo control recibió un panfleto con información estándar y el grupo experimental recibió un nuevo modelo que cumplía criterios de calidad: legibilidad, validado por 10 expertos y sometido al cuestionario *Ensuring Quality Information for Patients* (EQIP). El tratamiento de fisioterapia fue efectivo en ambos grupos: disminución significativa del dolor y mejora de la discapacidad ( $p < 0,05$ ). La información de calidad se asoció con la satisfacción, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $t = 2,66$ ,  $g.l = 36$ ,  $p = 0,011$ ) con una diferencia de medias de 5,033 puntos (clínicamente significativa) en el cuestionario MedRisk a favor del grupo experimental. Por lo tanto la información terapéutica escrita de calidad contribuyó a mejorar la satisfacción del paciente con la terapia. En nuestro estudio no se valoró específicamente el grado de satisfacción del paciente con la información recibida sobre su proceso, a pesar de tratarse de un factor de riesgo cardiovascular que con total seguridad es abordado desde un punto de vista de educación para la salud tanto en la consulta de medicina, como en la de enfermería. Sí lo hizo Cantero Sandoval<sup>301</sup> obteniendo los siguientes datos relevantes y a tener muy en cuenta: Los pacientes nunca recibían de su médico información sobre efectos secundarios (38,7%) y contraindicaciones (49,3%) de la medicación ni sobre tratamientos alternativos (38,9%). No eran informados sobre el impacto personal, familiar, social y laboral en el 60%, 70,9%, 75,3% y 70,7%, respectivamente. Ni existía concordancia entre la información que los médicos

de Atención Primaria decían que proporcionaban a sus pacientes diabéticos y la información que éstos referían haber recibido de su médico. La satisfacción general de los pacientes diabéticos con la información proporcionada por su médico de familia fue alta ( $4,08 \pm 0,82$ ), siendo todas las medias de satisfacción significativamente superiores si habían sido informados de forma general y específica sobre las distintas fases del proceso asistencial. La media de satisfacción de los diabéticos que decían haber sido informados sobre los riesgos y las complicaciones de su enfermedad era superior en los pacientes adherentes ( $4,01 \pm 0,934$ ;  $p=0,04$ ). Concluía manteniendo que los pacientes que percibían una mejor información de su médico de Atención Primaria presentaban mayores niveles de satisfacción y un mejor cumplimiento terapéutico. En nuestro caso, al tratarse el estudio REINA de un estudio observacional transversal, con recogida de datos a través de una visita única, no fue posible establecer o implementar estrategias dirigidas a la optimización de la satisfacción con el tratamiento, al precisar las mismas de una evaluación de su evolución en el tiempo tras ser implantadas.

La medida de la satisfacción nos permite igualmente –tal y como se ha indicado con anterioridad- elegir el plan terapéutico más eficaz y eficiente en el caso de disponer de varias opciones de tratamiento para un mismo proceso, convirtiéndose en una herramienta muy útil tanto para el profesional como para el paciente en la toma de decisiones del árbol terapéutico. Castro et al.<sup>323</sup> en un estudio epidemiológico transversal no intervencionista determinaron los motivos del cambio de tratamiento en pacientes con vejiga hiperactiva y la consiguiente satisfacción con dicho cambio. Sobre un total de 2.038 pacientes evaluables el médico solicitó el cambio de tratamiento en un 69% y el paciente en un 31% por motivos de falta de beneficio clínico (60%), efectos secundarios (24%), petición del paciente (8%), incumplimiento terapéutico (6%) y otros (2%). El 52% de los pacientes cumplió con el nuevo tratamiento. Según el cuestionario de Impresión Clínica Global, el 65,4% presentó mejoría respecto al tratamiento anterior. Un 60% de los pacientes se mostró bastante/muy satisfecho con el tratamiento actual, un 91% lo prefirió al previo y un 93% opinó que sus síntomas habían mejorado.

En conclusión los estudios que evalúan la satisfacción del paciente con el tratamiento, independientemente del cuestionario utilizado, de si se trata de una enfermedad aguda o crónica, o de la terapia empleada, consiguen objetivar elevados niveles de satisfacción si de forma concomitante se observa un óptimo nivel de comodidad en la administración y sensación de eficacia del fármaco, un adecuado cumplimiento de las expectativas previas, si concurre una buena adherencia terapéutica y la presencia de buenos resultados clínicos acompañados de la práctica de dieta y ejercicio -en el caso del tratamiento de factores de riesgo o enfermedades de origen cardiovascular-, así como una adecuada relación médico-paciente o el poder disponer de formación acerca de la enfermedad a tratar. No obstante resulta complicado establecer qué es antes, es decir si es la satisfacción con el proceso la que optimiza el resto de parámetros o lo contrario. En cualquier caso lo que sí se sabe es que la presencia de antecedentes personales o familiares de riesgo y la de hábitos tóxicos, o el tiempo transcurrido desde el diagnóstico son factores que disminuyen los grados de satisfacción alcanzados. Lo mismo que igualmente se conoce que podría decirse que la satisfacción es independiente del ámbito en el que el paciente sea tratado, primaria u hospitalaria, observándose únicamente leves modificaciones a favor de uno u otro dependiendo de la prevalencia de la enfermedad a tratar y de la dificultad de administración del fármaco. Por otra parte la satisfacción con el tratamiento no sólo permite tomar decisiones terapéuticas al propio paciente, sino al personal sanitario y a la propia industria farmacéutica, lo que sin duda repercute favorablemente en el colectivo de personas que sufren un mismo diagnóstico.

## **6. 5. Adherencia terapéutica o cumplimiento**

El cumplimiento puede definirse como la medida en que el paciente asume las normas o consejos dados por el médico o personal sanitario, desde el punto de vista de hábitos, estilo de vida o tratamiento farmacológico, expresándose con él el grado de coincidencia entre las orientaciones dadas por el profesional y la realización por parte del paciente. Los métodos que estudian el cumplimiento pueden ser directos o indirectos, siendo el método indirecto de recuento de comprimidos el utilizado por la mayoría de autores en la dislipidemia y en otras patologías.

Los métodos directos se basan en la determinación del medicamento, alguno de sus metabolitos o el marcador incorporado a ellos en alguno de los fluidos orgánicos del paciente; éstos se cuantifican y su valor indica si el paciente los tomó o no. Estos medios no son aplicables en la práctica clínica diaria.

Los métodos indirectos son sencillos, baratos, reflejan la conducta del enfermo, aunque sobrestiman el cumplimiento. Pueden ser de dos tipos:

1.- Métodos basados en la medición del recuento de comprimidos, son objetivos y de reconocida certeza. Están suficientemente validados respecto a métodos directos y una variante son los monitores electrónicos de medicación o MEMS<sup>245</sup>.

2.- Métodos basados en la entrevista clínica. Sólo identifican entre el 25 y el 50% de los incumplidores, aunque si el paciente manifiesta que no cumplió son muy fiables. Los métodos indirectos presentan escasa concordancia en estudios de validación, lo que supone limitaciones en su práctica clínica. No obstante Gil, Belda, Piñeiro & Merino<sup>324</sup> tras el análisis de los distintos métodos concluyeron que el más recomendado en la práctica para detectar el incumplimiento terapéutico sería un método indirecto basado en la entrevista clínica a través de cuestionarios -como el utilizado en nuestra serie, con escala Likert-, dado que si el paciente afirma que incumple, la probabilidad de que sea cierto es muy elevada. Si a pesar de lo anterior se sigue sospechando incumplimiento, aconseja utilizar el método de recuento de comprimidos. Así algunos autores con el ánimo de poder comparar los resultados de incumplimiento obtenidos por un método u otro, y por la consiguiente posibilidad de obtener una lectura más fidedigna de lo que realmente está aconteciendo, emplean en sus estudios más de un método indirecto. Baena-Díez et al<sup>325</sup> tratando de valorar el registro del historial farmacoterapéutico (HFT) de la historia clínica informatizada como un nuevo instrumento para valorar la adherencia terapéutica, en su serie de 252 pacientes el 51,3% (IC 95% 44,3-58,3%) de los mismos presentaban incumplimiento según el método HFT, mientras que a través del test de Morisky-Green-Levine únicamente lo detectaron en el 15,4% (IC 95% 10,3-20,4%). Algo similar a lo valorado por Párraga Martínez et al<sup>326</sup> en su Seguimiento de la adherencia al tratamiento antidepressivo en pacientes que inician su consumo, donde midieron la



adherencia a través de los test Haynes-Sackett y Morisky-Green, y a través del método de recuento de comprimidos y MEMS), objetivando tras seis meses del inicio del tratamiento que un 46,9% (IC95%: 36,5-57,3) mostró un cumplimiento inadecuado mediante el método de recuento de comprimidos, y el 28,6% (IC95%: 19,1-38,0) con el cuestionario de Morisky-Green-Levine. Lo que confirma las diferencias reseñadas en cuanto a los resultados obtenidos por los distintos métodos.

En cualquier caso en el estudio REINA, siguiendo la recomendación dada por Gil, Belda, Piñeiro & Merino, se utilizó el test de Moriski-Green-Levine para valorar el grado de adherencia terapéutica de nuestros pacientes, aceptando las limitaciones y las ventajas que tal y como se ha comentado ofrece este método indirecto.

Por otra parte ya se ha expuesto que los beneficios del tratamiento hipolipemiente son de sobra conocidos tanto en prevención primaria como en prevención secundaria. Al igual que se conoce que la proporción de pacientes en tratamiento continuado y que controlan adecuadamente su dislipidemia es aún mejorable. Sáez & Suárez<sup>327</sup> tras estudiar el control global de los factores de riesgo cardiovascular mantuvieron que el peso relativo de los mismos en la mortalidad está disminuyendo, pero aumenta como causa generadora de morbilidad, hospitalización y discapacidad. El abordaje de estos pacientes que hasta la fecha había sido unifactorial, debe de encaminarse a reducir el riesgo absoluto, es decir, disminuir la probabilidad de un evento cardiovascular de cualquier tipo en cualquier territorio vascular. De esta forma es el riesgo general lo que determina el tipo y la intensidad de la intervención. Los pacientes que más se benefician del control de los factores son aquellos que presentan un alto riesgo cardiovascular; éstos son, según las últimas guías, los pacientes en prevención secundaria, los que tienen varios factores de riesgo cardiovascular o un solo factor muy elevado, los diabéticos y los pacientes con síndrome metabólico. El control de los factores de riesgo cardiovascular en todos los ámbitos de la sanidad es deficitario, incluso en las poblaciones de alto riesgo, aunque la tendencia en el tiempo es favorable. El manejo intensivo y general del riesgo cardiovascular mejora el pronóstico de estos pacientes.

A pesar de la evidencia anterior algunos estudios como los de Piñeiro et al.<sup>328</sup>, y Márquez Contreras, Casado Martínez & Márquez Cabeza<sup>295</sup>, señalaron que poco más de un tercio de los pacientes a los que se les prescribe este tipo de fármacos continuaban tomándolos 12 meses después. Así los ensayos clínicos con hipolipemiantes detectaron tasas de abandono que varían entre un 4-15% en el primer año de tratamiento y un 11-30% durante los 5 años o más de seguimiento. Si a esto se le añade que las tasas de interrupción de la terapia hipolipemiente comunicadas en los ensayos clínicos no reflejan las que se producen en realidad en la práctica clínica habitual -al seleccionarse en grupos de estudio a pacientes muy motivados que cumplimentan mejor el tratamiento o por las propias condiciones del ensayo que implican una mayor supervisión-, resulta sencillo concluir que las consecuencias del incumplimiento pueden llegar a ser muy relevantes en términos de falta de consecución de los objetivos terapéuticos, necesidad de aumento de la dosis del fármaco o asociación de nuevos fármacos, reingresos, episodios que producen hospitalizaciones, aumento de los costes o de la morbilidad y reducción de la eficiencia sanitaria.

Lo contrario también es posible, es decir, el incremento del cumplimiento terapéutico contribuye no sólo a optimizar el control de la enfermedad, sino a reducir los costes en salud.

Debe además añadirse que Llop et al.<sup>329</sup> en su estudio TAR-RISC, evidenciaron que la falta de adherencia no sólo afecta al tratamiento farmacológico, sino igualmente a los estilos de vida incluso de los pacientes con riesgo cardiovascular elevado. Así concluyeron que aproximadamente 1/5 de los sujetos que toman al menos 2 grupos farmacológicos para dos o más factores de riesgo cardiovascular son fumadores activos, 1/4 del total no hace dieta, 1/2 son obesos y 2/3 partes realizan poca o nula actividad física. Más recientemente y en línea con lo comentado, Fuster<sup>330</sup> ha alertado a la comunidad científica a través de las conclusiones de su estudio Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica), al mantener que los estudios publicados en los últimos años sobre las tasas de cumplimiento de los cambios en el estilo de vida por parte de los pacientes y de su adherencia a la medicación prescrita

arrojan datos inquietantes. Más del 50% de los enfermos, como promedio, deciden abandonar el tratamiento que se les había prescrito, y los objetivos propuestos para mejorar sus hábitos (dejar de fumar, perder peso o realizar mayor actividad física) se cumplen en un porcentaje igual o menor. Por lo que considera necesario buscar soluciones a este problema que, más allá de las consecuencias que tiene para la salud individual, cuestiona seriamente la relevancia de los resultados de los estudios clínicos y acarrea un enorme gasto económico, ya que se asocia a fracaso en la consecución de los objetivos terapéuticos y mayor tasa de hospitalizaciones y muerte. Así propone que la mejora de la comunicación entre médicos y enfermos, la participación activa de otros profesionales de la salud y el desarrollo de formulaciones farmacológicas combinadas (polipastillas) que simplifican el tratamiento, se perfilen como estrategias capaces de mejorar la adherencia al tratamiento y reducir los costes económicos.

Por todo lo anteriormente expuesto, el grado de incumplimiento terapéutico sigue siendo un problema a resolver. Márquez Contreras ha analizado las series de estudios de cumplimiento terapéutico realizados en España sobre diferentes patologías -hipertensión arterial, dislipemias, diabetes mellitus, población mayor o profilaxis tuberculosa-, objetivando que existen porcentajes dispares de cumplimiento en patología crónica -oscilando la prevalencia de incumplimiento entre el 16,7%, en los estudios más favorables, y el 66,2% en los que observaron un menor grado de cumplimiento-. La Organización Mundial de la Salud –OMS- ha fijado el grado de adherencia terapéutica en aproximadamente el 50%, independientemente de la patología crónica a estudio. En el caso concreto de la dislipidemia los primeros estudios realizados comunicaron tasas de incumplimiento que oscilaban entre el 16,8%<sup>331</sup>, 28,7%<sup>243</sup> y el 46,7%<sup>328</sup>. Posteriormente otros ensayos clínicos realizados en España, en los que se medía el cumplimiento mediante recuento de comprimidos, Jover et al<sup>242</sup>, en Alcoy, observaron un porcentaje de incumplimiento del 25,6%, y en la provincia de Huelva Márquez et al 22,9%, Márquez Contreras & Casado Martínez 28,7%<sup>332</sup> y Márquez Contreras et al 22,9%<sup>333</sup>. Fuera de España, el 49,2% en el Lipid Research Clinics<sup>334</sup> y el 19% en el Helsinki Heart Study de Maenpää, Heinonen & Manninen<sup>335</sup>. En estudios longitudinales el incumplimiento fue mayor, así Piñeiro, Gil, Donis, Orozco,

Pastor & Merino<sup>241</sup>, o Piñeiro et al<sup>328</sup> observaron un 46,7%, y García Navarro et al<sup>244</sup> un 45%. Fuera de España, Avorn et al<sup>336</sup> observaron el 48% de incumplimiento, y Cheng, Woo, Chan, Tomlinson & You<sup>337</sup>, mediante monitores electrónicos, registraron un porcentaje de dosis tomadas de estatinas a los 6 meses del 95%. En resumen podría decirse que el incumplimiento se detecta en uno de cada tres pacientes en el mejor de los casos, y en dos de cada cuatro en los estudios menos favorables.

En nuestro caso, el 35% de los encuestados (aproximadamente uno de cada tres pacientes) no cumplían con la secuencia de respuestas considerada adecuada para ser considerado “cumplidor” en el test de Morisky-Green-Levine. Por el contrario, se obtuvo que el 65% de los pacientes en tratamiento con pitavastatina podían considerarse como “cumplidores”. Datos similares a los comunicados por Espinosa García, Martell Claros, Llerena Ruiz & Fernández Bergés Gurrea<sup>296</sup> tras analizar 37 estudios de investigación internacionales publicados en una revisión sistemática (PubMed), de artículos publicados sobre cumplimiento, desde 1975 al 1 de junio de 2011, y más específicamente los que miden el cumplimiento farmacológico en la hipertensión arterial (HTA) utilizando métodos de medida indirectos (recuento de comprimidos y/o monitores electrónicos de control de la medicación [MEMS]) concluyeron que de un número total de pacientes hipertensos de 8.623, un 25,62% fueron incumplidores (n = 2.209; IC 95% 23,82-27,42) y un 74,38% cumplidores (n = 6.414; IC 95% 73,32-75,44) siendo la media ponderada del porcentaje de incumplimiento del 37,60%. Datos más optimistas que los comunicados por Aguilar, Franch-Nadal, Font & Gambús<sup>338</sup> en su estudio EUPHORIA -observacional transversal multicéntrico y nacional- donde el 72,9% de los pacientes de atención primaria y el 62,8% de atención hospitalaria con diabetes mellitus tipo 2 y perfil clínico no controlado en fase inicial de tratamiento, incumplían las indicaciones terapéuticas –sin encontrar al igual que en nuestro caso diferencias relevantes en el cumplimiento o la ausencia del mismo entre pacientes provenientes del ámbito de atención primaria u hospitalaria, como se expone más adelante-. Estos elevados porcentajes de incumplimiento podrían explicarse al haber sido estudiados en pacientes con un control de su perfil clínico deficiente, lo que pone una vez

más de relevancia la trascendencia de la adherencia terapéutica en el adecuado control metabólico de los pacientes.

En nuestra serie –al igual que en el mencionado estudio EUPHORIA- no se observaron diferencias relevantes en la adherencia terapéutica de los encuestados según el nivel asistencial al que pertenecían (65,9% de cumplidores de atención hospitalaria y 64,2% en primaria), a pesar de que en algunos casos el primer nivel de atención ha presentado datos de satisfacción y cumplimiento levemente superiores a los observados en el ámbito hospitalario, al considerarse el primero un entorno más adecuado para el desarrollo de estrategias consideradas proclives a generar una actitud cumplidora como la experiencia personal directa, observando a otras personas con similares regímenes terapéuticos y donde el contacto médico-paciente puede ser más fluido en el tiempo y por ende el establecimiento de diferentes formas de comunicación persuasivas.

Los estudios que específicamente han valorado el grado de adherencia terapéutica en pacientes con dislipidemia, han considerado que su falta o incumplimiento podría deberse a la ausencia de sintomatología de la enfermedad de base, al desconocimiento por parte del enfermo de la relación entre dislipidemia y enfermedad cardiovascular, a la desconfianza en los beneficios del tratamiento, el temor a las reacciones adversas o el coste de los medicamentos. Así en nuestra serie las causas más frecuentes de incumplimiento fueron el “olvido simple en la toma de medicación” y la “falta de percepción o desconocimiento de enfermedad”, representando entre ambas el 80,6% de los casos. Datos similares a los encontrados en otras revisiones como la de Piñeiro et al<sup>328</sup>. Otros menos frecuentes fueron: miedo a la aparición de efectos secundarios, decisión propia del paciente, o abandono en viajes y vacaciones.

Gil Guillén en un esfuerzo por tratar de definir las formas de incumplimiento más habituales, independientemente de la patología a estudio, las clasificó en las siguientes:

- 1.- No llevarse la prescripción médica tras la consulta.
- 2.- No adquirir la medicación en la farmacia.

- 3.- No volver a la consulta para la adquisición de nuevas recetas.
- 4.- No tomar la dosis diariamente.
- 5.- Tomar una dosis no recomendada aumentando o disminuyendo el número de dosis diaria.
- 6.- No tomar la medicación a las horas indicadas.
- 7.- Cambiar la medicación por otros medicamentos.

Siendo posibles a su vez 3 patrones de incumplimiento:

- 1.- Parcial, individuos que incumplen de forma esporádica.
- 2.- Vacaciones farmacológicas, individuos que incumplen varios días seguidos.
- 3.- Efecto de bata blanca, incumplidores que los días previos a la cita son buenos cumplidores.

Además Schooler et al<sup>339</sup> mantienen que existen cinco aspectos fundamentales que pueden dificultar el cumplimiento:

- 1.- Conocimiento deficitario y actitudes inadecuadas sobre la enfermedad presentada y el tratamiento prescrito -en este sentido Atienza Martín & Revuelta Pérez<sup>340</sup> mantienen que las creencias negativas sobre los medicamentos son un potente predictor de incumplimiento terapéutico-.
- 2.- No recordar el horario de toma de la medicación.
- 3.- No recibir información sobre potenciales efectos adversos - particularmente relevante en enfermedades crónicas de larga evolución o asintomáticas, como la HTA, la diabetes o la dislipidemia-.
- 4.- La ausencia de un adecuado soporte social, familiar o una adecuada relación médico-paciente.

5.- La no participación del paciente en el modelo de decisión compartida para el inicio de la terapéutica.

Márquez Contreras & De la Figuera Von Wichmann<sup>341</sup> en el estudio descriptivo transversal Proyecto Cumplex II "Evaluación de la situación actual del cumplimiento terapéutico en la hipertensión arterial en España, en opinión de los pacientes", trató de conocer las causas por las que pacientes hipertensos en tratamiento antihipertensivo estable dejaban de tomar los comprimidos en alguna ocasión, la causa que consideraban más frecuente de incumplimiento y las estrategias que desearían que su médico o enfermera realizasen para mejorar el cumplimiento. Se incluyeron 4.952 pacientes (91,9%) (edad media: 62,6 años; desviación estándar [DE] 10,7 y 47,2% mujeres). Fueron cumplidores el 90,3% (intervalo de confianza [IC] 99%: 89,2-91,4) mediante el cuestionario de Haynes-Sackett, el 11,3% (IC 99%: 10,1-12,5) según Morisky-Green y el 69,5% (IC 99% = 67,8-71,2) según el de Batalla. La causa más frecuente por la cual dejaron de tomar alguna vez la medicación fue –igual que en nuestro estudio- los olvidos involuntarios (77,4% [IC 99%: 67,8-71,2]), seguido de quedarse sin medicación (45,4% [IC 99%: 43,6-47,2]), y no encontrarse bien (34,5% [IC 99%: 32,8-36,2]).

Otros estudios encontraron datos y causas similares, como De Frutos et al<sup>342</sup> tras investigar el cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedad cardiovascular y comparar los datos con lo que pensaban los médicos de familia en relación al porcentaje de cumplidores/no cumplidores hallaron que las principales causas de no adherencia fueron el olvido de la toma (59%) y negarse a depender de la medicación (20,5%), siendo la concordancia entre lo manifestado por el paciente y por su médico muy baja (índice de kappa = 0,14). Párraga et al<sup>326</sup> en su estudio –Seguimiento de la adherencia al tratamiento antidepresivo en pacientes que inician su consumo- que valoraron las causas de incumplimiento fuera del ámbito del riesgo cardiovascular, encontraron otras causas para la no adherencia como: menor edad, nivel de instrucción inferior a enseñanza secundaria, prestación farmacéutica como pensionista, no recibir tratamiento psicoterápico, consumir menor número de fármacos no antidepresivos, y frecuentación  $\leq 3$  visitas al médico de familia los 3 meses previos al inicio del estudio.

Adicionalmente el entorno del paciente puede jugar un importante papel en las causas de abandono. Así Mendoza, Merino & Barriga<sup>343</sup> concluyeron en su estudio para identificar los factores de predicción del incumplimiento terapéutico en adultos mayores hipertensos, que la vinculación con el medio – medida a partir de las variables depresión, maltrato y satisfacción con el medio –, y la autonomía –medida por las variables estado mental y capacidad para realizar actividades instrumentales y básicas– explicaron el 39,7% y 20,7% de la falta de adherencia al tratamiento en su serie. En el estudio REINA el escaso soporte social, sanitario o familiar –mayores y dependiente– explicó únicamente el 3,6% de incumplimientos.

No sólo se han investigado los factores predictores de incumplimiento, sino además las variables explicativas de un mejor cumplimiento. Sicras, Fernández de Bobadilla, Rejas & García<sup>344</sup> valoraron el patrón de cumplimiento de antihipertensivos y/o hipolipemiantes en 9.001 pacientes hipertensos y/o dislipémicos en atención primaria. El cumplimiento fue 79,0% en los dislipémicos sin HTA, significativamente menor que en los hipertensos y dislipémicos: 81,2% ( $p < 0,0001$ ) y que en los hipertensos sin dislipemia: 82,4% ( $p < 0,0001$ ). También hubo diferencias significativas entre estos dos últimos grupos ( $p = 0,001$ ). Las variables explicativas de un mejor cumplimiento en el análisis multivariante fueron: a) inactividad laboral ( $p=0,000$ ); b) aspectos relacionados con el médico que trata al sujeto ( $p = 0,000$ ) y la intensidad del seguimiento ( $p = 0,04$ ); y c) el tipo de fármaco ( $p = 0,000$ ), el precio (a mayor precio mayor cumplimiento) ( $p = 0,006$ ) y el número de principios activos utilizados (a menor número, mayor cumplimiento) ( $p = 0,019$ ). En nuestra serie el alto precio del medicamento, la polimedicación, o el carácter dominante y autoritario del médico no explicaron un porcentaje elevado de abandono terapéutico, sumando entre ellos el 8,5% de los casos.

Sin embargo no todas las causas de incumplimiento recaen en el propio paciente. Evidentemente el profesional juega un papel relevante en la optimización de la adherencia terapéutica. Así Márquez Contreras, De la Figuera, Roig & Naval<sup>345</sup>, mediante una encuesta, trató de evaluar los conocimientos de los médicos sobre el cumplimiento farmacológico en general, su actitud ante éste y sus necesidades de formación en el estudio descriptivo



transversal "El cumplimiento terapéutico en la hipertensión arterial en España, según la opinión de los médicos de familia. Proyecto Cumplex". Participaron 3.834 médicos. El 95,9% cumplimentó la encuesta. El 92% [IC 95%: 91,1-92,9] definía como incumplimiento la omisión por el paciente de 5-20% de las tomas. Un 32,4% [IC 95%: 30,9-33,9] opinó que menos del 10% sería incumplidor, mientras que un 6,8% [IC 95%: 6,0-7,6] opinaba que la tasa de incumplimiento en España era inferior al 10%. Los métodos de medición más usados fueron la respuesta del paciente 77,0% [IC 95%: 75,7-78,4] y la propia experiencia 76,0% [IC 95%: 74,6-77,4]. El 50,7% creía que el incumplimiento está asociado con el fracaso terapéutico en más del 50%. La presencia de efectos adversos fue considerada una causa muy importante en el mayor porcentaje (81,9%). Las estrategias correctoras consideradas más eficaces y utilizadas fueron: empleo de fármacos en monodosis 84,3% [IC 95%: 83,1-85,5] y la consulta de enfermería 84,9% [IC 95%: 83,8-86,0]. El 65,2% [IC 95% 63,7-66,7] no había recibido formación durante la carrera y un 42% [IC 95%: 40,4-43,6] consideraba necesario realizar alguna actividad formativa. Por tanto un alto porcentaje de médicos utilizaba una definición incorrecta de cumplimiento y creía que otros médicos tienen más pacientes incumplidores. Se utilizaban preferentemente métodos de medición no validados y se observó un déficit de formación.

Sería redundante mantener que tal y como han comunicado Orozco, Carratalá & Gil<sup>346</sup> el grado de control de los factores de riesgo cardiovascular, en prevención secundaria, es deficiente en los países europeos y la falta de adherencia terapéutica parece ser uno de los factores causales. Por lo que la optimización de la misma puede considerarse como una de las acciones más eficientes para aumentar la supervivencia de estos pacientes, dado que la buena adherencia se asocia a un 20% de disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular y un 38% de disminución de mortalidad por cualquier causa. Los pacientes con mala adherencia multiplican por 3 el riesgo de mortalidad. Sin embargo, tal y como se ha reiterado, la adherencia a los fármacos preventivos (ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, estatinas) ronda el 50% 1 año después del alta hospitalaria. Se considera buena adherencia el consumo de más del 80% de la prescripción, y para su optimización proponen mejorar la

comunicación entre médicos y pacientes, facilitar la continuidad asistencial mediante la colaboración con atención primaria, involucrar a otros profesionales sanitarios (farmacéuticos) y desarrollar terapias combinadas a dosis fijas, como la polipillo (polipastillas). Huelga reiterar en este sentido que el cumplimiento en el uso de pitavastatina en los pacientes incluidos en el estudio REINA, permitió alcanzar objetivos terapéuticos en cuanto a lo que hace referencia al perfil lipídico, siendo un efecto dependiente de dosis. Así aproximadamente un 50% más de pacientes respecto al inicio del estudio, tenían sus cifras de CT y cLDL en rango, y un 25% más de pacientes las de cHDL y TG, al finalizar el mismo. Del mismo modo se evidenció un aumento –aunque más discreto- del porcentaje de pacientes que tras el tratamiento consiguieron controlar su perfil glucémico. El estudio LIPEDIA en el que se evaluó el control de la dislipemia aterogénica en pacientes con DM2 por médicos hospitalarios y de atención primaria, puso igualmente de relevancia la trascendencia del cumplimiento terapéutico. El 82% de los médicos hospitalarios y el 68% de los de atención primaria reconocen que consiguen los objetivos de cLDL en más del 50% de sus pacientes, siendo el principal inconveniente para no hacerlo la falta de adherencia terapéutica<sup>347</sup>. En el mismo sentido el Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología, a través de su posicionamiento tras la publicación en estados Unidos de la Guía 2013 de la American College of Cardiology/American Heart Association para el tratamiento del colesterol elevado desaconsejó, en nuestro entorno, abandonar la estrategia según objetivos de colesterol -como proponía ésta última- entre otras cosas por considerar como indivisible el binomio adherencia terapéutica-resultados clínicos por el que un adecuado cumplimiento optimiza el control metabólico y lo contrario, una pérdida de objetivos terapéuticos podría disminuir el grado de adherencia<sup>348</sup>. Ante todo lo anterior y dado que se ha demostrado que manteniendo el perfil lipídico y/o glucémico en rango, puede prevenirse la aparición de eventos cardiovasculares, no resta más que implementar las estrategias a nuestro alcance para aumentar la adherencia terapéutica y disminuir en lo posible el 35% de pacientes incumplidores detectados

Como cabría esperar todas las estrategias dirigidas a mejorar el cumplimiento terapéutico, debieran pasar por optimizar los aspectos señalados por Schooler

como los cinco principales inconvenientes, o incluso por asociar varias de ellas -no en número superior a dos, pues no se ha observado más beneficio en asociaciones superiores-. Sin embargo las estrategias para mejorar el cumplimiento que han demostrado su eficacia en ensayos clínicos aleatorizados son las siguientes:

- Educación sanitaria individual o grupal sobre conocimientos de la enfermedad y el tratamiento prescrito, además de consejos escritos sobre la necesidad del cumplimiento y tarjeta de control de medicación<sup>332</sup>.
- Recuerdos postales de tomar la medicación.
- Llamadas telefónicas automatizadas o realizadas por personal sanitario, con recordatorio de toma de la medicación<sup>333</sup>.
- Cuidados en el lugar de trabajo por personal sanitario, medicación horaria personalizada, automonitorización de la enfermedad y recompensa por el buen cumplimiento y el control de la enfermedad.
- Especial motivación del equipo junto a una intensa supervisión del seguimiento.
- Utilización de fármacos en monodosis<sup>349</sup>.
- Intervención implicando a un familiar en recordar la toma de la medicación.

En línea con lo mencionado Párraga-Martínez et al<sup>350</sup> a través de un ensayo clínico aleatorizado, de grupos paralelos y multicéntrico (atención primaria) que incluyó a 358 adultos diagnosticados de hipercolesterolemia con tratamiento previo farmacológico o no, comparó a 178 sujetos que recibieron intervención combinada (material escrito, tarjetas autocumplimentadas y mensajes al móvil) frente a 178 controles. La variable principal de resultado fue la proporción de sujetos con adecuado control del cLDL (valores recomendados en las guías europeas de dislipemias y riesgo cardiovascular) a los 24 meses. En los resultados el grupo de intervención mostró una reducción media del cLDL significativamente superior a los 24 meses respecto al control, 23,8 mg/dl

(IC95%: 17,5-30,1) y 14,6 mg/dl (IC95%: 8,9-20,4), respectivamente ( $p = 0,034$ ). El promedio de la reducción del cLDL fue del  $13,1 \pm 28,6\%$ . La proporción de sujetos con adecuado control al año fue significativamente superior en el grupo de intervención (43,7 frente a 30,1%;  $p = 0,011$ ; RR = 1,46). En el grupo de intervención, el cumplimiento farmacológico fue significativamente superior (77,2 frente a 64,1%;  $p = 0,029$ ) y de la práctica de ejercicio (64,9 frente a 35,8%;  $p < 0,001$ ), aunque no de la dieta. Por lo que concluyó que la intervención combinada consigue una reducción significativa de las cifras de cLDL (superior al 13% al cabo de 2 años) y mejora el grado de control de pacientes con hipercolesterolemia al año. Rodríguez Chamorro et al<sup>351</sup> valoraron la asociación de una intervención educativa sanitaria durante 8 meses y la implicación del farmacéutico mediante el seguimiento farmacoterapéutico –SFT- en la mejora de la adherencia y los objetivos terapéuticos en un estudio clínico experimental controlado, aleatorizado, comparativo de un programa en farmacias comunitarias españolas. 85 pacientes (41 adscritos al grupo control GC –recibieron sólo educación sanitaria- y 44 al grupo de intervención GI –recibieron educación sanitaria y SFT) aumentaron la adherencia al final del estudio [GC: 26,9%; IC95%:12,7 a 41; GI: 27,3%; IC95%:13,6 a 41]. Aunque si bien el GI mostró mejores resultados en la variación de las cifras de presión arterial y colesterol total, las diferencias en relación al GC no fueron estadísticamente significativas. Salinero-Fort et al<sup>352</sup> también observaron en los 318 pacientes del estudio PRECEDE –educación para la salud en el control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2- cómo tras la intervención disminuía la tensión arterial diastólica (TAD) y la tensión arterial sistólica (TAS) ( $p < 0,05$ ), así como los niveles de colesterol total y c-LDL ( $p < 0,05$ ). Los pacientes con buen control metabólico global (hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c)  $< 7\%$  y colesterol LDL  $< 100$  mg/dl), aumentaron del 9,9 al 16,8% ( $p < 0,05$ ), y un 27% de los pacientes mejoraron el nivel de cumplimiento terapéutico. Otros autores como Ciria, Moreno, Ibáñez, Sánchez & Pizarro<sup>353</sup> en el estudio MIRVAS –Control de los factores de riesgo en pacientes diabéticos en prevención secundaria-, o Barrios & Escobar<sup>354</sup> – Utilidad de la terapia combinada en la prevención y tratamiento de la

enfermedad cardiovascular- han propuesto un abordaje multifactorial para aumentar el cumplimiento y reducir la morbimortalidad.

En el estudio REINA no fue posible el estudio o implantación de estrategias dirigidas a la implementación de la adherencia terapéutica, al tratarse de un estudio observacional transversal, con toma de datos en una única visita, y no un estudio longitudinal, aspecto ya destacado en las limitaciones.

Si además de lo anterior, se tuviera en cuenta la opinión de los propios pacientes, entre las estrategias que estos desean para mejorar el cumplimiento las preferencias oscilan entre el 88,6% (IC 99%: 87,4-89,8) para la prescripción del menor número posible de comprimidos, y el 10,8% (IC 99%: 9,7-11,9) para el contacto con el médico por correo electrónico<sup>341</sup>.

Como no podía ser de otra manera las grandes guías de práctica clínica y comités se han hecho igualmente eco de la transcendencia de optimizar el cumplimiento. Así el Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular en sus comentarios a las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012 mantiene que se recomienda el uso de métodos cognitivo-conductuales (entrevista motivadora, intervenciones psicológicas), aplicados por profesionales sanitarios, con la participación de familiares de los pacientes, para contrarrestar el estrés psicosocial y reducir el riesgo cardiovascular mediante dietas saludables, entrenamiento físico, abandono del tabaco y cumplimiento terapéutico<sup>355</sup>; o la Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica<sup>356</sup> recoge que la baja adherencia al tratamiento exige simplificar el régimen terapéutico e identificar y combatir sus causas, destacando el importante papel que los profesionales de la salud pueden ejercer en la promoción de intervenciones poblacionales.

En el estudio REINA el grado de cumplimiento terapéutico fue independiente del tipo de dislipemia padecida, aunque sí se relacionó de forma significativa con el tiempo transcurrido desde el diagnóstico. Así el tiempo desde el mismo fue inferior en los pacientes cumplidores que en los no cumplidores. Aspecto no observado por Llisterri et al<sup>298</sup> en el estudio MERICAP, donde la menor

antigüedad de la hipertensión arterial se asoció con un mal control clínico ( $p < 0,0001$ ).

En cuanto a la inercia terapéutica en nuestra serie a los pacientes a los que se les modificó la actitud terapéutica tras un evento cardiovascular y doce semanas de tratamiento con pitavastatina (dosis de 2 mg/día) sin alcanzar la cifra objetivo de cLDL, en un 79,4% de ellos la propuesta fue duplicar la dosis de estatina utilizada o emplear terapia combinada tras descartar incumplimiento, seguido de la intensificación de cambios en el estilo de vida sin modificar dicha dosis. Llisterri et al<sup>357</sup> en su estudio Conducta del médico ante el mal control de la hipertensión arterial. Aportaciones de los estudios PRESCAP 2002 y PRESCAP 2006 al conocimiento de la inercia terapéutica en España recordaban que la inercia terapéutica está reconocida como una de las principales causas de mal control de las enfermedades crónicas y que uno de los objetivos de ambos estudios fue analizar la conducta terapéutica del médico ante pacientes mal controlados (PA sistólica o diastólica  $\geq 140$  o  $\geq 90$  mmHg, respectivamente, en población hipertensa en general, o  $PA \geq 130$  o  $\geq 80$  mmHg en pacientes con diabetes, nefropatía o enfermedad cardiovascular). El estudio PRESCAP 2002 mostró que el porcentaje de pacientes con inadecuado control de la PA en los que el médico modificó la pauta terapéutica fue del 18,3% (IC 95%: 17,5–19,1), siendo el cambio de fármaco la opción más elegida (47%), seguida de la combinación (34,7%) y del aumento de dosis (18,3%). En el estudio PRESCAP 2006 el médico modificó el tratamiento en el 30,4% (IC 95%: 29,2–31,6) de los sujetos mal controlados, resultando las acciones más frecuentemente llevadas a cabo la combinación con otro fármaco (46,3%), el incremento de dosis (26,1%) y la sustitución del antihipertensivo (22,8%). La percepción de buen control de la PA por parte del médico fue la variable que más se relacionó con la no modificación del tratamiento farmacológico. Aunque la conducta terapéutica del médico dista de ser idónea, los resultados indicaban que se había producido una mejora importante en la inercia terapéutica de los médicos de Atención Primaria ante los hipertensos mal controlados que seguían tratamiento farmacológico antihipertensivo.

Al igual que la satisfacción, la adherencia terapéutica se vio comprometida en el caso de la existencia de antecedentes familiares de primer grado

(destacando dislipidemia, HTA, DM y cardiopatía isquémica prematura). Llamando la atención el hecho de que la dislipidemia como antecedente familiar se relacione con mayor satisfacción, pero con menor grado de cumplimiento. Igualmente la comorbilidad con otros procesos (HTA, DM, accidente vascular cerebral, fibrilación auricular, edema agudo de pulmón o insuficiencia cardiaca) se relacionaron con un inferior nivel de adherencia terapéutica. El consumo de tabaco y/o alcohol o la realización de actividad física no modificaron prácticamente los resultados de cumplimiento, pero si se detectó que aquellos que tenían un control dietético adecuado eran más cumplidores. Otros estudios han documentado igualmente la comorbilidad con otros procesos como factores predictores de incumplimiento. Así Llisterri et al<sup>298</sup> en el estudio MERICAP objetivaron como tal la glucohemoglobina  $\geq 7\%$  y la obesidad. También Ciria de Pablo, Moreno, Ibáñez, Sánchez & Pizarro<sup>353</sup> en el estudio MIRVAS concluyeron que el logro de los objetivos de control de los factores de riesgo cardiovascular en prevención secundaria se dificulta ante la presencia de diabetes.

Por lo tanto el perfil de nuestro paciente cumplidor podría definirse como mujer u hombre, de mediana edad -se han publicado datos de una menor adherencia en edades extremas de la vida-, con tratamiento hipolipemiente en monoterapia, procedente de forma indistinta del ámbito de la atención primaria u hospitalaria, sin un elevado intervalo de tiempo desde el diagnóstico, globalmente satisfecho con la terapia, sin antecedentes familiares de primer grado y/o personales de interés, con adecuado control dietético, e independientemente de la presencia de hábitos tóxicos o la práctica de ejercicio. Similar al perfil de paciente encontrado por otros estudios y con otros actores de riesgo a estudio, como el estudio descriptivo, transversal, realizado durante 7 meses en atención primaria, Centro de Salud Rentería-Beraun (Guipúzcoa), Sistema Vasco de Salud (Osakidetza), por Gutiérrez, Lopetegui, Sánchez & Garaigordobil<sup>358</sup> con una muestra incidental de 100 pacientes diagnosticados de hipertensión y diabetes tipo 2 con tratamiento oral, con el objetivo de determinar las diferencias de género, detectar diferencias en función de la edad, y determinar la relación existente entre el Test de Morisky-Green y el recuento de comprimidos expresado en porcentaje de cumplimiento. El análisis estadístico evidenció un cumplimiento similar en hombres y mujeres

y en los distintos rangos de edad (Morisky-Green y recuento). Aproximadamente el 50% de los pacientes tuvieron un cumplimiento adecuado. Se halló mayor relación entre el Morisky-Green y el recuento de comprimidos y se comprobó que el cumplimiento mejoró con un mayor nivel de conocimiento de la enfermedad y un menor número de pastillas prescritas.

## **6. 6. Correlación de la adherencia con la satisfacción al tratamiento**

En el estudio REINA se siguió manteniendo un aspecto ya destacado por otros estudios<sup>289</sup>, los pacientes cumplidores presentaron mejores datos clínicos -al igual que los pacientes que presentaban un mayor grado de satisfacción- que los no cumplidores y/o no satisfechos, mostrándose además más cómodos con la medicación, más satisfechos y con una mayor percepción de la eficacia de la misma. Aspecto que coincide con las conclusiones del estudio ARPAS Ventura, Martín, Morillo, Tébenes & Casado<sup>359</sup> en relación con el tratamiento antirretroviral, donde se cuantificó la satisfacción de los pacientes cumplidores en 50,4 [IC 95%: 42,6-58,2] frente a 46,5 [IC 95%: 36,8-56,2] de los no cumplidores.

Por tanto los pacientes satisfechos presentaron mejores datos de adherencia terapéutica que los no satisfechos, al tiempo que los pacientes cumplidores obtuvieron una mayor satisfacción con el tratamiento que los que no lo eran. Los resultados de la correlación satisfacción-adherencia fueron similares a los obtenidos en el análisis descriptivo de dichas variables. Así, como se ha expuesto, los pacientes cumplidores se mostraron en lo que al grado de satisfacción hace referencia, más cómodos y globalmente más satisfechos que los no cumplidores. En este mismo sentido Testa<sup>360</sup> ya advirtió que una de las consecuencias más atractivas de los tratamientos satisfactorios es que pueden tener impacto en la adherencia y por ende en la efectividad terapéutica, y lo contrario, el bajo cumplimiento suele deberse a una baja satisfacción con algún componente del régimen, ya sean efectos secundarios, eficacia o comodidad. Aspecto también estudiado por Rofail et al<sup>361</sup>, según el cual en la práctica médica habitual los pacientes con un nivel de satisfacción mayor, suelen presentar un mejor cumplimiento terapéutico. Sin embargo Ochando, Royuela, Hernández & Paniagua<sup>362</sup> en su estudio Influencia de la satisfacción de los



pacientes de una unidad de diálisis en la adherencia terapéutica, no encontraron correlación entre la satisfacción media global de los pacientes en hemodiálisis y su adherencia al tratamiento.

## 6. 7. Conclusión

De la totalidad del análisis anterior podemos atribuir a pitavastatina un mejor control del perfil lipídico global, especialmente mejor en los pacientes que se correspondían con un mayor grado de satisfacción global y dentro de los que se consideraban como cumplidores. Sin duda el grado de cumplimiento obtenía una mejor satisfacción global al tratamiento, lo que se traduce en un efecto terapéutico más favorable sobre la dislipidemia y el riesgo cardiovascular de los pacientes tratados con pitavastatina, junto con una menor presencia de efectos adversos o alteraciones de los parámetros relacionados como el metabolismo de la glucosa y el funcionalismo renal.

*En conclusión, puede decirse que el tratamiento de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular con pitavastatina presenta una clara relación entre el grado de satisfacción y la adherencia terapéutica, siendo esta bidireccional (los más satisfechos son más cumplidores y los más cumplidores se muestran más satisfechos), teniendo los pacientes más satisfechos y cumplidores un menor porcentaje de antecedentes familiares y personales, un menor intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico, un bajo consumo o ausencia de hábitos tóxicos y un mejor control de la dislipidemia. Por el contrario, presentan un nivel adecuado de práctica de ejercicio físico y control dietético, asociado a un mejor control de datos clínicos, similar a resultados encontrados por otros estudios<sup>363, 364, 365</sup>. A pesar de que en la literatura médica consultada han sido varios los cuestionarios validados y las patologías o procesos en los que se ha explorado la satisfacción del usuario, aún son escasas las incursiones realizadas en este sentido en pacientes con dislipidemia, por lo que sería conveniente realizar estudios en este sentido que refrendaran los datos observados en nuestra serie. Resulta por tanto de trascendencia evaluar la satisfacción del usuario y el cumplimiento en el paciente dislipidémico, no solo por su relevancia como predictor de resultados para el propio paciente, sino además por su trascendencia para el profesional sanitario o la propia industria farmacéutica.*

## **7. CONCLUSIONES**

## 7. 1. Conclusión general

El tratamiento de la dislipemia como factor de riesgo cardiovascular con pitavastatina presenta una clara relación entre el grado de satisfacción y la adherencia terapéutica, siendo esta bidireccional (los más satisfechos son más cumplidores y los más cumplidores se muestran más satisfechos)

## 7. 2. Conclusiones específicas

1. La “Comodidad en tomar la medicación” es el dominio mejor valorado al evaluar la satisfacción, mediante el test TSQM-9, seguido de los dominios “Satisfacción global con la medicación” y “Eficacia de la medicación”.
2. La satisfacción con el tratamiento es menor a medida que aumenta el número de años desde el diagnóstico de dislipidemia.
3. La presencia de antecedentes personales de interés se relaciona con un mayor grado de satisfacción con el tratamiento farmacológico.
4. Los pacientes con cifras elevadas de CT o cLDL presentan mejores datos de satisfacción que los que presentan dislipemia mixta o hipetrigliceridemia aislada.
5. La presencia de antecedentes familiares de primer grado de cardiopatía isquémica o diabetes mellitus, y de dislipidemia se relaciona con una mayor satisfacción en los dominios “Eficacia de la medicación”, y “Comodidad en tomar la medicación” / “Satisfacción global con la medicación”, respectivamente.
6. La satisfacción se reduce en presencia de antecedentes personales de interés, al igual que si está presente el consumo de tabaco y/o alcohol.

7. La adherencia terapéutica o cumplimiento es similar independientemente del ámbito del que provenga el paciente, atención primaria u hospitalaria.
8. Aproximadamente 2/3 de los pacientes presentan buenos datos de cumplimiento o adherencia al plan terapéutico prescrito.
9. La presencia de adherencia terapéutica se relaciona con un menor tiempo desde el diagnóstico de dislipidemia, la menor presencia de antecedentes familiares y/o personales, y el adecuado control dietético. Siendo indiferente a los efectos de mostrarse cumplidor o no, el tipo de dislipidemia diagnosticada y/o la presencia de hábitos tóxicos (hábito tabáquico y/o alcohol).
10. Los pacientes cumplidores se muestran globalmente más satisfechos, y lo contrario, los no satisfechos presentan un mayor grado de incumplimiento o falta de adherencia terapéutica.
11. El control del perfil lipídico se correlaciona con la presencia de un adecuado control dietético.
12. Los pacientes con perfil renal y/o glucémico no controlado poseen un mayor número de factores de riesgo asociados, o han sido diagnosticados hace más tiempo.

## **8. ANEXOS**

## 8. 1. ANEXO I CUESTIONARIO TSQM-9T

**Instrucciones:** Piense por unos momentos sobre su nivel de satisfacción o insatisfacción con el medicamento que está tomando para bajar su colesterol. Nos interesa que evalúe durante las últimas semanas, la eficacia del medicamento y si le resulta práctico tomarlo. En cada pregunta, coloque una sola marca al lado de la respuesta que corresponde mejor a su opinión particular.

### **Dominio: EFICACIA DE LA MEDICACIÓN**

- Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su hipercolesterolemia.

Sumamente insatisfecho

Muy insatisfecho

Insatisfecho

Algo satisfecho

Satisfecho

Muy satisfecho

Sumamente satisfecho

- Si tiene síntomas, indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la manera en que el medicamento alivia sus síntomas.

Sumamente insatisfecho

Muy insatisfecho

Insatisfecho

Algo satisfecho

Satisfecho

Muy satisfecho

Sumamente satisfecho

- Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a hacer efecto.

Sumamente insatisfecho

Muy insatisfecho

Insatisfecho

Algo satisfecho

Satisfecho

Muy satisfecho

Sumamente satisfecho

### **Dominio: COMODIDAD EN TOMAR LA MEDICACIÓN**

- ¿Hasta qué punto es fácil o difícil tomar el medicamento en su forma actual?

Sumamente difícil

Muy difícil

Difícil

Algo fácil

Fácil

Muy fácil

Sumamente fácil

- ¿Hasta qué punto es fácil o difícil planificar cada vez que debe tomar su medicamento?

Sumamente difícil

Muy difícil

Difícil

Algo fácil

Fácil

Muy fácil

Sumamente fácil

- ¿Hasta qué punto es o no práctico tomar el medicamento tal como indica su médico?

Nada práctico

Muy poco práctico

Poco práctico

Algo práctico

Práctico

Muy práctico

Sumamente práctico

### **Dominio: SATISFACCIÓN GLOBAL CON LA MEDICACIÓN**

- En términos generales, ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para Ud.?

Ninguna confianza

Un poco de confianza

Algo de confianza

Mucha confianza

Confianza absoluta

- ¿Hasta qué punto está convencido/a de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?

Nada convencido/a

Un poco convencido/a

Algo convencido/a

Muy convencido/a

Totalmente convencido/a

- Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?



Sumamente insatisfecho

Muy insatisfecho

Insatisfecho

Algo satisfecho

Satisfecho

Muy satisfecho

Sumamente satisfecho

## 8. 2. ANEXO II CUESTIONARIO MORISKY-GREEN

Conteste afirmativa o negativamente a las siguientes preguntas:

- ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?  
Sí  
No
  
- ¿Toma la medicación a la hora indicada?  
Sí  
No
  
- Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?  
Sí  
No
  
- Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?  
Sí  
No

El paciente se considera cumplidor si responde a las 4 preguntas en el orden: no/sí/no/no.

En caso de ser incumplidor conteste a las siguientes preguntas:

- Olvidos simples en la toma de la medicación.
- Desconocimiento de porqué debe de tomar la medicación.
- Aparición de efectos secundarios.
- Miedo a los efectos secundarios.
- Escaso soporte social, sanitario o familiar (ancianos y dependientes).
- Falta de percepción de enfermedad.
- Tener el colesterol bien controlado con el primer envase de tratamiento.
- Decisión propia del paciente.

- Sustitución de la medicación por otras alternativas.
- Creencia de que no es necesario tomar nada.
- Alto precio del medicamento.
- No poder asistir a la consulta a retirar las recetas.
- No estar de acuerdo en el diagnóstico.
- Abandono en viajes y vacaciones.
- Carácter dominante y autoritario del médico, riñas y censuras.
- Mala relación médico-paciente.
- Polimedicación.

### **8. 3. ANEXO III: HOJA DE INFORMACION A LOS PARTICIPANTES**

Como sujeto con un colesterol elevado que le obliga a realizar un tratamiento con medicación para reducir el nivel del mismo, y que le obliga a cuidados médicos y controles analíticos continuos, se le invita a participar en este estudio.

El estudio consiste en una serie de recogida de datos clínicos y analíticos, de los que se realizan habitualmente en el centro. Así mismo, se le efectuarán dos cuestionarios para conocer el grado de satisfacción y el grado de cumplimiento con la medicación que toma para el colesterol (Pitavastatina). El colesterol elevado constituye un factor de riesgo para que se produzcan enfermedades cardiovasculares, y su reducción con medicación y con las medidas dietéticas beneficia su salud cardiovascular. El conocimiento de las características que dificultan un adecuado cumplimiento con la medicación, o una insatisfacción con el mismo, van a contribuir a poder mejorar en programas de salud la correcta adherencia al tratamiento prescrito.

Su participación en dicho estudio le permitirá conocer con más precisión y exactitud los factores que ayudan o dificultan un buen cumplimiento o satisfacción con la medicación para reducir el colesterol que se le ha prescrito.

Su participación es totalmente voluntaria. Es Ud. libre de rechazar colaborar en este estudio sin que por ello sea vea afectada su actual o futura atención médica. Si Ud. accede a colaborar en este estudio únicamente deberá permitir que se recoja la información clínica que se precise del estudio.

Los participantes en este estudio no serán sometidos a ninguna consideración experimental. Por ello, su participación en el mismo no presenta ningún riesgo adicional.

Todos sus datos se manejarán de forma estrictamente confidencial y exclusivamente su médico conocerá su identidad.

### 8. 4. ANEXO IV: FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estudio observacional, multicéntrico español para evaluar la satisfacción y adherencia del tratamiento con Pitavastatina en prevención primaria y secundaria. Estudio REINA.

Yo, .....

*(nombre y apellidos)*

Declaro que:

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He recibido suficiente información del estudio

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He hablado con,.....

*(nombre del investigador)*

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que repercuta en mis cuidados médicos

Doy mi conformidad para participar en el estudio

.....

*(fecha)*

.....

*(fecha)*

.....

*(firma del participante)*

.....

*(firma del investigador)*



## 8. 6. ANEXO VI: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

1/0001

### HOJA DE INFORMACION A LOS PARTICIPANTES

---

**Título del estudio:**

Estudio para evaluar la satisfacción y adherencia del tratamiento en pacientes que por su dislipidemia puedan requerir del tratamiento con Pitavastatina. Estudio REINA

**Código del estudio:** EST-PIT-2011-01

Como sujeto con un colesterol elevado que le obliga a realizar un tratamiento con medicación para reducir el nivel del mismo, y que le obliga a cuidados médicos y controles analíticos continuos, se le invita a participar en este estudio.

El estudio consiste en una serie de recogida de datos clínicos y analíticos, de los que se realizan habitualmente en el centro. Así mismo, se le efectuarán dos cuestionarios para conocer el grado de satisfacción y el grado de cumplimiento con la medicación que toma para el colesterol (Pitavastatina). El colesterol elevado constituye un factor de riesgo para que se produzcan enfermedades cardiovasculares, y su reducción con medicación y con las medidas dietéticas beneficia su salud cardiovascular. El conocimiento de las características que dificultan un adecuado cumplimiento con la medicación, o una insatisfacción con el mismo, van a contribuir a poder mejorar en programas de salud la correcta adherencia al tratamiento prescrito.

Su participación en dicho estudio le permitirá conocer con más precisión y exactitud los factores que ayudan o dificultan un buen cumplimiento o satisfacción con la medicación para reducir el colesterol que se le ha prescrito.

Su participación es totalmente voluntaria. Es Ud. libre de rechazar colaborar en este estudio sin que por ello sea vea afectada su actual o futura atención médica. Si Ud. accede a colaborar en este estudio únicamente deberá permitir que se recoja la información clínica que se precise del estudio.

Los participantes en este estudio no serán sometidos a ninguna consideración experimental. Por ello, su participación en el mismo no presenta ningún riesgo adicional.

**POLÍTICA DE CONFIDENCIALIDAD**

De conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos, usted consiente expresamente a la inclusión de los datos de su historia clínica así como los resultantes de su participación en el estudio en un fichero de datos personales bajo la responsabilidad del Centro.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio y sus colaboradores, autoridades sanitarias, Comité Ético de Investigación y a los monitores y auditores del promotor o sus agentes autorizados, quienes estarán sometidos al deber de secreto inherente a su profesión, cuando lo precisen, para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Por último, Usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de datos, para lo cual deberá dirigirse al Centro donde se haya desarrollado el estudio: (.....Centro y dirección, junto con el Nombre del investigador).

El acceso a sus datos clínico-asistenciales se realizará guardando la más estricta confidencialidad de forma que no se viole la intimidad personal de los sujetos participantes en el mismo. Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado por parte de Laboratorios Esteve, de modo que la información

1/0001

que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Durante la realización del Estudio, se le garantiza el estricto cumplimiento de la Ley 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos Personales. El Investigador, cuando procese y trate sus datos tomará las medidas oportunas para protegerlos y evitar el acceso a los mismos de terceros no autorizados.

A usted sólo se le identificará con el número de sujeto. Su nombre o identidad no aparecerán en ningún informe, resultado o publicación relacionada con el estudio. Si en algún momento usted desea obtener una información más detallada sobre las compensaciones por daños relacionados con la investigación y si desea hacer alguna pregunta o aclarar algún tema relacionado con el estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr. .... Teléfono: ..... o

Dr. .... Teléfono: .....

Usted recibirá una copia firmada de esta hoja de información para que la guarde o para que la comente con su médico, familia o con cualquier persona que desee comentarla.





CRD ESTUDIO REINA

1/0001

**Raza**

- Origen étnico / Raza:
- |                             |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| Caucásico.....              | <input type="checkbox"/> |
| Negro o Afroamericano ..... | <input type="checkbox"/> |
| Asiático .....              | <input type="checkbox"/> |
| Otros.....                  | <input type="checkbox"/> |

- Si es otro, por favor, especifique: \_\_\_\_\_

**Lugar de Residencia**

- Rural: <2.500 habitantes.....
- Semiurbana: de 2.500 a 15.000 habitantes.....
- Urbana: > de 15.000 habitantes.....

**Nivel de Estudios**

- Sin estudios.....
- Estudios primarios.....
- Estudios medios.....
- Estudios superiores.....

**Situación Familiar**

- Vive solo.....
- Vive en pareja o con familiares.....
- Otros: \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_
- \_\_\_\_\_

**Situación Económica**

- Ingresos hasta 800€ netos mensuales.....
- Ingresos desde 800€ hasta 1.500€ netos mensuales.....
- Ingresos superiores a 1.500€ netos mensuales.....

**INVESTIGADOR:**

Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

**Datos Relativos a la Enfermedad**

**Antecedentes Familiares (Primer Grado) de:**

- Cardiopatía prematura isquémica ..... Sí  No
- Muerte súbita prematura\* ..... Sí  No
- Dislipemia ..... Sí  No
- Diabetes mellitus ..... Sí  No
- HTA ..... Sí  No

\*Prematura: Hombres antes de 55 años, mujeres antes de 65 años.

**Tipo de Dislipemia (si se conoce):**

- Hipercolesterolemia .....
- Hipertrigliceridemia .....
- Hiperlipidemia mixta .....

**Año aproximado de Diagnóstico de la Dislipemia**

- Año de Diagnóstico: 

--	--	--	--

  
año

**Datos relativos a otros Factores de Riesgo, Enfermedad CV asociada y Comorbilidades**

**Presencia de Dm-2 asociada**

- Presencia de Dm-2 asociada ..... Sí  No
- Año de Diagnóstico: 

--	--	--	--

  
año
- ¿Está tratada farmacológicamente? ..... Sí  No
- ¿Está habitualmente controlada?\* ..... Sí  No

\*Hemoglobina glicosilada <7%

**INVESTIGADOR:**

---

Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

**Presencia de HTA**- Presencia de HTA..... Sí  No - Año de Diagnóstico: 

--	--	--	--

 año- ¿Está tratada farmacológicamente?..... Sí  No - ¿Está habitualmente controlada? \*..... Sí  No 

\*PAS &lt; 140 mmHg y PAD &lt; 90 mmHg

**Antecedentes de Cardiopatía Isquémica**- Angina, IAM o Revascularización coronaria..... Sí  No - Edad del primer episodio:..... 

--	--	--

 años**Antecedentes de AVC**- Ictus isquémico, Accidente isquémico transitorio ..... Sí  No - Edad del primer episodio:..... 

--	--	--

 años**Antecedentes de EAP**- Claudicación intermitente, índice tobillo-brazo alterado,  
By-pass en extremidad inferior, Amputación de origen  
vascular..... Sí  No - Edad del primer episodio:..... 

--	--	--

 años**Presencia de Insuficiencia Cardíaca**- Presencia de Insuficiencia Cardíaca..... Sí  No **INVESTIGADOR:**Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

**Otras Enfermedades**- Otras Enfermedades ..... Sí  No 

- Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Fumador y Exfumador**- Fumador: Sí  No 

Nº cigarrillos/día: | | | |

Nº años fumando: | | | |

- Exfumador: Sí  No 

Nº años fumando: | | | |

Año de abandono del hábito: | | | |

**Ingesta Enólica**- No bebedor / Raramente ..... Sí  No - Esporádico ..... Sí  No - Habitual ..... Sí  No **Si se realiza Actividad Física\* con regularidad**- Nada ..... Sí  No - < 30 min. día ..... Sí  No - > 30 min. día ..... Sí  No 

\*La Actividad Física incluye caminar y deporte.

**Si se realiza Control Dietético**- Ha seguido las recomendaciones dietéticas de su médico: ..... Sí  Regular  No **INVESTIGADOR:**Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

**Otras Comorbilidades**- Otras Comorbilidades..... Sí  No 

- Especificar: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Datos de la Exploración Física****Peso y Talla**- Altura:     cm- Peso:     ,   Kg**Presión Arterial (media de tres mediciones)**- Presión Arterial: Sistólica     Diastólica     mm de Hg**Perímetro Abdominal**- Perímetro Abdominal:     cm**Presencia o no de Xantomas ó Xantelesmas ó Arco Corneal  
(en menores de 45 años)**- Presencia o no de Xantomas ó Xantelesmas ó  
Arco Corneal (en menores de 45 años)..... Sí  No  No valorado **INVESTIGADOR:**\_\_\_\_\_  
Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

**Datos relativos a Parámetros Analíticos**

Se recogerán los siguientes parámetros analíticos en caso que consten en la historia clínica antes y después de la administración de Pitavastatina.

	Antes Pitavastatina		Después Pitavastatina	
	[ ][ ] [ ][ ] (DD / MM / AAAA)		[ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] [ ][ ] (DD / MM / AAAA)	
<b>Perfil Lipídico</b>				
CT	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]
LDL-c	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]
HDL-c	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]
TG	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]
<b>Perfil Glucémico</b>				
Glucosa	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]
HB1Ac	% [ ]	otras unidades [ ]	% [ ]	otras unidades [ ]
<b>Perfil Renal</b>				
Creatinina	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]
<b>Enzimas Hepáticas</b>				
AST	UWL [ ]	otras unidades [ ]	UWL [ ]	otras unidades [ ]
ALT	UWL [ ]	otras unidades [ ]	UWL [ ]	otras unidades [ ]
CPK	UWL [ ]	otras unidades [ ]	UWL [ ]	otras unidades [ ]
Fosfatasa alcalina	UWL [ ]	otras unidades [ ]	UWL [ ]	otras unidades [ ]
GGT	UWL [ ]	otras unidades [ ]	UWL [ ]	otras unidades [ ]
<b>PCR</b>				
PCR (ultrasensible si disponible)	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]
<b>Orina</b>				
Microalbuminuria	Sí [ ]	No [ ]	Sí [ ]	No [ ]
Proteinuria	Sí [ ]	No [ ]	Sí [ ]	No [ ]
<b>Hemograma</b>				
Hemoglobina	g/dL [ ]	otras unidades [ ]	g/dL [ ]	otras unidades [ ]
Leucocitos	10 <sup>6</sup> x mm <sup>3</sup> [ ]	otras unidades [ ]	10 <sup>6</sup> x mm <sup>3</sup> [ ]	otras unidades [ ]
Plaquetas	10 <sup>6</sup> x mm <sup>3</sup> [ ]	otras unidades [ ]	10 <sup>6</sup> x mm <sup>3</sup> [ ]	otras unidades [ ]
<b>Marcadores</b>				
Fibrinógeno	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]	mg/dL [ ]	otras unidades [ ]
Homocisteína	mcmol/L [ ]	otras unidades [ ]	mcmol/L [ ]	otras unidades [ ]

**INVESTIGADOR:**

Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

**Datos relativos al Tratamiento Farmacológico para la Dislipemia****Dosis diaria de Pitavastatina**

- Pitavastatina:     cm

---

**Semanas con el Fármaco antes de la Visita**

- Semanas con el Fármaco antes de la Visita:

---

**Otros Fármacos Hipolipemiantes**

- Otros Fármacos asociados a Pitavastatina: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

---

**Estatinas previas**

- Sí  No  Cuales: \_\_\_\_\_

**Datos relativos a otros Fármacos****Otros Fármacos**

- Nombre genérico o composición en caso de asociación: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**INVESTIGADOR:**Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.



CRD ESTUDIO REINA

1/0001

**Cuestionario TSQM-9**

**Instrucciones:** Piense por unos momentos sobre su nivel de satisfacción o insatisfacción con el medicamento que está tomando para bajar su colesterol. Nos interesa que evalúe durante las últimas semanas, la eficacia del medicamento y si le resulta práctico tomarlo. En cada pregunta, coloque una sola marca al lado de la respuesta que corresponde mejor a su opinión particular.

**Dominio: Eficacia de la Medicación**

- Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su hipercolesterolemia.

- Sumamente insatisfecho
- Muy insatisfecho
- Insatisfecho
- Algo satisfecho
- Satisfecho
- Muy satisfecho
- Sumamente satisfecho

- Si tiene síntomas, indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la manera en que el medicamento alivia sus síntomas.

- Sumamente insatisfecho
- Muy insatisfecho
- Insatisfecho
- Algo satisfecho
- Satisfecho
- Muy satisfecho
- Sumamente satisfecho

**INVESTIGADOR:**

Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

- Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a hacer efecto.

- Sumamente insatisfecho
- Muy insatisfecho
- Insatisfecho
- Algo satisfecho
- Satisfecho
- Muy satisfecho
- Sumamente satisfecho

---

**Dominio: Comodidad en tomar la Medicación**

- ¿Hasta qué punto es fácil o difícil tomar el medicamento en su forma actual?

- Sumamente difícil
- Muy difícil
- Difícil
- Algo fácil
- Fácil
- Muy fácil
- Sumamente fácil

- ¿Hasta qué punto es fácil o difícil planificar cada vez que debe tomar su medicamento?

- Sumamente difícil
- Muy difícil
- Difícil
- Algo fácil
- Fácil
- Muy fácil
- Sumamente fácil

**INVESTIGADOR:**

Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

- ¿Hasta qué punto es o no práctico tomar el medicamento tal como indica su médico?

- Nada práctico
- Muy poco práctico
- Poco práctico
- Algo práctico
- Práctico
- Muy práctico
- Sumamente práctico

---

**Dominio: Satisfacción global con la Medicación**

- En términos generales, ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para Ud.?

- Ninguna confianza
- Un poco de confianza
- Algo de confianza
- Mucha confianza
- Confianza absoluta

- ¿Hasta qué punto está convencido/a de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?

- Nada convencido/a
- Un poco convencido/a
- Algo convencido/a
- Muy convencido/a
- Totalmente convencido/a

**INVESTIGADOR:**

Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

- Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?

- Sumamente insatisfecho
- Muy insatisfecho
- Insatisfecho
- Algo satisfecho
- Satisfecho
- Muy satisfecho
- Sumamente satisfecho

### Cuestionario Morisky

Conteste afirmativa o negativamente a las siguientes preguntas:

- ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?

- Sí
- No

- ¿Toma la medicación a la hora indicada?

- Sí
- No

- Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomar la medicación?

- Sí
- No

- Si alguna vez se siente mal, ¿deja de tomar la medicación?

- Sí
- No

INVESTIGADOR:

Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

## CRD ESTUDIO REINA

1/0001

- El paciente se considera cumplidor si responde a las 4 preguntas en el orden: no/si/no/no.

En caso de ser incumplidor conteste a las siguientes preguntas:

- Olvidos simples en la toma de la medicación
- Desconocimiento de porqué debe de tomar la medicación
- Aparición de efectos secundarios
- Miedo a los efectos secundarios
- Escaso soporte social, sanitario o familiar (ancianos y dependientes)
- Falta de percepción de enfermedad
- Tener el colesterol bien controlado con el primer envase de tratamiento
- Decisión propia del paciente
- Sustitución de la medicación por otras alternativas
- Creencia de que no es necesario tomar nada
- Alto precio del medicamento
- No poder asistir a la consulta a retirar las recetas
- No estar de acuerdo en el diagnóstico
- Abandono en viajes y vacaciones
- Carácter dominante y autoritario del médico, riñas y censuras
- Mala relación médico-paciente
- Polimedicación

INVESTIGADOR:

Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

CRD ESTUDIO REINA

1/0001

**Inercia Terapéutica**

En todos aquellos pacientes incluidos en el presente estudio, que tras un evento cardiovascular se traten con Pitavastatina 2 mg/día y se pueda justificar que tras 12 semanas de tratamiento con la misma, no alcanzan objetivos terapéuticos de control del c-LDL, ¿qué actitud tomaría?

- No modificar la dosis
- No modificar la dosis si está en cifras cercanas a los objetivos terapéuticos
- Intensificar los cambios en el estilo de vida y no modificar la medicación
- Duplicar la dosis de Pitavastatina o emplear terapia combinada después de descartar incumplimiento terapéutico
- Dejarlo con la misma dosis para evitar efectos secundarios
- Dejarlo con la misma dosis para evitar interacciones farmacológicas

**Acontecimientos Adversos**

- Acontecimientos Adversos: Sí  No

*\*En caso de ser afirmativo, por favor, rellene y envíe la cartilla amarilla de acontecimientos.*

**INVESTIGADOR:**

Recuerde traspasar los datos de los cuestionarios en papel a la plataforma *on-line*.

## 8. 7. ARTÍCULO

Document downloaded from <http://www.elsevier.es>, day 11/07/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Clin Invest Arterioscl. 2014;26(5):205–217



CÍNICA E INVESTIGACIÓN EN  
**ARTERIOSCLEROSIS**

[www.elsevier.es/arterio](http://www.elsevier.es/arterio)



ORIGINAL

## Efectividad y satisfacción del tratamiento de la dislipidemia con pitavastatin estudio observacional, postautorización, descriptivo y multicéntrico (estudio REINA)



Luis Alberto Rodríguez Arroyo<sup>a,\*</sup>, Ángel Díaz Rodríguez<sup>b</sup>, Xavier Pintó Sala<sup>c</sup>, Antonio Coca Payeras<sup>d</sup> y Joan Rius Tarruella<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Gerencia de Atención Primaria El Bierzo, Ponferrada, León, España

<sup>b</sup> Centro de Salud Bembibre, Bembibre, León, España

<sup>c</sup> Unidad Funcional de Riesgo Vascular, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Bellvitge, Idibell. CIBEROBn-ISCIII, Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Institut Clínic de Medicina i Dermatologia (ICMiD), Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>e</sup> Departamento Médico e Innovación en Salud, ESTEVE, Barcelona, España

Recibido el 21 de octubre de 2013; aceptado el 27 de enero de 2014

Disponible en Internet el 20 de marzo de 2014

### PALABRAS CLAVE

Satisfacción con el tratamiento;  
Adherencia terapéutica;  
Pitavastatina;  
Tratamiento de dislipidemias

### Resumen

**Introducción:** Evaluar la adherencia terapéutica y la satisfacción del paciente con el tratamiento son medidas a considerar para optimizar el control lipídico. El estudio REINA evalúa el grado de satisfacción en pacientes dislipidémicos tratados con pitavastatina.

**Métodos:** Estudio observacional, descriptivo, transversal y multicéntrico de ámbito nacional. Se recogieron los siguientes datos: test Morisky-Green y TSQM-9 de pacientes mayores de 18 años con dislipidemia tratada con pitavastatina en las últimas 12 semanas.

**Resultados:** Se estudiaron 6.489 pacientes (60,0% varones) de atención primaria (52,7%) y especializada (47,3%), con edad media de 60,9 ± 11,2 años, mediante muestreo aleatorizado. El 72,3% de los pacientes consiguieron un adecuado control con 2 mg/día de pitavastatina. La satisfacción global con la medicación fue de 73,20 (IC 95%: 58,17-87,23) puntos. Los pacientes cumplidores (65%) presentaron mejores datos de satisfacción tomando la medicación (77,70 [IC 95%: 65,20-90,20]), están globalmente más satisfechos (75,00 [IC 95%: 61,50-88,50]) y su satisfacción fue mayor con la eficacia de la medicación (72,50 [IC 95%: 57,70-87,30]) que los no cumplidores (72,70 [IC 95%: 59,30-85,74]; 68,5 [IC 95%: 53,20-83,80] y 67,80 [IC 95%: 53,70-81,90], respectivamente), p < 0,0001, sin diferencias entre los 2 sistemas asistenciales.

**Conclusiones:** La valoración de la satisfacción es un indicador indispensable en la evaluación de servicios dispensados en salud. Los usuarios con mayor grado de satisfacción presentan una mejor adherencia terapéutica, siendo esta relación bidireccional. Las personas

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [larodriguez@saludcastillayleon.es](mailto:larodriguez@saludcastillayleon.es) (L.A. Rodríguez Arroyo).

satisfechas y cumplidoras obtienen mejores resultados clínicos. Pitavastatina constituye una eficaz alternativa terapéutica en pacientes con dislipidemia.

© 2013 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Satisfaction with the treatment;  
Therapeutic adherence;  
Pitavastatin;  
Treatment for dyslipidemia

**Effectivity and satisfaction with the treatment for dyslipidemia with pitavastatin. Multicentric, descriptive, post authorised and observational study (REINA study)**

#### Abstract

**Introduction:** Evaluating the therapeutical adherence as well as the patient' satisfaction with the treatment should be considered to optimize lipidic control. The REINA Study evaluates the grade of satisfaction in dyslipidemic patients treated with pitavastatin.

**Methods:** The current study was observational, descriptive, transversal and multi-centric with patients from our country only. The following data were collected in each case: Morisky-Green test and TSQM-9 for patients older than 18 years old, with dyslipidemia treated with pitavastatin in the last 12 weeks.

**Results:** We studied 6,489 patients (60.0% males) from Primary Health (52.7%) and Specialised Health (47.3%), with age (mean) = 60.9 ± 11.2 years by aleatory sampling. 72.3% of patients achieved an adequate control with 2 mg/day of pitavastatin. General satisfaction with the treatment was 73.20 points (95% CI: 58.17-87.23). Patients who followed the treatment (65%) showed better data of satisfaction with the drug (77.70 [95% CI: 65.20-90.20]), of global satisfaction (75.00 [95% CI: 61.50-88.50]) and their satisfaction with the drug efficiency was higher (72.50 [95% CI: 57.70-87.30]) than in the patients who did not finish the treatment (72.70 [95% CI: 59.30-85.74]; 68.5 [95% CI: 53.20-83.80] and 67.80 [95% CI: 53.70-81.90], respectively),  $P < .0001$ , without any difference between the two primary care systems.

**Conclusions:** The validation of the satisfaction is a crucial indicator in the evaluation of the services offered in health. Patients with the highest grade of satisfaction present better therapeutical adherence, and such a relation is bidirectional. The individuals who are satisfied and who followed the treatment obtained better clinical results. Pitavastatin is an effective therapeutic alternative for patients with dyslipidemia.

© 2013 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La dislipidemia es el principal factor de riesgo implicado en la elevada morbimortalidad de origen cardiovascular. Estudios recientes han demostrado un progresivo incremento de las concentraciones medias de lípidos séricos en la población española<sup>1-3</sup>, con una prevalencia ajustada de colesterol plasmático > 250 mg/dl del 17% y > 200 mg/dl del 47%. El colesterol unido a las proteínas de baja densidad (cLDL) es en la actualidad el objetivo más importante del tratamiento de las dislipidemias<sup>4</sup>, dado que su reducción ha evidenciado un incremento de la supervivencia<sup>5</sup>. Las estatinas disminuyen los niveles de cLDL más de un 40%. Entre estas, la pitavastatina es una estatina sintética, moderadamente lipofílica y de alta biodisponibilidad, que se absorbe de forma amplia sin interaccionar con los alimentos. Disminuye el cLDL entre un 33,3 y un 46,5% según se emplee la dosis de 1, 2 o 4 mg; aumenta el colesterol unido a las proteínas de alta densidad (cHDL) hasta en un 14%, disminuye los triglicéridos (TG) un 17% y modifica favorablemente el resto de parámetros lipídicos a largo plazo, presentando escasas interacciones medicamentosas y un óptimo perfil de tolerabilidad y toxicidad<sup>6</sup>.

El control de la dislipidemia en nuestro medio es deficitario en el 55% de los pacientes de atención primaria<sup>7</sup> y

en el 50% de los de atención especializada<sup>8</sup>. Dicho control subóptimo es mayor en prevención primaria que en prevención secundaria (56 y 41%, respectivamente)<sup>9</sup>, a pesar de que el facultativo conoce y acepta las guías de actuación clínica<sup>10</sup>. Esta situación podría en parte ser explicada por la presencia de inercia terapéutica, la falta de adherencia al tratamiento farmacológico (estimada en un 50% de los tratamientos crónicos, siendo más frecuente en prevención primaria y personas ancianas) y el cambio constante en las pautas farmacológicas.

Es conocido que un control adecuado de la dislipidemia (conseguido a través del cumplimiento terapéutico y la asunción de cambios saludables en el estilo de vida) redundaría en un aumento de la supervivencia y la calidad de vida del paciente. Un importante factor para alcanzar dicho control es la adherencia terapéutica. Si esta es óptima, se asocia a una menor mortalidad y menor número de hospitalizaciones (independientemente de que el tratamiento sea realizado con un fármaco o con placebo)<sup>11</sup>. Otro aspecto a tener en cuenta es la satisfacción con el tratamiento, al resultar un dato clínico-terapéutico que mantiene una buena correlación<sup>12</sup> con la elección de una determinada terapéutica, su cumplimiento<sup>13</sup> y su efectividad, así como con la calidad de vida relacionada con la salud<sup>13-15</sup>. La satisfacción está condicionada por su relación con las características



demográficas del paciente (edad, nivel de educación y salario influyen notablemente)<sup>16</sup> y sus preferencias personales<sup>17</sup>, con la historia de la enfermedad o la relación médico-paciente, y con el incumplimiento de expectativas<sup>18</sup>. Sin embargo, el factor más determinante es el propio tratamiento y los factores relacionados con él, entre ellos la información, el acceso a la terapia, el coste y el impacto en los síntomas. Es recomendable medir la satisfacción del paciente con el tratamiento cuando en términos de eficacia existen ventajas y desventajas con respecto a otros tratamientos, tienen un modo diferente de administración o un diferente perfil de tolerabilidad, especialmente las terapias crónicas<sup>19,20</sup>.

La concienciación del paciente resulta, por tanto, imprescindible en el tratamiento de los trastornos crónicos y asintomáticos como la dislipidemia, y puede ser estimada a través de la evaluación de indicadores como la propia adherencia (test de Morisky-Green), el grado de satisfacción (*Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication* [TSQM]) o la interrelación entre ambas variables.

El objetivo principal del estudio REINA consistió en evaluar el grado de satisfacción con el tratamiento en pacientes dislipidémicos tratados con pitavastatina.

Los objetivos secundarios fueron evaluar y correlacionar la adherencia al tratamiento y la satisfacción con el mismo, además de estudiar la relación existente entre el grado de satisfacción/adherencia terapéutica y las variables relativas a la enfermedad, a otros factores de riesgo o a la presencia de enfermedad cardiovascular u otras comorbilidades.

### Material, pacientes y métodos

REINA es un estudio observacional, descriptivo, transversal y multicéntrico de ámbito nacional realizado entre abril y octubre de 2012 por 1.000 especialistas de atención primaria y 500 de atención especializada (Servicios de Medicina Interna, Cardiología, Nefrología y Endocrinología, y Unidades de Hipertensión Arterial [HTA] y de Lipidología), en el que se recogieron datos de pacientes de ambos sexos, de edad igual o superior a 18 años, con diagnóstico clínico establecido de dislipidemia en tratamiento con pitavastatina durante al menos 12 semanas antes del inicio del estudio y que otorgaron su consentimiento de participación por escrito. La selección se efectuó mediante un muestreo consecutivo y secuencial, según acudían a la visita del médico. No se incluyeron mujeres embarazadas o pacientes con dificultades para leer y/o interpretar los cuestionarios utilizados.

Se realizó una única visita en la que se recogieron datos: sociodemográficos y antropométricos; relativos a la enfermedad (antecedentes familiares de primer grado, tipo de dislipidemia y año de diagnóstico); relativos a otros factores de riesgo, enfermedad cardiovascular asociada y/o comorbilidades; de exploración física; de parámetros analíticos disponibles de los 6 meses anteriores a la consulta; del tratamiento empleado para la dislipidemia u otros fármacos; de los cuestionarios de cumplimiento (explorando causas de incumplimiento) y satisfacción con pitavastatina, y de inercia terapéutica. Se consideró control de perfil lipídico: valor de colesterol total (CT) < 200 mg/dl; cLDL < 130 mg/dl; cHDL > 40 mg/dl en hombres y > 50 mg/dl en mujeres; TG < 150 mg/dl.

El test de Morisky-Green (anexo 1)<sup>21</sup>, validado en nuestro medio, consiste en una serie de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica (sí/no) que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento y proporciona información sobre las causas de incumplimiento<sup>22,23</sup>. El TSQM<sup>24-26</sup> en su versión original consta de 4 dominios (seguridad, eficacia, comodidad y satisfacción) independientes entre sí, con un total de 55 ítems de respuesta alternativa y con distinto valor en función de la respuesta, desde un valor muy insatisfecho a un valor muy satisfecho. En el TSQM-9 (anexo 2), empleado en el estudio REINA, se eliminaron las cuestiones referentes a efectos adversos (por su potencial capacidad de alterar los episodios que querían observarse: adherencia y satisfacción) y se consideraron solo 3 dominios con 3 ítems cada uno de ellos: el dominio «Eficacia de la medicación» (ítems 1, 2 y 3), el dominio «Comodidad en tomar la medicación» (ítems 4, 5 y 6) y el dominio «Satisfacción global con la medicación» (ítems 7, 8 y 9). El TSQM-9 ha sido validado recientemente para evaluar la satisfacción del paciente con cualquier tipo de medicación en estudios observacionales de diseño naturalístico en el área cardiovascular<sup>27</sup>, no siendo específico de ninguna patología y/o factor de riesgo, y ha sido utilizado en el idioma castellano<sup>28</sup>.

### Consideraciones estadísticas

La base de datos clínica, una vez depurada, fue transferida a ficheros *datasets* de SAS® system versión 9.3 para su análisis estadístico.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. Las variables continuas se resumieron mediante las medidas de tendencia central y dispersión: media, desviación estándar (DE), mediana, los percentiles del 25% (P25) y el 75% (Q1 y Q3) y los valores extremos (mínimo y máximo). Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y porcentajes.

El objetivo principal se evaluó mediante el TSQM-9, describiendo la puntuación obtenida por cada uno de los ítems de 1 (poco satisfecho) a 7 (muy satisfecho) puntos (a excepción de los ítems 7 y 8, que se valoraron de 1 a 5) y la de cada dominio, que osciló de 0 a 100 puntos (a mayor satisfacción, mayor valor), obtenida de la suma de las puntuaciones transformadas de cada uno de los correspondientes ítems.

El grado de cumplimiento terapéutico se exploró mediante el test de Morisky-Green, considerándose cumplidor si respondía a las 4 preguntas siguiendo la secuencia no/sí/no/no.

Se calcularon las medias y sus correspondientes intervalos de confianza al 95% (IC 95%).

Se utilizó el test t de Student para la comparación de medias, la prueba chi cuadrado para la comparación de proporciones y la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para la de variables de 2 muestras independientes que se miden en un nivel ordinal. Para la comparación de variables con la dosis de pitavastatina empleada se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. Se consideró un nivel de significación estadística asumiendo un error alfa inferior a 0,05.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona y todos los

Document downloaded from <http://www.elsevier.es>, day 11/07/2017. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

208

L.A. Rodríguez Arroyo et al

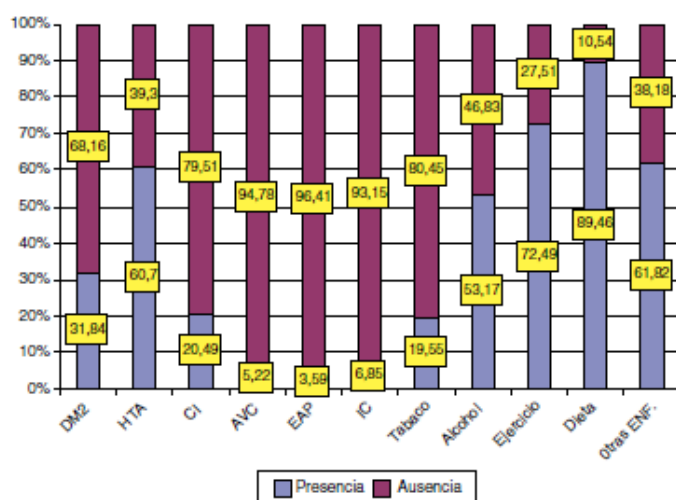


Figura 1 Presencia de factores de riesgo, enfermedad cardiovascular y comorbilidades.

participantes dieron su consentimiento por escrito. Fueron respetados los principios de la Declaración de Helsinki.

## Resultados

Participaron en el estudio 1.500 médicos, que reclutaron a un total de 7.696 pacientes. De estos fueron excluidos 1.207 (15,7%). Los motivos de exclusión fueron: no estar en tratamiento con pitavastatina al menos 12 semanas antes de la única visita del estudio (86,62%); ausencia de dislipidemia (9,55%); no haber firmado el consentimiento informado (1,91%); gestación (0,64%); pacientes incapaces de interpretar los cuestionarios utilizados en el estudio (0,64%), o cumplimentación insuficiente del cuestionario de satisfacción TSQM-9 (0,64%).

La muestra válida final fue de 6.489 pacientes (84,3%). El 52,7% procedían del ámbito de atención primaria y el 47,3% del de atención especializada.

En la tabla 1 se recogen los datos demográficos, de exploración física, analíticos y los antecedentes familiares de primer grado. Los factores de riesgo, hábitos tóxicos, enfermedades cardiovasculares y comorbilidades asociados a dislipidemia con mayor frecuencia pueden observarse en la figura 1. En cuanto a los hábitos saludables, el 72,49% declararon realizar ejercicio físico con regularidad (el 43% < 30 min/día y el 29,49%  $\geq$  30 min/día), y el 89,5% de los pacientes estudiados manifestaban seguir los consejos dietéticos (aunque únicamente en el 38,5% de ellos la dieta se consideró adecuada).

El patrón lipídico más frecuente fue la hipercolesterolemia aislada (62,5%), seguido de hipertipidemia mixta (30,3%) e hipertrigliceridemia aislada (1,7%). El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de perfil lipídico alterado fue de  $8,1 \pm 6,3$  años. El 80,2% de los pacientes precisó, para un control óptimo de su perfil lipídico, una

dosis de pitavastatina de 1 (7,9%) o 2 (72,3%) mg/día. El 19,6% restante fue tratado con 4 mg/día. La dosis diaria media empleada de pitavastatina fue de  $2,3 \pm 0,9$  mg/día. El tiempo medio transcurrido en tratamiento con la estatina a estudio en el momento de la única entrevista realizada fue de  $17,8 \pm 7,3$  semanas. El 73,7% de los pacientes habían requerido, antes del estudio, tratamiento con otra estatina, destacando el empleo de simvastatina (48,9% de ellos) y atorvastatina (34,4%). En menor número de casos se utilizaron otras moléculas: pravastatina (9,2%), fluvastatina (3,8%), rosuvastatina (2,5%) o lovastatina (1,2%). El 37,7% de los pacientes se encontraban en tratamiento con otros fármacos. La presencia de acontecimientos adversos fue poco significativa (0,6%).

Tal y como se objetiva en la tabla 1, el uso de pitavastatina modificó favorablemente el perfil lipídico de los pacientes. Así, después de la intervención terapéutica el porcentaje de pacientes que alcanzó cifras objetivo de CT aumentó un 51,1% con respecto al inicio del estudio, pasando del 11,4% inicial al 62,5% posterior; 54,2% en el caso de las cifras de cLDL (18,1 y 72,3%, antes y después de pitavastatina); 25,5% (45,0-70,5%) y 20,1% (41,9-62,0%) en las de cHDL y TG. Estos efectos fueron dependientes de la dosis. En la tabla 2 se refleja el comportamiento de los parámetros analíticos analizados según la dosis de pitavastatina empleada.

## Grado de satisfacción del paciente dislipídico con el tratamiento con pitavastatina

El dominio mejor valorado en el cuestionario TSQM-9 fue la «Comodidad en tomar la medicación», con una media de 76,0 (IC 95%: 63,10-88,90), seguido de los dominios «Satisfacción global con la medicación», 72,70 (IC 95%: 58,20-87,20), y «Eficacia de la medicación», 70,90 (IC 95%:

Tabla 1 Características demográficas

		Total pacientes (n = 6489)
<i>Variable</i>		
Edad (años)		60,9 ± 11,2
<i>Sexo, n (%)</i>		
Hombre		3.893 (60,0%)
Mujer		2.594 (40,0%)
<i>Datos de exploración física</i>		
IMC (kg/m <sup>2</sup> )		28,0 ± 4,0
Perímetro abdominal (cm)		97,0 ± 13,4
PAS (mmHg)		132,9 ± 12,7
PAD (mmHg)		79,1 ± 9,2
<i>Antecedentes familiares de primer grado, n (%)</i>		
Cardiopatía prematura isquémica		938 (15,3%)
Muerte súbita prematura		183 (3,0%)
Dislipidemia		3.435 (55,7%)
Diabetes mellitus		2.127 (34,6%)
Hipertensión arterial		3.545 (57,7%)
		<i>Antes pitavastatina</i>
		<i>Después pitavastatina</i>
<i>Parámetros analíticos, media ± DE</i>		
CT (mg/dl)	251,7 ± 44,3	190,5 ± 33,1
LDL-c (mg/dl)	161,8 ± 38,9	111,8 ± 30,5
HDL-c (mg/dl)	49,4 ± 17,8	53,4 ± 15,9
TG (mg/dl)	175,1 ± 82,3	140,6 ± 58,8
Glucosa (mg/dl)	111,0 ± 36,2	105,6 ± 27,4
HB1Ac (%)	6,44 ± 1,35	6,27 ± 1,10
Creatinina (mg/dl)	1,07 ± 0,71	1,07 ± 0,75
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	75,1 ± 26,9	76,0 ± 28,4
AST (UI/l)	26,8 ± 11,3	26,6 ± 10,8
ALT (UI/L)	28,5 ± 14,0	28,2 ± 13,3
CPK (UI/l)	83,3 ± 44,3	87,2 ± 44,5
Fosfatasa alcalina (UI/l)	86,0 ± 40,2	85,4 ± 39,6
GGT (UI/l)	36,07 ± 19,90	36,03 ± 19,82
PCR (UI/l)	2,05 ± 2,63	1,84 ± 2,32
Hemoglobina (g/dl)	14,0 ± 2,1	14,0 ± 2,1
Leucocitos (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,7 ± 5,3	27,5 ± 111,4
Plaquetas (10 <sup>6</sup> /mm <sup>3</sup> )	228,2 ± 64,0	227,0 ± 61,6
Fibrinógeno (mg/dl)	308,1 ± 105,6	302,5 ± 104,6
Homocisteína (μmol/l)	9,8 ± 4,5	9,7 ± 4,3
<i>Parámetros analíticos, n (%)</i>		
Microalbuminuria	775 (17,0%)	668 (15,4%)
Proteinuria	350 (8,0%)	293 (7,0%)

56,20-85,60). La satisfacción alcanzó una puntuación media global de 73,20 (IC 95%: 58,17-87,23) puntos sobre un máximo de 100. En la tabla 3 se detallan las puntuaciones obtenidas en las preguntas de los 3 dominios del cuestionario de satisfacción TSQM-9.

Los pacientes con cifras elevadas de CT o cLDL en líneas generales se mostraron más satisfechos (73,77 [IC 95%: 59,84-87,70]) que los que presentaban dislipidemia mixta (73,00 [IC 95%: 59,02-86,80]) o hipertrigliceridemia aislada (70,17 [IC 95%: 54,91-85,43]), siendo estadísticamente significativos los datos en el dominio de «eficacia» ( $p < 0,0002$ ) y «Satisfacción global» de/ con la medicación ( $p < 0,0380$ ).

El grado de satisfacción con el tratamiento según atención primaria o especializada fue superior en atención primaria al registrado en especializada (aunque la mayor diferencia entre ambos niveles asistenciales se situó en 1,1 puntos) (tabla 4).

#### Adherencia al tratamiento

Los valores de adherencia al tratamiento, obtenidos mediante el cuestionario de medida del cumplimiento de Morisky-Green, se exponen en la tabla 4. Los datos son equivalentes entre atención primaria y especializada. El 65% de

Tabla 2. Parámetros analíticos según dosis de pitavastatina

	Aritias pitavastatina (media ± DE)				Dosis pitavastatina (media ± DE)			
	1 mg	2 mg	4 mg	p	1 mg	2 mg	4 mg	p
CT (mg/dl)	244,3 ± 41,0	254,5 ± 42,3	245,1 ± 50,9	< 0,0001	195,2 ± 34,7	192,0 ± 32,2	183,3 ± 34,6	< 0,0001
cLDL (mg/dl)	156,8 ± 36,2	164,2 ± 37,7	155,2 ± 42,8	< 0,0001	114,6 ± 31,4	113,9 ± 30,0	103,4 ± 30,6	< 0,0001
LDL (mg/dl)	51,1 ± 16,2	49,9 ± 18,4	47,2 ± 16,4	< 0,0001	53,7 ± 15,8	53,9 ± 15,9	51,6 ± 15,9	< 0,0001
TG (mg/dl)	163,3 ± 78,9	174,5 ± 80,9	182,2 ± 89,0	0,0003	138,8 ± 56,9	140,0 ± 59,0	144,0 ± 59,4	0,0972
Glucosa (mg/dl)	108,7 ± 33,2	109,9 ± 35,3	116,2 ± 40,3	< 0,0001	104,2 ± 26,9	104,9 ± 26,6	109,0 ± 30,2	0,0007
Hb1Ac (%)	6,52 ± 1,23	6,41 ± 1,35	6,33 ± 1,40	0,0273	6,39 ± 1,01	6,29 ± 1,10	6,31 ± 1,13	0,0764
Creatinina (mg/dl)	1,12 ± 0,86	1,05 ± 0,69	1,11 ± 0,72	< 0,0001	1,17 ± 0,99	1,04 ± 0,71	1,11 ± 0,82	0,0003
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	73,3 ± 29,3	75,7 ± 26,1	73,5 ± 28,7	0,0147	72,2 ± 27,8	76,9 ± 28,6	74,6 ± 28,0	0,0071
AST (UI/l)	26,0 ± 11,1	26,2 ± 10,9	29,1 ± 12,7	< 0,0001	26,4 ± 11,2	26,0 ± 10,4	28,8 ± 11,8	< 0,0001
ALT (UI/l)	27,2 ± 13,8	28,0 ± 13,9	30,8 ± 14,1	< 0,0001	28,0 ± 13,8	27,7 ± 13,1	30,0 ± 13,3	< 0,0001
CPK (UI/l)	84,4 ± 46,1	82,7 ± 44,5	85,5 ± 42,5	0,6505	87,1 ± 43,0	86,8 ± 44,7	89,3 ± 44,1	0,5898
Fosfatasa alcalina (UI/l)	86,1 ± 40,7	85,6 ± 39,5	88,3 ± 42,7	0,6775	87,2 ± 41,6	85,5 ± 38,9	85,5 ± 41,5	0,7860
GGT (UI/l)	33,91 ± 19,99	35,54 ± 19,69	39,06 ± 20,38	< 0,0001	33,67 ± 18,80	35,66 ± 19,62	36,29 ± 20,75	< 0,0004
PCR (UI/l)	1,80 ± 2,23	1,94 ± 2,91	2,61 ± 3,12	0,0075	1,89 ± 2,24	1,76 ± 2,24	2,14 ± 2,60	0,1203
Hemoglobina (g/dl)	14,0 ± 1,5	14,1 ± 2,1	13,9 ± 2,1	0,2603	13,9 ± 1,8	14,0 ± 2,2	13,9 ± 2,0	0,8233
Leucocitos (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	7,6 ± 5,8	7,7 ± 5,4	7,7 ± 4,5	0,0025	20,1 ± 92,6	25,5 ± 102,7	37,7 ± 144,3	0,0062
Plaquetas (10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	230,5 ± 67,4	228,8 ± 63,2	226,5 ± 65,4	0,4002	225,0 ± 62,0	228,6 ± 61,6	223,1 ± 61,5	0,0508
Fibrinogeno (mg/dl)	337,0 ± 107,6	303,9 ± 101,3	315,1 ± 116,8	0,0500	330,3 ± 100,9	299,2 ± 103,9	303,3 ± 107,4	0,1083
Homocisteína (μmol/l)	11,6 ± 5,0	9,7 ± 4,4	9,4 ± 4,3	0,1196	10,9 ± 4,5	9,6 ± 4,3	9,3 ± 4,0	0,1808
Microalbuminuria, n (%)	52 (15,5)	519 (15,6)	197 (23,1)		45 (14,6)	464 (14,6)	155 (18,9)	
Proteinuria, n (%)	27 (8,2)	244 (7,6)	75 (9,3)		25 (8,2)	207 (6,7)	58 (7,5)	

## Efectividad y satisfacción del tratamiento de la dislipidemia con pitavastatina. Estudio REINA

211

Tabla 3 Análisis del objetivo principal: cuestionario de medida de la satisfacción TSQM-9

	Media $\pm$ DE	Mediana (Q1/Q3)	Mín/Max
<b>Eficacia de la medicación</b>	70,9 $\pm$ 14,7	72,2 (66,7/83,3)	0/100
Indique el grado de satisfacción o insatisfacción en la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su hipercolesterolemia	5,3 $\pm$ 1,1	5,0 (5,0/6,0)	1/7
Indique el grado de satisfacción o insatisfacción en la manera en que el medicamento alivia sus síntomas	5,2 $\pm$ 1,0	5,0 (5,0/6,0)	1/7
Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a haber efecto	5,2 $\pm$ 1,0	5,0 (5,0/6,0)	1/7
<b>Comodidad en tomar la medicación</b>	76,0 $\pm$ 12,9	77,8 (66,7/83,3)	11/100
¿Hasta qué punto es fácil o difícil tomar el medicamento en su forma actual?	5,6 $\pm$ 0,9	6,0 (5,0/6,0)	1/7
¿Hasta qué punto es fácil o difícil planificar cada vez que debe tomar su medicamento?	5,5 $\pm$ 0,9	6,0 (5,0/6,0)	1/7
¿Hasta qué punto es práctico o no es práctico tomar el medicamento tal como se indica?	5,5 $\pm$ 0,8	5,0 (5,0/6,0)	1/7
<b>Satisfacción global con la medicación</b>	72,7 $\pm$ 14,5	76,4 (69,4/76,4)	0/100
En términos generales ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para usted?	4,0 $\pm$ 0,6	4,0 (4,0/4,0)	1/5
¿Hasta qué punto está convencido/a de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?	4,0 $\pm$ 0,7	4,0 (4,0/4,0)	1/5
Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?	5,5 $\pm$ 0,9	6,0 (5,0/6,0)	1/7

los pacientes fueron considerados cumplidores y el 35% restante no cumplidores ( $p < 0,1336$ ).

Las causas más frecuentes de incumplimiento fueron los olvidos simples en la toma de medicación (63,8%), seguido a distancia por otros motivos: falta de percepción de enfermedad (16,8%), miedo a los efectos secundarios (14,0%), decisión propia del paciente (11,8%), abandono en viajes y vacaciones (11,3%), alto precio del medicamento (5,4%), aparición de efectos secundarios (4,5%), tener el perfil lipídico bien controlado con el primer envase de tratamiento (4,5%), creencia de que no es necesario tomar nada (4,4%), escaso soporte social, sanitario o familiar —ancianos y dependientes— (3,6%), no poder asistir a la consulta a retirar las recetas (3,6%), polimedición (2,9%), desconocimiento de por qué debe de tomar la medicación (2,4%), sustitución de la medicación por otras alternativas (1,4%), no estar de acuerdo con el diagnóstico (0,31%) y carácter dominante y autoritario del médico, riñas o censuras (0,2%).

Otros factores estudiados en relación con el grado de satisfacción y cumplimiento terapéutico fueron: presencia de antecedentes familiares de primer grado, factores de riesgo y enfermedad cardiovascular asociada, práctica de ejercicio físico y seguimiento de consejo dietético, destacando que el grado de satisfacción fue menor en presencia de antecedentes familiares y/o personales (factores de riesgo, enfermedad cardiovascular o hábitos tóxicos) y mayor en el caso de que el paciente contemplara las medidas higiénico-dietéticas habituales (práctica de ejercicio físico y dieta),  $p < 0,05$ . El porcentaje de pacientes cumplidores descendió al asociarse con antecedentes familiares y/o personales, se mantuvo estable a pesar de la existencia de hábitos tóxicos o práctica de ejercicio insuficiente y aumentó en los pacientes que conseguían un control dietético adecuado,  $p < 0,05$ .

El coeficiente de correlación entre el grado de satisfacción y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la dislipidemia mantuvo una relación inversa: cuanto más tiempo transcurría desde el diagnóstico, menor era la satisfacción con el tratamiento (significativo únicamente en el caso de «Comodidad en tomar la medicación»). No obstante, el grado de asociación entre ambas variables fue débil.

En el grupo de pacientes cumplidores el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (7,90 [IC 95%: 1,60-14,20] años) fue ligeramente inferior al observado en el grupo de los considerados como no cumplidores o con bajo grado de adherencia al tratamiento (8,40 [IC 95%: 2,10-14,70] años).

#### Correlación de la adherencia con la satisfacción al tratamiento

Los pacientes cumplidores presentaron mejores datos de satisfacción que los no cumplidores (Tabla 5). La valoración de los 3 ítems siguió la misma distribución que la obtenida al analizar los resultados del cuestionario TSQM-9 por separado. Así, los pacientes cumplidores se mostraron más cómodos tomando la medicación (77,70 [IC 95%: 65,20-90,20]), globalmente más satisfechos (75,00 [IC 95%: 61,50-88,50]) y su satisfacción fue mayor con la eficacia de la misma (72,50 [IC 95%: 57,70-87,30]) que los no cumplidores (72,70 [IC 95%: 59,30-85,74]; 68,5 [IC 95%: 53,20-83,80] y 67,80 [IC 95%: 53,70-81,90], respectivamente),  $p < 0,0001$ .

Finalmente, cabe destacar que la actitud más frecuente tras padecer un episodio cardiovascular y/o no alcanzar los objetivos terapéuticos de cLDL después de 12 semanas de tratamiento con 2 mg/día de pitavastatina fue duplicar la dosis de pitavastatina o emplear terapia combinada una vez descartado incumplimiento terapéutico (79,4% de los casos),



**Tabla 5** Comparación de la satisfacción al tratamiento (cuestionario TSQM-9) según la adherencia (cuestionario Morisky-Green). Comparación mediante U de Mann-Whitney

		Cumplidor (n=4.218)	No cumplidor (n=2.271)	Total pacientes (n=6.489)	p
Eficacia de la medicación	Media ± DE	72,5 ± 14,8	67,8 ± 14,1	70,9 ± 14,7	< 0,0001
Comodidad en tomar la medicación	Media ± DE	77,7 ± 12,5	72,7 ± 13,04	76,0 ± 12,9	< 0,0001
Satisfacción global con la medicación	Media ± DE	75,0 ± 13,5	68,5 ± 15,3	72,7 ± 14,5	< 0,0001

seguida de la intensificación de los cambios en el estilo de vida sin modificar la medicación (18,4%).

## Discusión

La satisfacción con el tratamiento se define como una evaluación por parte del paciente acerca del proceso de administración del tratamiento y sus resultados relacionados. Diferentes circunstancias acontecidas en los últimos años (predominio de los aspectos preventivos, empoderamiento del paciente, implementación de la gestión clínica y atención a la cronicidad) han modificado el patrón paternalista tradicional de asistencia sanitaria, tendiendo hacia un modelo de decisiones compartidas, en el que la opinión del paciente cobra protagonismo. La evaluación de la satisfacción está por tanto justificada por su significativa relación con conductas de salud preventivas y específicas, con el grado de cumplimiento-adherencia de las prescripciones, con la calidad de los servicios dispensados en salud<sup>29</sup> y el seguimiento de sus resultados<sup>30</sup>, con la predicción de los logros terapéuticos y la respuesta del paciente ante futuros episodios similares<sup>31</sup>. La asociación que se establece entre la satisfacción del usuario, su adherencia terapéutica y el tratamiento instaurado permitirá, en función de los resultados, desarrollar nuevas intervenciones con la intención de la mejora continua de la calidad asistencial y la optimización en el logro de objetivos.

Con la hipótesis de que los usuarios con mayor grado de satisfacción presentan un mejor cumplimiento y adherencia terapéutica (obteniendo mejores resultados en sus controles de salud) que aquellos con menor grado de satisfacción, han sido varios los estudios que han intentado explorar esta dimensión. Así, se han validado cuestionarios en distintas patologías (diabetes mellitus [DM], enfermedades renales, artritis, enfermedad de Crohn, herpes genital, cáncer, reflujo gastroesofágico, virus de inmunodeficiencia humana [VIH], asma, anemia) con la intención de conocer el grado de satisfacción del paciente y su relación con otras variables como el cumplimiento-adherencia terapéutica y la evolución de resultados a través de datos clínicos.

En nuestra serie, mediante el cuestionario TSQM-9 se exploraron 3 dominios: eficacia, comodidad y satisfacción con la medicación. El tratamiento de la dislipidemia con pitavastatina obtuvo una satisfacción media global de 73,2 ± 14,03 puntos sobre una puntuación máxima de 100 puntos. Las preguntas valoradas sobre 7 puntos obtuvieron una media de 5,4 ± 0,94 puntos, que representa un intervalo de satisfacción del 63,71-90,57%, mientras que la

media de las puntuadas sobre 5 puntos fue de 4 ± 0,65 (67-93%). Los ítems parciales mejor puntuados pertenecían a los dominios «comodidad» y «satisfacción», siendo: posología (facilidad en la toma del medicamento), confianza en el medicamento y grado de convencimiento en sus ventajas. Es probable que para evaluar el dominio «eficacia» —para el que se objetivó una puntuación inferior— se precise de un conocimiento por parte del paciente, de los controles periódicos de resultados y de la evolución de sus parámetros clínicos, por lo que resulta necesario implicar al usuario no solo en el cotejo de datos más o menos subjetivos, sino además en el seguimiento objetivo de sus resultados clínicos. Más aún si se tiene en cuenta que la mejora en cualquiera de los dominios explorados produce un efecto retroalimentador en los 2 restantes. Las variables que se relacionaron con un mayor grado de satisfacción fueron: dislipidemia como antecedente familiar de primer grado, en los dominios «comodidad» y «satisfacción» (probablemente el compartir opiniones con personas del entorno más cercano y con inquietudes similares en cuanto al tratamiento y evolución de su mismo proceso pueda redundar en aspectos positivos para la variable estudiada); la práctica de ejercicio físico y el mantenimiento de un control dietético adecuado (medidas higiénico-dietéticas ampliamente estudiadas y difundidas entre la población como primera opción terapéutica ante la detección de factores de riesgo cardiovascular modificables) y las cifras elevadas de CT o cLDL (datos objetivos de profunda concienciación social para el seguimiento del perfil lipídico). Por el contrario, se asoció con un menor grado de satisfacción la presencia como antecedente familiar de primer grado de cardiopatía isquémica prematura (CI) o DM (en lo que hace referencia al dominio «eficacia», pudiendo los encuestados dudar de esta si a pesar de los esfuerzos terapéuticos tienen lugar episodios cardiovasculares o se trata de procesos crónicos de difícil control); la existencia de otros factores de riesgo asociados (elevándose en dicho caso el riesgo cardiovascular, aspecto que no desconoce el paciente); el consumo de tabaco y/o alcohol (hábitos tóxicos con connotaciones sociales negativas en la actualidad y cuyos efectos nocivos han sido ampliamente estudiados), y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico. La satisfacción fue ligeramente superior en los pacientes que pertenecían al ámbito de la atención primaria, hecho que podría encontrar explicación en las connotaciones específicas de dicho nivel asistencial: puerta de entrada al sistema sanitario y posibilidad de seguimiento en consulta externa más estrecho y frecuente que en el caso de la atención especializada.

En la última década han sido varios los estudios que han explorado la satisfacción del paciente con el tratamiento,

siendo variable la satisfacción percibida, en función de la terapia estudiada. Las puntuaciones más bajas se obtenían en entidades nosológicas de difícil control y que distaban, hace años, de convertirse en patologías crónicas (VIH). Así, Woodcock<sup>12</sup> comunicaba en 2001 un porcentaje de satisfacción del 25-30% con el tratamiento antirretroviral. Sin embargo en 2004 Atkinson, tras validar el TSQM, publicó cifras de satisfacción que variaban entre el 50 y el 75%. Mantuvo que los efectos secundarios, la eficacia y el grado de indicación terapéutica eran los responsables del 75,6% de la varianza entre las distintas escalas de satisfacción, e identificó la vía de administración, la gravedad de la enfermedad o la duración del tratamiento como los principales factores estadísticamente significativos del test TSQM. Estos hallazgos permitieron plantear avances en determinadas terapias, obteniéndose datos de satisfacción más alentadores, como los obtenidos en 2013 por los resultados en España del estudio europeo PANORAMA que valora la calidad de vida y satisfacción con el tratamiento de sujetos con DM tipo 2 ( $29,3 \pm 6,1$  puntos sobre un máximo de 36, satisfacción media global [ $81,39 \pm 16,95$ ], similar a la obtenida en nuestra serie)<sup>13</sup>.

En lo que a la adherencia terapéutica respecta, a pesar de que según los estudios existen porcentajes dispares de cumplimiento en patología crónica (la prevalencia de incumplimiento oscila entre el 16,7%, en los estudios más favorables, y el 66,2%), la Organización Mundial de la Salud ha fijado el grado de adherencia en aproximadamente el 50% independientemente de la patología crónica a estudio. En el caso concreto de la dislipidemia se han comunicado tasas de incumplimiento que oscilan entre el 16,8%<sup>14</sup>, el 28,7%<sup>15</sup> y el 46,7%<sup>16</sup>. En nuestro caso, el 35% de los encuestados no cumplían con la secuencia de respuestas considerada adecuada para ser considerado «cumplidor» en el test de Morisky-Green. Por el contrario, se obtuvo que el 65% de los pacientes en tratamiento con pitavastatina podían considerarse como «cumplidores». Al igual que en otros estudios<sup>14</sup>, la causas más frecuentes de incumplimiento fueron el «olvido simple en la toma de medicación» y la «falta de percepción o desconocimiento de enfermedad», representando entre ambas el 80,6% de los casos. No se observaron diferencias relevantes en la adherencia terapéutica de los encuestados según el nivel asistencial al que pertenecían (65,9% de cumplidores de atención especializada y 64,2% en primaria). No obstante, se siguió manteniendo un aspecto ya destacado por otros estudios<sup>14</sup>: los pacientes cumplidores presentaron mejores datos de satisfacción que los no cumplidores, mostrándose más cómodos con la medicación, más satisfechos y con una mayor percepción de la eficacia de la misma (así, el estudio ARPAS en relación con el tratamiento antirretroviral cuantificó la satisfacción de los pacientes cumplidores en  $50,4 \pm 7,8$  frente a  $46,5 \pm 9,7$  de los no cumplidores)<sup>17</sup>. Al igual que la satisfacción, la adherencia terapéutica se vio comprometida en el caso de la existencia de antecedentes familiares de primer grado (destacando dislipidemia, HTA, DM y CI). Igualmente, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y el padecimiento de otros procesos (HTA, DM, accidente vascular cerebral, fibrilación auricular, edema agudo de pulmón o insuficiencia cardíaca) se relacionaron con un inferior nivel de adherencia terapéutica. El consumo de tabaco y/o alcohol o la realización de actividad física no modificaron prácticamente los resultados

de cumplimiento, pero sí se detectó que los que tenían un control dietético adecuado eran más cumplidores.

Pitavastatina constituyó una excelente y satisfactoria alternativa terapéutica para con los pacientes con dislipidemia, tanto en prevención primaria como secundaria, con independencia del ámbito donde se instaure el tratamiento (atención primaria o especializada). Además, del análisis podemos atribuir a pitavastatina un mejor control del perfil lipídico global, especialmente mejor en los pacientes que se correspondían con un mayor grado de satisfacción global y dentro de los que se consideraban como cumplidores. Sin duda el grado de cumplimiento obtenía una mejor satisfacción global al tratamiento, lo que se traduce en un efecto terapéutico más favorable sobre la dislipidemia y el riesgo cardiovascular de los pacientes tratados con pitavastatina, junto con una menor presencia de efectos adversos. En conclusión, puede decirse que el tratamiento de la dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular con pitavastatina presenta una clara relación entre el grado de satisfacción y la adherencia terapéutica, siendo esta bidireccional (los más satisfechos son más cumplidores y los más cumplidores se muestran más satisfechos), teniendo los pacientes más satisfechos y cumplidores un menor porcentaje de antecedentes familiares y personales, un menor intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico, un bajo consumo o ausencia de hábitos tóxicos y un mejor control de la dislipidemia. Por el contrario, presentan un nivel adecuado de práctica de ejercicio físico y control dietético, asociado a un mejor control de datos clínicos, similar a resultados encontrados por otros estudios<sup>13,18-20</sup>. A pesar de que en la literatura médica consultada han sido varios los cuestionarios validados y las patologías o procesos en los que se ha explorado la satisfacción del usuario, aún son escasas las incursiones realizadas en este sentido en pacientes con dislipidemia, por lo que sería conveniente realizar estudios en este sentido que refrendaran los datos observados en nuestra serie. Resulta por tanto de trascendencia evaluar la satisfacción del usuario en el paciente dislipidémico, no solo por su relevancia como predictor de resultados para el propio paciente, sino además por su trascendencia para el profesional sanitario o la propia industria farmacéutica.

## Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Sí - Hemos seguido los protocolos mencionados.

Confidencialidad de los datos. Sí - Hemos seguido los protocolos de nuestro centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. N/A - En este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Este trabajo ha sido financiado por Laboratorios ESTEVE.



**Autoría**

Luis Alberto Rodríguez Arroyo ha participado en el análisis e interpretación de datos, en la redacción del borrador del artículo y en la aprobación final de la versión a publicar. Ángel Díaz Rodríguez, Xavier Pintó Sala, Antonio Coca Payeras y Joan Rius Tarruella han participado en las aportaciones a la idea, diseño del estudio y recogida de datos, en la revisión crítica del contenido del artículo y en la aprobación final de la versión a publicar.

**Responsabilidades éticas**

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Conflicto de intereses**

El Dr. Luis Alberto Rodríguez Arroyo no ha recibido financiación por el análisis de los datos y la redacción del artículo. Los Drs. Ángel Díaz Rodríguez, Xavier Pintó Sala y Antonio Coca Payeras han recibido honorarios de Laboratorios ESTEVE por conferencias. El Dr. Joan Rius Tarruella es empleado de Laboratorios ESTEVE.

**Agradecimientos**

Queremos agradecer su participación a los 1.500 médicos investigadores del estudio.

Agradecemos la coordinación técnica del estudio a Bio-clever 2005, S.L., y a Neus Cerdà la realización del análisis estadístico.

**Anexo 1. Cuestionario Mortsky-Green**

Conteste afirmativa o negativamente a las siguientes preguntas:

- ¿Se olvida alguna vez de tomar el medicamento?  
Sí  
No
- ¿Toma la medicación a la hora indicada?  
Sí  
No
- Cuando se encuentra bien ¿deja alguna vez de tomar la medicación?

Sí

No

- Si alguna vez se siente mal ¿deja de tomar la medicación?

Sí

No

El paciente se considera cumplidor si responde a las 4 preguntas en el orden: no/sí/no/no.

En caso de ser incumplidor, conteste a las siguientes preguntas:

- Olvidos simples en la toma de la medicación.
- Desconocimiento de por qué debe tomar la medicación.
- Aparición de efectos secundarios.
- Miedo a los efectos secundarios.
- Escaso soporte social, sanitario o familiar (ancianos y dependientes).
- Falta de percepción de enfermedad.
- Tener el colesterol bien controlado con el primer envase de tratamiento.
- Decisión propia del paciente.
- Sustitución de la medicación por otras alternativas.
- Creencia de que no es necesario tomar nada.
- Alto precio del medicamento.
- No poder asistir a la consulta a retirar las recetas.
- No estar de acuerdo en el diagnóstico.
- Abandono en viajes y vacaciones.
- Carácter dominante y autoritario del médico, riñas y censuras.
- Mala relación médico-paciente.
- Polimedicación.

**Anexo 2. Cuestionario TSQM-9T**

**Instrucciones.** Piense por unos momentos sobre su nivel de satisfacción o insatisfacción con el medicamento que está tomando para bajar su colesterol. Nos interesa que evalúe la eficacia del medicamento durante las últimas semanas y si le resulta práctico tomarlo. En cada pregunta, coloque una sola marca al lado de la respuesta que corresponda mejor a su opinión particular.

Dominio: «Eficacia de la medicación»

- Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la capacidad del medicamento para prevenir o tratar su hipercolesterolemia.  
Sumamente insatisfecho.  
Muy insatisfecho.  
Insatisfecho.  
Algo satisfecho.  
Satisfecho.  
Muy satisfecho.  
Sumamente satisfecho.
- Si tiene síntomas, indique el grado de satisfacción o insatisfacción con la manera en que el medicamento alivia sus síntomas.  
Sumamente insatisfecho.  
Muy insatisfecho.  
Insatisfecho.  
Algo satisfecho.  
Satisfecho.

- Muy satisfecho.  
Sumamente satisfecho.
- Indique el grado de satisfacción o insatisfacción con el tiempo que demora el medicamento en empezar a hacer efecto.  
Sumamente insatisfecho.  
Muy insatisfecho.  
Insatisfecho.  
Algo satisfecho.  
Satisfecho.  
Muy satisfecho.  
Sumamente satisfecho.

Domnio: «Comodidad en tomar la medicación»

- ¿Hasta qué punto es fácil o difícil tomar el medicamento en su forma actual?  
Sumamente difícil.  
Muy difícil.  
Difícil.  
Algo fácil.  
Fácil.  
Muy fácil.  
Sumamente fácil.
- ¿Hasta qué punto es fácil o difícil planificar cada vez que debe tomar su medicamento?  
Sumamente difícil.  
Muy difícil.  
Difícil.  
Algo fácil.  
Fácil.  
Muy fácil.  
Sumamente fácil.
- ¿Hasta qué punto es o no práctico tomar el medicamento tal como indica su médico?  
Nada práctico.  
Muy poco práctico.  
Poco práctico.  
Algo práctico.  
Práctico.  
Muy práctico.  
Sumamente práctico.

Domnio: «Satisfacción global con la medicación»

- En términos generales, ¿qué confianza tiene de que tomar este medicamento es bueno para usted?  
Ninguna confianza.  
Un poco de confianza.  
Algo de confianza.  
Mucha confianza.  
Confianza absoluta.
- ¿Hasta qué punto está convencido/a de que las ventajas del medicamento superan las desventajas?  
Nada convencido/a.  
Un poco convencido/a.  
Algo convencido/a.  
Muy convencido/a.  
Totalmente convencido/a.
- Teniendo en cuenta todos los aspectos, ¿cuál es su grado de satisfacción o insatisfacción con este medicamento?

- Sumamente insatisfecho.  
Muy insatisfecho.  
Insatisfecho.  
Algo satisfecho.  
Satisfecho.  
Muy satisfecho.  
Sumamente satisfecho.

## Bibliografía

- Gutiérrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Gómez de la Cámara A, Rubio MA, García Hernández A, Arístegui I. Dieta y riesgo cardiovascular (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:726-9.
- Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Baneaga JR, et al. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:1030-40.
- Yegago O, Baneaga JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio Hispalipid. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:331-4.
- Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Full text. 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.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al., Cholesterol Treatment Trialists\* (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data of 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
- Díaz Rodríguez A, Serrano Cumpido A, Fierro González D, Rodríguez Arroyo LA, García-Norro Hemeros FJ, de Abajo Olea S, et al. Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia. *Clin Invest Arterioscl*. 2012;24:30-9.
- Alvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:406-10.
- De la Peña Fernández A, Suárez Fernández CM, Cuendo Melero I, Muñoz Rodríguez M, Garró Canovas J, Camarero Babikowski M, Grupo estudio CIBARC (Grupo Riesgo Vascular SEMI). Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy alto riesgo cardiovascular en España (estudio CIBARC). *Med Clin (Barc)*. 2005;124:44-9.
- Suárez C, Cairós M, Castillo J, Esmatjes E, Sala J, Llobet X, et al., en representación de los investigadores del registro REACH España. Control de factores de riesgo y manejo terapéutico de la aterotrombosis. Registro REACH España. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:446-50.
- De la Sierra, Zamorano JL, Rullone LM. Application of hypertension guidelines in clinical practice: implementation of the 2007 ESH/ESC European practice Guidelines in Spain. *J Hypertens*. 2009;27 Suppl:S27-32.
- Granger BB, Swedberg K, Elman I, Granger CB, Olsson S, McMurray JJV, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM program: Double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005;366:2005-11.
- Badia X, Lizán L. Reflexiones sobre la investigación de resultados en salud. *Aten Primaria*. 2002;30:388-91.
- Rubz M, Campillo MA, Manfort J, Pardo A, Rojas J, Soto J. Adaptación al castellano y validación del cuestionario Arth-

- ritis Treatment Satisfaction Questionnaire. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:84-92.
14. Herdman M. Medida de la calidad de vida relacionada con la salud. *Mod Clin (Barc)*. 2000;114 Supl 3:522-55.
  15. Dedhiya S, Kong SK. Quality of life: An overview of the concept and measures. *Pharm World Sci*. 1995;17:141-8.
  16. Hall JA, Dornan MC. Patients sociodemographic characteristics as predictors of satisfaction with medical care: A meta-analysis. *Soc Sci Med*. 1990;30:811-8.
  17. Kravitz RL. Patients' expectations for medical care: An expanded formulation based on review of the literature. *Med Care Res Rev*. 1996;53:3-27.
  18. Lindze-Peltz S. Toward a theory of patient satisfaction. *Soc Sci Med*. 1982;16:577-82.
  19. Badia X. La satisfacción con el tratamiento. *Mod Clin (Barc)*. 2005;125:98-9.
  20. Shikar R, Rantz AM. Satisfaction with medication: An overview of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value Health*. 2004;2:204-15.
  21. Morisky DE, Green DK, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67-74.
  22. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford RD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med*. 1996;335:1001-9.
  23. Val Jiménez A, Amorós Battestaro G, Martínez P, Fernández ML, León M. Estudio descriptivo del cumplimiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. *Aten Primaria*. 1992;10:767-70.
  24. Shen W, Kotsanos JG, Huster WJ, Mathias SD, Andrejaskich OM, Patrick DL. Development and validation of the Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire. *Med Care*. 1999;37:AS45-66.
  25. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction (TSQM) using national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:12.
  26. Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, Hass SL. Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health*. 2005;8 Supl 1:59-24.
  27. Bhamal M, Payne K, Atkinson MJ, Desrosiers MP, Morisky DE, Gemmen E. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes*. 2009;7:36-45.
  28. Domingo Ruiz MA. Evaluación e impacto de la intervención farmacéutica mediante el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica [tesis doctoral]. Granada, 2009. [consultado 24 Jul 2013]. Disponible en: <http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/2302/1/17915776.pdf>
  29. Tobar M, Acuña O. Relación entre satisfacción usuaria y adherencia al tratamiento y control de salud en usuarios diabéticos tipo 2. *Rev Chil Salud Pública*. 2012;16:131-6.
  30. Massip C, Ortiz R, Llantá JM, Peña M, Infante I. La evaluación de la satisfacción en salud: un reto a la calidad [en línea]. La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 2008 [consultado 22 Jul 2013]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol34\\_4\\_08/spu13408.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol34_4_08/spu13408.htm)
  31. Ayuso D, Grande F. La gestión de enfermería y los servicios generales en las organizaciones sanitarias. Madrid: Díaz de Santos; 2006.
  32. Woodcock A, Bradley C. Validation of the HIV treatment satisfaction questionnaire (HIVTSQ). *Qual Life Res*. 2001;10:517-31.
  33. de Pablos Velasco PL, Salguero Chaves E, Mata Poyo J, de Rivas Otero B, García Sánchez R, Viguera Ester P. Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento de sujetos con diabetes tipo 2: resultados en España del estudio BANCORAMA. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:18-26.
  34. Gil VE, Rubio C, Piñero F, Belda J, Reyes P, Merino J. Cumplimiento terapéutico en las dislipemias: su magnitud, métodos de valoración y factores implicados. IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Invest Arteriosclerosis*. 1996;8 Suppl 1:26.
  35. Márquez E, Casado JJ, López de Andrés M, Coris E, López JM, Moreno JP, et al. Cumplimiento terapéutico de las dislipemias. Ensayo sobre la eficacia de la educación sanitaria. *Aten Primaria*. 1998;22:79-84.
  36. Piñero F, Gil V, Pastor R, Donis M, Torres MT, Merino J. Factores implicados en el incumplimiento del tratamiento farmacológico en las dislipemias. *Aten Primaria*. 1998;21:425-30.
  37. Ventura Cerdá JM, Casado Gómez MA, Escobar Rodríguez I, Ibarra Barnueta O, Ortega Valín L, Morales González JM, et al. Preferencias, satisfacción y adherencia con el tratamiento antirretroviral: estudio ARPAS (II). *Fam Hosp*. 2007;31:340-52.
  38. Coyne K, Joshua-Gottlib S, Kimel M, Thompson C, Lewis A, Danilewitz M. Validation of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Crohn's Disease (TSQ-C). *Dig Dis Sci*. 2005;50:252-8.
  39. Trask PC, Tellefsen C, Espindola D, Götter C, Yost K, Hsu M. Clinical variables are associated with treatment satisfaction in patients with breast, lung, and colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25 Suppl 18:6608.
  40. Coyne RS, Wiklund I, Schmier J, Halling K, degl'Innocenti A, Ravicki D. Development and validation of a disease-specific treatment satisfaction questionnaire for gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;3:905-7.

## **9. BIBLIOGRAFIA**

## Bibliografía

---

- <sup>1</sup> Medrano MJ, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124: 606-12.
- <sup>2</sup> Banegas JR, González E, Gutierrez-Fuentes JA. Epidemiología de las dislipemias. Magnitud y manejo. *Clin Invest Arterioscl*. 2009; 2: 6-15.
- <sup>3</sup> Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz L.M, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitud y manejo de la hipercolesterolemia en la población adulta de España, 2008-2010: el estudio ENRICA. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65: 551-8.
- <sup>4</sup> Cholesterol Treatment Trialists´(CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670-81.
- <sup>5</sup> Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, and Hobbs HH. Sequence Variations in PCSK9, Low LDL, and Protection against Coronary Heart Disease. *NEJM*. 2006; 354: 1264-72.
- <sup>6</sup> Ballantyne CM, Grundy SM, Oberman A, Kreisberg RA, Havel RJ, Frost PH, et al. Hyperlipidemia: diagnostic and therapeutic perspectives. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 2089.
- <sup>7</sup> Keys A. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41: 1-211.
- <sup>8</sup> Kannel WB et al. *Ann Intern Med*. 1971; 74: 1-12.
- <sup>9</sup> Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977; 62: 707-14.
- <sup>10</sup> W. B. Kannel, W. P. Castelli, T. Gordon. "Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease: new perspectives based on the Framingham study" *Annals of Internal Medicine*. 1979; 90: 85-91.
- <sup>11</sup> Kannel WB *Am J Cardiol*. 1995; 76: 69C-77C.
- <sup>12</sup> Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 1490-1500 y Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple risk factor intervention trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA*. 1982; 248: 1465-1477.
- <sup>13</sup> Simons LA. Interrelations of lipids and lipoproteins with coronary artery disease mortality in 19 countries. *Am J Cardiol*. 1986; 57: 5G-10G.
- <sup>14</sup> Shepherd J, Cobe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-1307.
- <sup>15</sup> Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17; 364(9438): 937-52. PubMed PMID: 15364185.

- 
- <sup>16</sup> McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, Steyn K, Sanderson JE, Hasani M, Volkova E, Kazmi K, Yusuf S; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2008 Jul 19; 372(9634): 224-33. PubMed PMID: 18640459.
- <sup>17</sup> Gutierrez Fuentes JA, Gómez Gerique JA, Gimenez de la Camara A, Rubio MA, García Hernández A, Aristegui I. Dieta y riesgo cardiovascular (DRECE II). Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: 726-9
- <sup>18</sup> The WHO MONICA Project. A worldwide monitoring system for cardiovascular diseases: cardiovascular mortality and risk factors in selected communities. *World Health Stat Annu* 1989; 27-149.
- <sup>19</sup> Muñiz J, Juane R, Hervada J, López Rodríguez I, Castro Beiras A. Concentraciones séricas de colesterol en la población gallega de 40-69 años de edad. *Clin Invest Arterioscl*. 1991; 3: 143-148.
- <sup>20</sup> Aranda P, Villar J. Estudio epidemiológico andaluz sobre factores de riesgo vascular. Estudio Al-Andalus 90. Sevilla: Consejería de Salud, 1993.
- <sup>21</sup> Rodríguez JC, Calonge S, Bichara G. Prevalencia de los factores de riesgo de cardiopatía isquémica en la isla de Lanzarote. *Med Clin (Barc)*. 1993; 101: 45-50.
- <sup>22</sup> Masía R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Pavesi M, Covas J et al. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52: 707-715.
- <sup>23</sup> García Closas R, Serra Majem L, Chacón Castro P, Olmos Castellvell M, Ribas Barba L, Salleras L. Distribución de la concentración de lípidos séricos en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc)*. 1999; 113: 6-12.
- <sup>24</sup> Segura Frago A, Rius Mery G. Factores de riesgo cardiovascular en una población rural de Castilla-La Mancha. *Rev Esp Cardiol*. 1999; 52: 577-588.
- <sup>25</sup> Civera F, Banegas JR, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, et al. Estudio Hispalipid. *Clin Invest Arterioscl*. 2003; 15 Supl 1: 53-4.
- <sup>26</sup> Rodríguez-Coca G, Llisterri JL, Barrios V, Alonso-Moreno FJ, Banegas JR, Lou S et al. Grado de control de la dislipemias en los pacientes españoles atendidos en atención primaria. Estudio LIPICAP. *Clin Invest Arterioscl*. 2006; 18: 226-238.
- <sup>27</sup> Tranche S, López I, Mostaza Prieto JM, Soler B, Mantilla MT, Taboada M, et al. Control de los factores de riesgo en prevención secundaria. Estudio PRESENAP. *Med Clin (Barc)*. 2006; 38(5): 250-9.
- <sup>28</sup> Sánchez-Chaparro MA, Román García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, Sáinz-Gutiérrez JC, et al. Prevalencia de factores de

---

riesgo cardiovascular en la población laboral española. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 421-30.

<sup>29</sup>Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, et al. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.

<sup>30</sup> Galan I, Rodríguez Artalejo F., Tobias A, Díez-Gañán L, Gandarillas A, Zorrilla B. Clustering of behavior-related risk factors and its association with subjective Elath. *Gac Sanit.* 2005; 19: 370-8.

<sup>31</sup> Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002; 106: 3143-3421.

<sup>32</sup> Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004; 110: 227-239.

<sup>33</sup> Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14 Suppl 2: S1-113.

<sup>34</sup> Genest J, McPherson R, Frohlich J et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult - 2009 recommendations. *Can J Cardiol.* 2009; 25: 567-579.

<sup>35</sup> Ascaso JF, Aguillo E, Calvo F, Carmena, et al. Grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones del grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009.

<sup>36</sup> Díaz Rodríguez A. Las dislipemias como factor de riesgo cardiovascular. *Semergen.* Doc de dislipemias. Edicomplet. 2009: 7-13

<sup>37</sup> De abajo Olea S. Epidemiología, definición, clasificación, despistaje y diagnóstico de las dislipemias. *SEMERGEN.* 2009; 35 Supl 3: 3-9.

<sup>38</sup> Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32: 1769-818.

<sup>39</sup> Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GBJ, McPherson R, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canadian Journal of Cardiology.* 2013; 29: 151-67.

- 
- <sup>40</sup> Protocolo para la estandarización de la fase preanalítica en la medición de lípidos y lipoproteínas. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comisión de Lípidos y Lipoproteínas. *Química Clínica* 2004; 23: 137-40.
- <sup>41</sup> Díaz Rodríguez A, López Rodríguez I. Hiperlipemias mixtas. Atención conjunta al paciente con hipertrigliceridemia. Documento de consenso SEMERGEN-SEEN-SEA. Madrid: EDICOMPLET; 2011. p.31-38.
- <sup>42</sup> Rodríguez Arroyo LA. Definición, clasificación, despistaje y diagnóstico de las dislipemias. *Dislipemias. Documentos Clínicos SEMERGEN*. Madrid: EDICOMPLET; 2009. p.15-20.
- <sup>43</sup> Carmena R. Hipercolesterolemias primarias. En *Hiperlipoproteinemias. Clínica y tratamiento (segunda edición)*. Barcelona: Ediciones Doyma; 1990. p.61-75.
- <sup>44</sup> Díaz Rodríguez A. Abordaje integral de las hipercolesterolemias primarias en Atención Primaria. *Semergen* 2009; 35(Suppl 3): 21-9.
- <sup>45</sup> Mabuchi K et al. Development of coronary Herat disease in familial hypercholesterolemia. *Circulation*. 1989; 79: 225-232.
- <sup>46</sup> Civeira S, Castillo S, Alonso R, Merino Ibarra E, Cenarro A, Artied M et al. Tendon xanthomas in familial hypercholesterolemia are associated with cardiovascular risk independently of the low density lipoprotein receptor gene mutation. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 1960-5.
- <sup>47</sup> Desfeche J. Familial Hypercholesterolemia. In: Betteridge J, ed. *Lipida and vascular disease*. London: Martin Dunitz. 2000; 6: 65-76.
- <sup>48</sup> Familial Hypercholesterolemia, report of a second WHO consultation. WHO/HGN/FH/CONS/99.2. Geneve: World Health Organisation, 1999.
- <sup>49</sup> Fundación de Hipercolesterolemia Familiar en España ([www.colesterolfamiliar.com](http://www.colesterolfamiliar.com)).
- <sup>50</sup> Castillo S, Tejedor D, Mozas P et al. The Apolipoprotein BR-3500Q gene mutation in Spanish subjects with a clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2002; 165: 127-135.
- <sup>51</sup> Real JT, Chaves FJ, Ascaso JF, Armengod ME, Carmena R. Estudio del defecto familiar de la apo B-100 en sujetos con el diagnóstico clínico de hipercolesterolemia primaria: identificación de la primera familia afectada en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 15-17.
- <sup>52</sup> Real JT, Chaves JF, Martín de Llano JJ, et al. Identificación y caracterización del primer homocigoto español con defecto familiar de unión de la apolipoproteína B. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 138-141.
- <sup>53</sup> Veerkamp MJ, De Graff J, Bredie SJH et al. Diagnosis of familial combined hyperlipidemia based on lipid phenotype expression in 32 families. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22: 274-82.
- <sup>54</sup> Plaza-Perez I, Villar Alvarez F, Mata Lopez P, Perez Jimenez F, Maiquez Galan A, Casanovas Lenguas JA, et al. Control de la colesterolemia en España 2000. Un instrumento para la prevención cardiovascular. Ministerio de Sanidad



---

y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Rev Esp Cardiol.* 2000; 53: 815-37.

<sup>55</sup> Panisello Royo JM. Actividades preventivas. Cálculo del RCV. Prevención Primaria y Prevención secundaria de la ECV. *Semergen.Doc Dislipemias. Edicomplet* 2009:19-27. <http://www.semergen.es/semergendoc/>.

<sup>56</sup> Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J.* 2007; 28: 2375-414. <http://www.escardio.org/scinfo/Guidelines/cvdprevention.pdf>

<sup>57</sup> Lobos JM, Royo MA, Brotons C, Alvarez-sala L, Armario P, Maiques A, et al. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en al Practica Clínica. Adaptación Española del CEIPC 2008. *Rev Esp Salud Pública* 2008; 82: 581-616.

<sup>58</sup> Susana Sans et al. Calibración de las tablas SCORE para España. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60(5): 476-85.

<sup>59</sup> Aplicación web HeartScore®. <http://www.heartscore.org/es/spanish/Pages/Welcome.aspx> (acceso 15/01/2005)

<sup>60</sup> 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice *European Heart Journal Advance Access* published May 23, 2016.

<sup>61</sup> Protocolo del Estudio HERMES (Harmonización de las ecuaciones de riesgo en el mediterráneo sur de Europa) [manual en internet]. Barcelona: 2002 [citado 15 Enero 2009]. Disponible en: [http://www.regicor.org/fitxers\\_generals/Protocolo\\_HERMES.pdf](http://www.regicor.org/fitxers_generals/Protocolo_HERMES.pdf)

<sup>62</sup> O'Flaherty M, Buchan I, Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? *Heart.* 2013; 99: 159–162.

<sup>63</sup> Mannsverk J, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Løchen ML, Rasmussen K, Thelle DS, et al. Trends in Modifiable Risk Factors Are Associated With Declining Incidence of Hospitalized and Nonhospitalized Acute Coronary Heart Disease in a Population. *Circulation.* 2016 Jan 5; 133(1): 74-81.

<sup>64</sup> Díaz Rodríguez A. Dislipemia y cardiopatía isquémica. En: *Dislipemias. Documentos Clínicos SEMERGEN.DOC.* Madrid: Edicomplet; 2009. p. 59-65.

<sup>65</sup> Díaz Rodríguez A, Serrano Cumplido A. Mini Guía Práctica *Semergen Dislipemias.* *Semergen Ediciones* 2013. *Euromedice, Ediciones Médicas.* S.L. Barcelona 2013. Dep. Legal 25747-2013.

<sup>66</sup> Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016 Oct; 253: 281-344.

<sup>67</sup> Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-1278.

- 
- <sup>68</sup> Kizer JR, Madias C, Wilner B et al. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. *Am J Cardiol* 2010; 105: 1289-1296.
- <sup>69</sup> Rosenson RS. Statins: can the new generation make an impression?. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2004 Nov; 9(2): 269-79.
- <sup>70</sup> Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*. 2008; 371: 117-25.
- <sup>71</sup> Haskell WL, Alderman EL, Fair JM, Maron DJ, Mackey SF, Superko HR, William PT, Johnstone IM, Champagne MA, Krauss RM, et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. The Stanford Coronary Risk Intervention Project (SCRIP). *Circulation*. 1994 Mar; 89(3): 975-90. PubMed PMID: 8124838.
- <sup>72</sup> Rosenson RS, Otvos JD, Freedman DS. Relations of lipoprotein subclass levels and low-density lipoprotein size to progression of coronary artery disease in the Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC-I) trial. *Am J Cardiol*. 2002 Jul 15; 90(2): 89-94. PubMed PMID: 12106834.
- <sup>73</sup> Zhao XQ, Krasuski RA, Baer J, Whitney EJ, Neradilek B, Chait A, Marcovina S, Albers JJ, Brown BG. Effects of combination lipid therapy on coronary stenosis progression and clinical cardiovascular events in coronary disease patients with metabolic syndrome: a combined analysis of the Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS), the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), and the Armed Forces Regression Study (AFREGS). *Am J Cardiol*. 2009 Dec 1; 104(11): 1457-64. PubMed PMID: 19932775; PubMed Central PMCID: PMC2829987.
- <sup>74</sup> Vakkilainen J, Steiner G, Ansquer JC, Aubin F, Rattier S, Foucher C, Hamsten A, Taskinen MR; DAIS Group. Relationships between low-density lipoprotein particle size, plasma lipoproteins, and progression of coronary artery disease: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Circulation*. 2003 Apr 8; 107(13): 1733-7. Epub 2003 Mar 24. PubMed PMID: 12665498.
- <sup>75</sup> Farnier M et al. *Am Heart J* 2007; 153(2): 335-338.
- <sup>76</sup> Hsia SH. Non-HDL cholesterol: into the spotlight. *Diabetes Care* 2003; 26: 240-242
- <sup>77</sup> Jiang R, Schulze MB, Li T, Rifai N, Stampfer MJ, Rimm EB, et al. Non-HDL cholesterol and apolipoprotein B predict cardiovascular disease events among men with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1991-1997.
- <sup>78</sup> Benn M. Apolipoprotein B levels, apo B alleles, and risk of ischemic cardiovascular disease in the general population, a review. *Atherosclerosis* 206 ; 2009: 17-30.
- <sup>79</sup> Burnett JR, Watts GF. Estimating LDL ApoB: Infomania or Clinical Advance? *Clin. Chem.*, May 2008; 54: 782 – 784.
- <sup>80</sup> Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-

---

analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376: 1670---81.

<sup>81</sup> Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): A multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 459-67.

<sup>82</sup> Waters DD, Brotons C, Chiang C-W, Ferrieres J, Foody J, Jukema JW, et al. Lipid treatment assessment project 2: A multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009; 120: 28-34.

<sup>83</sup> Kotseva K, Wood D, de Backer G, de Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: A comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009; 373: 929-40.

<sup>84</sup> Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres do Rego A, Alvarez-Sala Walther LA. Prevalencia de colesterol LDL inadecuado en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2012; 212: 475-81.

<sup>85</sup> Masana L, Plana N. Planificación del tratamiento de la hipercolesterolemia orientada a la obtención de objetivos. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124: 108-10.

<sup>86</sup> . Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica de la hipercolesterolemia. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135: 120-3.

<sup>87</sup> C Guijarro-Heraiz, L Masana-Marín, E Galve, A Cordero-Fort. Control del colesterol LDL en pacientes de muy alto riesgo vascular. "en dos pasos". *Clin Invest Arterioscl*. 2014; 26(5): 242-252

<sup>88</sup> Guallar E, Banegas JR, Blasco-Colmenares E, Jiménez FJ, Dallongeville J, Halcox JP, et al. Excess risk attributable to traditional cardiovascular risk factors in clinical practice settings across Europe -The EURIKA Study. *BMC Public Health*. 2011; 11: 704.

<sup>89</sup> García Ruiz FJ, Marín Ibáñez A, Pérez-Jiménez F, Pintó X, Nocea G, Ahumada C, et al. Current lipid management and low cholesterol goal attainment in common daily practice in Spain. The REALITY Study. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22 Suppl 3: 1-12.

<sup>90</sup> Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González- Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141: 430-6.

<sup>91</sup> Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, et al. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 766-73.

<sup>92</sup> Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR, en nombre del Grupo de Investigadores EDICONDIS-ULISEA. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol therapeutic goal in lipid and vascular risk units of the Spanish Arteriosclerosis Society. *Clin Investig Arterioscler*. 2013; 25: 155-63.

- 
- <sup>93</sup> Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F, IMPROV-IT clinical implications. Should the high-intensity cholesterol-lowering therapy strategy replace the high-intensity statin therapy? *Atherosclerosis*. 2015; 240: 161-2.
- <sup>94</sup> Cannon C.P, Blazing M.A, Giugliano R.P, McCagg A, White J.A, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-97.
- <sup>95</sup> Galve E, Guijarro-Herraiz C, Masana Marín-L, Cordero-Fort A. Consenso sobre los objetivos y pautas de actuación en el control del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2016 Jan-Feb; 28 (1): 31-42.
- <sup>96</sup> Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Kurogi K, Michishita I, Nozue T, Sugiyama S, et al. Effect of pitavastatin on glucose, HbA1c and incident diabetes: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials in individuals without diabetes. *Atherosclerosis*. 2015; 241: 409-18.
- <sup>97</sup> Odawara M, Yamazaki T, Kishimoto J, Ito C, Noda M, Terauchi Y et al. Effect of pitavastatin on the incidence of diabetes in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. Presented at: 49th European Association for the study of diabetes EASD. Barcelona, Spain, 24–27 September (Abstract 128) *Diabetología* 56: [Supple 1]S1-S566 (2013).
- <sup>98</sup> Ángel Díaz Rodríguez, Vicente Pascual Fuster, José Polo García. SEMERGEN. Actualización en estatinas. Según el perfil de nuestros pacientes. Madrid: Medical & Marketing Communications; 2016.
- <sup>99</sup> Masana L, Ascaso JF, Civera F, Pedro-Botet JC, Valdivielso P et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis sobre las indicaciones de los inhibidores de PCSK9. Disponible en: <http://www.searteriosclerosis.org/assets/indicaciones-psk9-sea.pdf> [consultada: 14/10/2016].
- <sup>100</sup> Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary Prevention of Cardiovascular disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279-90.
- <sup>101</sup> Lee I-M, Shiroma E, Lobelo F, Puska P, Blair S, Katzmarzyk P, et al. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *The Lancet* 2012; 380: 219-29.
- <sup>102</sup> Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *N Engl J Med* 2003; 338:2599-2608.
- <sup>103</sup> Miguel A Martínez-González, Elena Fernández-Jarne, Manuel Serrano-Martínez, Amelia Martí, J. Alfredo Martínez, José M Martín-Moreno. Mediterranean diet and reduction in the risk of a first acute myocardial infarction: an operational healthy dietary store. *Eur Nutr* 2002; 41:153-160.
- <sup>104</sup> Teresa T Fung, Kathryn M Rexrode; Christos S Mantzoros, JoAnn E Manson;Walter C Willett; Frank B HU. Mediterranean Diet and Incidence of and Mortality From Coronary Heart Disease and Stroke in Women. *Circulation* 2009; 119: 1093-1100.

---

<sup>105</sup> Lluís Serra-Majem, Antonia Trichopoulou, Joy Ngo de la Cruz, Pilar Cervera, Alicia García Álvarez, Carlo la Vecchia, Aicha Lemtouni and Dimitrios Trichopoulos on behalf of the International Task Force on the Mediterranean Diet. Does the definition of the Mediterranean diet need to be updated? *Public Health Nutrition* 2004; 7(7): 927-929

<sup>106</sup> Mata P y de Oya M. Dieta y enfermedad cardiovascular. *Revista Clínica Española*, Vol 192; Nº 1, Enero 1993: 57-64.

<sup>107</sup> María Annunziata Carluccio, Luisa Siculellas, María Assusnta Ancora, Marika Massaro, Egeris Scoditti, Carlo Storelli, Francesco Visioli, Alessandro Distanto and Raffaele De Caterina. Olive oil and Red Wine Antioxidant Polyphenols Inhibit Endotelial Activation, Antiatherogenic Properties of mediterranean Diet Phytochemicals. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* Publisher Online Feb 20, 2003; DOI:10.1161/01.ATV.0000062884.69432.A0.

<sup>108</sup> Javier A Menendez, Adriana Papadimitropoulou, Luciano Vellon. A genomic explanation connecting "Mediterranean diet", olive oil and cancer: Oleic acid, The main monounsaturated Fatty acid of olive oil, induces formation of inhibitory "PEA3 transcription factor-PEA3 DNA binding site" complexes at the Her-2/neu (erb-2) oncogene promoter in breast, ovarian and stomach cancer cells. *European journal of Cancer* 42 (2006): 2425-2432.

<sup>109</sup> Ioanna Andreadou, Efstathios K Iliodromitis, Emmanuel Micros, María constantinou, Apostolos Agalias, Prokopios Magiatis, Alexios Leandros Skaltsounis, Elli Kamber, Anna Tsantili-Kakoulidou and Dimitrios Th Kremastinos. *J. Nutr.* 2006; 136: 2213-2219.

<sup>110</sup> Muñoz S et al. Barcelona Walnut Trial. *J Lipid Res.* 2001; 42: 2069-76.

<sup>111</sup> Meritxell Nus, Mar Ruperto y Francisco J Sánchez-Muñiz. Frutos secos y riesgo cardio y cerebrovascular. Una perspectiva española. *ALAN* 2004; 54(2):137-148.

<sup>112</sup> Sarah k Gebauer, Sheila G West, Colin D Kay, Petar Alaupovic, Deborah Bagshaw, and Penny M Kris-Etherton. Effects of pistachios on cardiovascular disease risk factors and potencial mechanism of action: a dose-response study. *Am Clin Nutr.* 2008; 88: 651-659.

<sup>113</sup> Ascherio A. Trans fatty acids and blood lipids. *Atherosclerosis.* 2006; 7: 25S-7S.

<sup>114</sup> Willet WC. Intake of trans fatty acids and risk of coronary heart disease among women. *Lancet.* 1993; 341: 581-85.

<sup>115</sup> Kin MK, Campos H. Intake of trans fatty acids and low-density lipoprotein size in a Costa Rican Population. *Metabolism.* 2003; 52: 693-8.

<sup>116</sup> Lamarche B, St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, Daganeais GR, Depres JP. A prospective, population-based study of low density lipoprotein particle size as a risk factor for ischemic heart disease in men. *Can J Cardiol.* 2001; 17:59-65.

<sup>117</sup> Darius Mozaffarian, Martin B Katan, Alberto Ascherio, Meir J Stampfer and Walter C Willet. Trans Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1601-1613.

- 
- <sup>118</sup> Austin MA, King MC, Vranizan KM et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495-506.
- <sup>119</sup> Lamarche B. Quebec Cardiovascular Study. *Circulation* 1997; 95: 69-75
- <sup>120</sup> Mitmesser SH, Carr TP. Trans fatty acids alter the lipid composition and size of apo B-100 containing lipoproteins secreted by hep G2 cells. *J Nutr Biochem* 2005; 26:178-83.
- <sup>121</sup> Mauger JF, Lichtenstein AH, Ausman LM, Jalbert SM, Jauhiainen M; Ehnholm C, Lamarche B. Effect of different forms of dietary hydrogenated fats on LDL particle size. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 370-75.
- <sup>122</sup> Sargis RM, Subbaiah PV. Trans unsaturated fatty acids are less oxidizable than cis unsaturated fatty acids in Project endogenous lipids from oxidation in lipoproteins in lipid bilayers. *Biochemistry*. 2003; 42: 11533-543.
- <sup>123</sup> Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet and Reinfarction Trial (DART). *Lancet*. 1989; 2: 757-761.
- <sup>124</sup> Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al, on behalf of GISSI-Prevenzione investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet*. 1999; 354: 447-455.
- <sup>125</sup> Yokoyama M, Origasa H; JELIS Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: rationale, design, and baseline characteristics of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *Am Heart J*. 2003 Oct; 146(4): 613-20.
- <sup>126</sup> Itakura H, Yokoyama M, Matsuzaki M, Saito Y, Origasa H, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K, Matsuzawa Y. Relationships between Plasma Fatty Acid Composition and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2010 Nov 17.
- <sup>127</sup> De Lorgeril M, Salen P, Martin J-L, Mamelle N, Monjaud I, Delaye J. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99: 779-785.
- <sup>128</sup> Arja T Erkkilä, Alice H Lichtenstein, Dariush Mozafarian and David M Herrington. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol.80, N° 3:626-632, September 2004.
- <sup>129</sup> John H. Lee, James H O'Keefe, Carl J Lavie, Roberto Marchioli y William S Harris. Omega-3 Fatty Acids for Cardioprotection. *Mayo Clinic Proc* 2008; 83(3): 324-332.
- <sup>130</sup> ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines

---

(Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* (2006) 48(5): e247-e346.

<sup>131</sup> ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Europace* (2006) 8(9): 746-837.

<sup>132</sup> Lee Hooper, Rachel L Thompson, Roger A Harrison, Carolyn D Summerbell, Andy R Ness, Helen J Moore, Helen V Worthington, Paul N Durrington; Julian P T Higgins, Nigel E Capps, Rudolph A Riemersma, Shah B J Ebrahim, George Davey Smith. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38755.366331.2F (published 24 March 2006).

<sup>133</sup> Harris WS, Von Schacky C. The omega-3 Index: a new risk factor for death from coronary heart disease? *Prev Med* 2004; 39: 212-220.

<sup>134</sup> Von Schacky C, Harris WS. Cardiovascular Benefits of Omega-3 Fatty Acids. *Cardiovascular Research* 2007; 73(2): 310-315.

<sup>135</sup> Kiran D K Ahuja, Jane K Pittaway and Madeleine J ball. Effects of olive oil and tomato lycopene combination on serum lycopene, lipid profile, and lipid oxidation. *Nutrition* 2006; 22: 259-265.

<sup>136</sup> Gino Carchi, Flaminio Fidanza, Simona Giampaoli, Sergio Mariotti and Alessandro Menotti. Alcohol and survival in the Italian rural cohorts of the Seven Countries Study. *International Journal of Epidemiology* 2000; 29: 662-671.

<sup>137</sup> Imre Janszky, Kenneth J Mukamal, Kristina Orth-Gomér, Anders Romelsjö, Karin Schenck-Gustafsson, Bertil Svane, Richard L Kirkeeide and Murray A Mittleman. Alcohol consumption and coronary atherosclerosis progression – the Stockholm Female Coronary Risk Angiographic Study. *Atherosclerosis* 176 (2004): 311-319.

<sup>138</sup> Patricia Castilla, Rocío Echarri, Alberto Dávalos, Francisco Cerrato, Henar Ortega, José Luís Teruel, Milagros Fernández Lucas, Diego Gómez-Coronado, Joaquín Ortuño and Miguel A Lasunción. Concentrated red grape juice exerts antioxidant, hypolipidemic, and antiinflammatory effects in both hemodialysis patients and healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 252-62.

<sup>139</sup> Seely KA, Levi MS, Prather PL. The dietary polyphenols trans-resveratrol and curcumin selectively bind human CB1 cannabinoid receptors with nanomolar affinities and function as antagonist/inverse agonists. *Pharmacol Exp Ther* 2009.330:1 (Epub ahead of print Apr.9).

<sup>140</sup> Heather Basciano, Lisa Federico and Khosrow Adeli. Fructose, insulin resistance and metabolic dyslipidemia. *Nutrition & Metabolism* 2005; 2: 5.

<sup>141</sup> A Sánchez-Villegas, J A Martínez, L de Irala, M A Martínez-González and members of the SUN research group. Determinants of the adherence to an “a

---

priori" defined Mediterranean dietary pattern. *Eur J Nutr* 41;249-257 (2002). DOI:10.1007/s00394-002-0382-2.

<sup>142</sup> Itziar Zape, Ana Sanchez-Tainta, Ramon Estruch, Rosa María Lamuela-Raventos, Helmut Schröder, Jordi Salas-Salvado, Dolores Corella, Miquel Fiol, Enrique Gómez-Gracia, Fernando Aros, Emilio Ros, Valentina Ruíz-Gutierrez, Pablo Iglesias, Manuel Conde-Herrera, Miguel Angel Martinez-Gonzalez. A Large Randomized Individual and Group Intervention Conducted by Registered Dietitians Increased Adherence to Mediterranean-Type Diets: The PREDIMED Study. *J Am Diet Assoc.* 2008; 108: 1134-1144.

<sup>143</sup> Enrique Martín Criado. El conocimiento nutricional apenas altera las prácticas de alimentación. El caso de las madres de clases populares en Andalucía. *Rev Esp Salud Pública* 2007; 81: 519-28.

<sup>144</sup> Ralf Junker, Birgitta Pieke, Helmut Schulte, Roch Nofer, Margitta Neufeld, BERD Assmann, Uriel Wahrburg. Changes in Hemostasis During Treatment of Hypertriglyceridemia With a Diet Rich in Monounsaturated and n-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Comparison With a Low-Fat Diet. *Thrombosis Research* 2001; 101(5):355-366.

<sup>145</sup> B Pieke, A von Eckardstein, E Gülbahçe, A Chirazi, H Schulte, G Assmann and U Wahrburg. Treatment of hypertriglyceridemia by two diets rich either in unsaturated fatty acids or in carbohydrates: effects on lipoprotein subclasses, lipolytic enzymes, lipid transfer proteins, insulin and leptin. *International Journal Obesity* 2000; 24(10): 1286-1296.

<sup>146</sup> Kay M Behall, Juliette C Howe, Gregory Martel, William H Scout, Cathryn R Dooly. Comparison of resistance to aerobic training on cardiovascular risk factors of sedentary, overweight premenopausal and postmenopausal women. *Nutrition Research* 23 (2003): 607-619.

<sup>147</sup> Leanne J Nolte, Caryl A Nowson and Ann C Dyke. Effect of Dietary Fat Reduction and Increased Aerobic Exercise on Cardiovascular Risk Factors. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 1997; 24: 901-903.

<sup>148</sup> Ross E Andersen, Thomas A Wadden, Susan J Bartlett, Babette Zemel, Tony J Verde, Shawn C Franckowiak. Effects of Lifestyle Activity vs Structured Aerobic Exercise in Obese Women. *JAMA.* 1999; 281: 335-340.

<sup>149</sup> Nina S Godtfredsen, Claus Holst, Eva Prescott, Jorgen Vestbo, and Merete Osler. Smoking Reduction, Smoking Cessation, and Mortality: A 16-year Follow-up of 19,732 Men and Women from the Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 994-1001.

<sup>150</sup> Joaquín Pérez-Guisado, Andrés Muñoz-Serrano and Ángeles Alonso-Moraga. Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss. *Nutrition Journal* 2008; 7: 30.

<sup>151</sup> Wong ND, Chuang J, Wong K, Pham A, Neff D, and Marrett E. Residual Dyslipidemia Among United States Adults Treated With Lipid Modifying Therapy (Data from National Health and Nutrition Examination Survey 2009-2010). *Am J Cardiol.* 2013; 112: 373-79.

<sup>152</sup> Rodríguez-Roca GC, Rodríguez-Padial L, Alonso-Moreno FJ, Romero-Gutiérrez A, Akerström F, Segura-Fragoso A, Villarín-Castro A, et al; en



---

representación del grupo de trabajo del estudio RICARTO. SEMERGEN. En prensa 2013.

<sup>153</sup> The ACCORD Study Group. Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1563-74.

<sup>154</sup> Ahmad H, Cheng-Lai A. A new HMG-CoA reductase inhibitor for the treatment of hipercolesterolemia. *Cardiology in Review* 2010; 18: 264-267.

<sup>155</sup> Aoki T, Nishimura H, Nakagawa S, et al. Pharmacological profiles of a novel synthetic inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 904-909.

<sup>156</sup> Morikawa S, Umetami M, Nakagawa S, et al. Relative induction of mRNA for HMG CoA reductase and LDL receptor by five different HMG-CoA reductase inhibitors in cultured human cells. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 138-144.

<sup>157</sup> Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2003; 21: 199-215.

<sup>158</sup> Fujino H, Saito T, Tsunenari Y, et al. Interaction between several medicines and statins. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 145-153.

<sup>159</sup> Hiro T, Kimura T, Morimoto T, et al. Effect of intensive statin therapy on regression on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome : JAPAN-ACS (Japan Assessment of Pitavastatin and Atorvastatin in Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 293-302.

<sup>160</sup> Toi T, Taguchi I, Moneda S, et al. Early effect of lipid-lowering therapy with pitavastatin on regression of coronary atherosclerotic plaque: comparison with atorvastatin. *Circ J* 2009; 73: 1466-1472.

<sup>161</sup> Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 239-252.

<sup>162</sup> Product Information: LIVALO (Pitavastatin) Tablet, Oral Film Coated. Cincinatti, OH: Kowa Pharmaceuticals; 2009.

<sup>163</sup> Gotto AM Jr, Moon J. Pitavastatin for the treatment of primary hyperlipidemia and mixed dyslipidemia. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2010 Aug;8(8):1079-90. Review. PubMed PMID: 20670185.

<sup>164</sup> Hayashi T, Yokote K, Saito Y, Iguchi A. Pitavastatin: efficacy and safety in intensive lipid lowering. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Oct;8(14):2315-27. Review. PubMed PMID: 17927486.

<sup>165</sup> Maejima T, Yamazaki H, Aoki T, et al. Effect of pitavastatin on apolipoprotein A-I production in HepG2 cell. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004; 324(2): 835-839.

<sup>166</sup> Fujino H, Yamada I, Shimada S, et al. Metabolic fate of pitavastatin, a new inhibitor of HMG-CoA reductase: human UDP-glucuronosyltransferase enzymes involved in lactonization. *Xenobiotica*. 2003; 33(1): 27-41.

<sup>167</sup> Transon C, Leeman T, Dayer P. In vitro comparative inhibition profiles of major human drug metabolising P450 isoenzymes (CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4) by HMG-CoA reductase inhibitors. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996; 50: 209-15.

- 
- <sup>168</sup> Saito et al. Critical appraisal of the role of pitavastatin in treating dyslipidemias and achieving lipid goals. *Vascular Health and Risk Management* 2009; 5: 921–936.
- <sup>169</sup> Nakaya N, Tateno M, Nakamura T, et al. Pharmacokinetics of reported dose NK-104 (pitavastatin) in healthy elderly and non-elderly volunteers [in Japanese]. *J Clin Therap Med*. 2001; 17(6): 957–970.
- <sup>170</sup> Hirano M, et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 311: 139-146.
- <sup>171</sup> Yasushi S. *Atherosclerosis* 2002; 162: 373-9.
- <sup>172</sup> Mahley y Bersot. *The pharmacological basis of therapeutics*. McGraw Hill, New York 2005; 11: 933-966.
- <sup>173</sup> Wensel TM, Waldrop BA, Wensel B. Pitavastatin: A New HMG-Coa Reductase inhibitor. *Ann Pharmacoter*. 2010; 44: 507-14.
- <sup>174</sup> Kajinami K, Koizumi J, Ueda K, et al. Effects of NK-104, a new hydroxymethylglutaryl-coenzyme reductase inhibitor, on low-density lipoprotein cholesterol in heterozygous familial hypercholesterolemia. Hokuriku NK-104 Study Group. *Am J Cardiol*. 2000; 85(2): 178–183.
- <sup>175</sup> Sharma RK, Singh VN, Reddy HK. Thinking beyond low-density lipoprotein cholesterol: strategies to further reduce cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2009; 5: 793-799.
- <sup>176</sup> Leiv Osea, Dragos Budinskib, Neil Hounslowb, Valerie Arnesonc. Long-term treatment with pitavastatin is effective and well tolerated by patients with primary hypercholesterolemia or combined dyslipidemia. *Atherosclerosis* 2010; 210: 202-8.
- <sup>177</sup> Fukutomi T, Takeda Y, Suzuki S, Ito T, Joh T, Itoh M. High density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are persistently elevated during long-term treatment with pitavastatin, a new HMG-CoA reductase inhibitor. *Int J Cardiol* 2010; 141: 320-322.
- <sup>178</sup> Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 654-661.
- <sup>179</sup> Kurihara Y, Douzono T, Kawakita K, Nagasaka Y. A large-scale, long-term prospective post-marketing surveillance of piavastatin (Livalo) - Livalo effectiveness and safety study (LIVES). *Jpn Pharmacol Ther* 2008; 36: 709-731.
- <sup>180</sup> Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de información Online de medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica de Alipza, 2011.  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm&version=new>
- <sup>181</sup> Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incidence diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27; 375(9716): 735-42.

---

<sup>182</sup> Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. JUPITER Study Group. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20; 359(21): 2195-207.

<sup>183</sup> Yokote K, et al. Influence of statins on glucose tolerance in patients with type 2 diabetes mellitus: subanalysis of the collaborative study hypercholesterolemia drug intervention and their benefits for atherosclerosis prevention (CHIVA study): *J Atheroscler Thromb*. 2009 Jun; 16(3): 297-8.

<sup>184</sup> Hayashi T, Iguchi A. Pitavastatin promising in diabetes patients. Pitavastatin may increase HDL cholesterol and stabilize blood glucose. *Rev Endocrinology* 2008 (march): 22-4.

<sup>185</sup> Kimura K, Shimano H, Yokote K, Urashima M, Teramoto T. Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on the Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) in hypercholesterolemic patients with chronic kidney disease. Sub-analysis of the LIVALO Effectiveness and Safety (LIVES) Study. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17: 601-9.

<sup>186</sup> Shepherd J et al. Atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin Proc*. 2008; 83: 870-879.

<sup>187</sup> De Zeeuw D. Estudios Planet I y Planet II. 2010 European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association Congress; June 27, 2010; Munich, Germany.

<sup>188</sup> Nakamura T. Co-administration of ezetimibe enhances proteinuria-lowering effects of pitavastatin in chronic kidney disease patients partly via a cholesterol-independent manner. *Pharmacological Research* 2010; 61(1): 58-61.

<sup>189</sup> Baigent C, Landry M. Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Kidney Int* 2003; 84 (Suppl): S207–S210. Congreso de la Sociedad Americana de nefrología el pasado 20 de Nov, 2010, Denver. USA.

<sup>190</sup> Kodama K, Komatsu S, Ueda Y, Takayama T, Yajima J, Nanto S et al. Stabilization and regression of coronary plaques treated with pitavastatin proven by angiography and intravascular ultrasound: the TOGETHAR trial. *Circ J*. 2010; 74(9): 1922-8.

<sup>191</sup> Teramoto T, Shimano H, Yokote K, Urashima M. New evidence on pitavastatin: efficacy and safety in clinical studies. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 817-828.

<sup>192</sup> Ohbayashi H. Pitavastatin improves serum resistin levels in patients with hipercolesterolemia. *J Atheroscler Thromb*. 2008; 15(2): 87-93.

<sup>193</sup> Yagi S, Akaike M, Aihara K-I, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S et al. Effect of Low-Dose (1 mg/day) Pitavastatin on Left Ventricular Diastolic Function and Albuminuria in Patients with Hyperlipidemia. *Am J Cardiol*. 2011; 107: 1644-49.

<sup>194</sup> Yoshida S. Crestor-jou shiyouseisekichousa ni okeru anzensei to yuukousei. (The safety and efficacy of rosuvastatin (Crestor) on Japanese patients with hypercholesterolemia in post-marketing surveillance). *Prog Med* 2007; 27: 1189.

<sup>195</sup> Komano N, Masaki M, Kawai H, Kubota Y, Kajiura T. The safety and efficacy in post-marketing surveys of atorvastatin. *Prog Med* 2005; 25: 131-142.

- 
- <sup>196</sup> Zhiwei Zhang, Gerstein DR, Friedman PD. Patient satisfaction and sustained outcomes of drug abuse treatment. *J Health Psychol* 2008; 13: 388-400.
- <sup>197</sup> Mira JJ, Aranaz J. La satisfacción del paciente como una medida del resultado de la atención sanitaria. *Med Clin (Barc)*. 2000; 114: 26-33.
- <sup>198</sup> Ibern P. La medida de la satisfacción en los servicios sanitarios. *Gac Sanit*.1992; 6: 176-85.
- <sup>199</sup> Soto J. Valoración de los resultados en salud percibidos y comunicados por los pacientes: ¿necesidad o lujo? *An Med Interna (Madrid)*. 2006; 23: 136-8.
- <sup>200</sup> Revicki DA. Patient assessment of treatment satisfaction: methods and practical issues. *Gut*. 2004; 53 Suppl IV: 40-4.
- <sup>201</sup> Weaver M, Markson PD, Frederich MD, Berger M. Issues in the management of treatment satisfaction. *Am J Manag Care*. 1997; 3: 579-94.
- <sup>202</sup> Ruiz MA., Pardo A., Rejas J., Soto J., Villasante F., Aranguren JL. Development and Validation of the "Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire" (SATMED-Q®). *Value Health*. 2008; 11: 913-26.
- <sup>203</sup> Herdman M., Badia X. La medida de la satisfacción con el tratamiento en la Investigación de Resultados en Salud. En: Badia X., editors. *La investigación en resultados en salud*. Barcelona: Edimac; 2000. 79-93.
- <sup>204</sup> Ruiz M, Campillo MA, Monfort J, Pardo A, Rejas J, Soto J. Adaptación al castellano y validación del cuestionario Arthritis Treatment Satisfaction Questionnaire. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(3): 84-92.
- <sup>205</sup> Badia X. La satisfacción con el tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125(3): 98-9.
- <sup>206</sup> Spilker B. Methods of assessing and improving patient compliance in clinical trials. En: Cramer J.A., Spilker B., editors. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press; 1991. 205-19.
- <sup>207</sup> Villar López J, Lizán Tudela L, Soto Álvarez J, Peiró Moreno S. La satisfacción con el tratamiento. *Aten Primaria*. 2009; 41(11): 637-45.
- <sup>208</sup> Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, The Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*; 2004; 2: 12. [doi: [10.1186/1477-7525-2-12](https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-12)].
- <sup>209</sup> Atkinson MJ, Kumar R, Cappelleri JC, et al. Hierarchical construct validity of the treatment satisfaction questionnaire for medication (TSQM version II) among outpatient pharmacy consumers. *Value Health* 2005; 8 (supl 1): S9-S24.
- <sup>210</sup> Bharmal M., Payne K., Atkinson MJ., et al. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes*. 2009; 7: 36-45.
- <sup>211</sup> Carreño M, Gil-Nagel A, Sánchez JE, et al. Strategies to detect adverse effects of antiepileptic drugs in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2008; 13: 178-183.

- 
- 212 Bharmal M, Payne K, Atkinson MJ, et al. Validation of an abbreviated Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM-9) among patients on antihypertensive medications. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7: 36-45.
- 213 Domingo Ruiz MA. Evaluación e impacto de la intervención farmacéutica mediante el seguimiento farmacoterapéutico a pacientes diagnosticados de artritis reumatoide en tratamiento con terapia biológica. Tesis Doctoral, Granada, 2009. [<http://digibug.ugr.es/bitstream/10481/2302/1/17915776.pdf>].
- 214 Lopez-Simarro F. Inercia terapéutica. Causas y soluciones. *Hipertens riesgo vasc.* 2012; 29(Supl 1): 28-33.
- 215 Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, de Craen AJM, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376. doi:10.1136/bmj.b2376
- 216 Labarthe DR. *Epidemiology and prevention of cardiovascular diseases. A global challenge.* Gaithersburg, Md: Aspen Publishers; 1998.
- 217 Llisterri Caro JL, et al. Control de la hipertensión arterial y de otros factores de riesgo cardiovascular en población de alto riesgo asistida en Atención Primaria. Estudio EVENTO. *SEMERGEN* 2005; 31(2): 53-60.
- 218 Álvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T, Franch J, Ruilope LM, Banegas JR y Barrios V. en nombre del grupo PREVENCAT. Control del riesgo cardiovascular en Atención Primaria. *Med Clin (Barc)*. 2005; 124(11): 406-10.
- 219 Sanfélix G, Peiró S, Gosalbes V, Cervera P. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en España. Una aproximación desde los estudios observacionales. *Aten Primaria*. 2006; 38(5): 250-9.
- 220 De Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, De Teresa E, De Oya M, Sellers G, en representación del Grupo de Investigadores del Estudio PREVESE II. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 801-9.
- 221 Vegazo O, Banegas JR, Civeira F, Serrano P, Luengo E, Mantilla T. Prevalencia de las dislipemias en consultas ambulatorias del sistema sanitario español. Estudio Hispalipid. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 331-334.
- 222 Tranche S, López I, Mostaza Prieto JM, Soler B, Mantilla MT, Taboada M, et al. Control de factores de riesgo coronario en prevención secundaria: estudio PRESENA. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(20): 765-9.
- 223 Sainz Ruiz C, Fierro González D, González Fernández B, Rozada Camacho T, Suárez Fernández MJ, García-Norro Herreros FJ. La práctica clínica habitual no es suficiente para controlar a los pacientes dislipidémicos. *Aten Primaria* 2005; 36 (Supl 1): 165-84.
- 224 Cinza Sanjurjo S, et al. Características basales y manejo clínico de los primeros 3.000 pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población española de riesgo cardiovascular y renal). *Semergen*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.07.006>
- 225 de la Peña A, Suárez C, Cuende I, Muñoz M, Garré J, Camafort Mi, Roca B, Alcalá J. Control integral de los factores de riesgo en pacientes de alto y muy

---

alto riesgo cardiovascular en España. Estudio CIFARC. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 44 – 49.

<sup>226</sup> De la Peña Fernández A, Roca Villanueva B, Cuende Melero I, Calabuig Alborch JR, Montes Santiago J, Muñoz Rodríguez M, Piedracausa Selfa M, Suárez Fernández C. Efecto de una intervención global sobre el control integral de múltiples factores de riesgo en pacientes con alto o muy alto riesgo cardiovascular. *Estudio CIFARC 2. Rev Clin Esp.* 2007; 207(3): 112-20.

<sup>227</sup> Bertomeu V, Cordero A, Quiles J, Mazón P, Aznar J, Bueno H. Control de los factores de riesgo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica: registro TRECE. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(6): 807-11

<sup>228</sup> Kornelia Kotseva, David Wood, Guy De Backer, Dirk De Bacquer, Kalevi Pyörälä, Ulrich Keil, for the EUROASPIRE Study Group. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet* 2009; 373: 929–940.

<sup>229</sup> García Mancebo ML, Rubio Tejero AI, Tornel Osorio PL, Abellán Alemán J. *Rev Esp Salud Publica.* 2008; 82(4):423-32. Degree of knowledge and control in dyslipemia among doctors of Murcia Region, Spain (2004-2005)].

<sup>230</sup> Banegas JR, Serrano P, Luengo E, Vegazo O, Mantilla T, Civeira F. Dyslipidemia in outpatients' clinics: the gap between control perceived by physicians and objective control patterns. *Atherosclerosis* 2006; 188: 420-424.

<sup>231</sup> Gonzalez-Juanatey JR, Alegria-Ezquerria E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martinez V, Franch-Nadal J, Palma-Gamiz JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 801-6.

<sup>232</sup> Plan de Integral de Cardiopatía Isquémica (PICI) 2004-2007" editado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2003, accesible el 20/08/2008 en <http://www.anisalud.com/ficheros/PNCI.pdf>

<sup>233</sup> Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97

<sup>234</sup> Guías europeas SEC 2007: Guías de práctica clínica sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular: versión resumida. Cuarto Grupo de Trabajo Conjunto de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en la Práctica Clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61(1): e1-e49.

<sup>235</sup> Royo-Bordonada MA, et al. El estado de la prevención cardiovascular en España. *Med Clin (Barc).* 2013. [http:// dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.046](http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.09.046).

<sup>236</sup> Semergen.Doc de Dislipemias. Díaz Rodríguez A, García-Norro Herreros FJ, Fierro González D, Panisello Royo, JM, Rodríguez Arroyo LA, Serrano Cumpido A et al. Documentos clínicos de Semergen. Edicomplet 2009.

<sup>237</sup> Orueta R et al. SEMERGEN. 2008; 34(5): 235-43.

<sup>238</sup> Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.

- 
- <sup>239</sup> Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*. 2008; 11: 44–7.
- <sup>240</sup> Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70(2): 115.e1-e64.
- <sup>241</sup> Piñeiro F, Gil V, Donis M, Orozco D, Pastor R, Merino J. Relación entre el cumplimiento del tratamiento farmacológico y el grado de control en pacientes con hipertensión arterial, diabetes no insulino dependiente y dislipemias. *Med Clin (Barc)*. 1998; 111: 565-7.
- <sup>242</sup> Jover JL, Gil VF, Tortajada JL, Mora C, Giner C, Merino J. Efecto de la entrevista motivacional sobre la cumplimentación de la terapéutica farmacológica en pacientes con dislipemia. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116 Supl 2: 137-40.
- <sup>243</sup> Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, López de Andrés M, Corés Proeto E, López Zamorano JM, Moreno García JP, Martín de Pablos JL, Marín Fernández J. “Cumplimiento terapéutico de las dislipemias. Ensayo sobre la eficacia de la educación sanitaria”. *Atención Primaria* 1998; 22: 79-84.
- <sup>244</sup> García Navarro MD, Orozco Beltrán D, Gil Guillén V, Carratalá Munuera C, Terol Moltó C, Merino Sánchez J. Relación entre cumplimiento farmacológico y grado de control en pacientes con hipertensión, diabetes o dislipemia. *Med Clin (Barc)* 2001; 116 (Supl 2): 141-146.
- <sup>245</sup> Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Motero Carrasco J, Martín de Pablos JL, Chaves González R, Losada Ruiz C, Pastoriza Vilas JC. Therapy compliance in cases of hyperlipaemia, as measured through electronic monitors. Is a reminder calendar to avoid forgetfulness effective? *Atención Primaria*. 2007; 39(12): 661-8.
- <sup>246</sup> Mainar AS, Artieda RN; Influence of substitution of brand name for generic drugs on therapeutic compliance in hypertension and dyslipidemia. *Gac Sanit*. 2010; 24: 473-82.
- <sup>247</sup> Claxton. *Clin Ther* 2001; 23(8): 1296-1310.
- <sup>248</sup> Chowdhury et al. *Eur Heart J* 2013.
- <sup>249</sup> Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. Accounting for noncompliance in pharmaco-economic evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2001; 19: 1185–97.
- <sup>250</sup> Bitton A. Et al. The Impact of Medication Adherence on Coronary Artery Disease Costs and Outcomes: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*. Volume 126, Issue 4, April 2013, Pages 357.e7-357.e27.
- <sup>251</sup> Castellano JM, Sanz G, Peñalvo JL, Bansilal S, Fernández-Ortiz A, Alvarez L, Guzmán L, Linares JC, García F, D’Aniello F, Arnáiz JA, Varea S, Martínez F, Lorenzatti A, Imaz I, Sánchez-Gómez LM, Roncaglioni MC, Baviera M, Smith SC Jr, Taubert K, Pocock S, Brotons C, Farkouh ME, Fuster V. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 2071–82.
- <sup>252</sup> Choudry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications. *Arch Intern Med* 2011; 171: 814.

- 
- 253 Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002; 288: 455–61.
- 254 Huser MA, Evans TS, Berger V. Medication adherence trends with statins. *Adv Ther*. 2005; 22: 163–71.
- 255 Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 2009; 41(6): 342–348.
- 256 Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15-20.
- 257 Ho PM, Magid DJ, Masoudi FA, et al. Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6: 48. [doi: [10.1186/1471-2261-6-48](https://doi.org/10.1186/1471-2261-6-48)].
- 258 Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM program: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005-2011.
- 259 Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
- 260 Val Jiménez A, Amorós Battestero G, Martínez P, et al. Estudio descriptivo del cumplimiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green. *Aten Primaria* 1992; 10: 767-770.
- 261 Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA Study. *AIDS* 2002; 16: 605-613.
- 262 Thompson K, Kulkarni J, Segejew AA. Reliability and validity of a New Medication Adherence Rate Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000; 42: 241-247.
- 263 Krapek K, King K, Warren SS, et al. Medication adherence and associated hemoglobin A1 in type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1357-1361.
- 264 Márquez Contreras E. Evaluación práctica del incumplimiento. *Hipertensión* 2008; 25: 205-213.
- 265 López García-Ramos L. Tesis doctoral. Validación de la receta electrónica como método de medida del cumplimiento terapéutico. Universidad de Medicina de Sevilla 2013.
- 266 Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria* 2008; 40:413-8.
- 267 Van Dulmen S, Sluijs E, Van Dijk L, De Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res*. 2007; 7: 55.
- 268 Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Bompoin S, Billot L, Rodgers A. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with



---

or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310: 918–29.

<sup>269</sup> Chedlbauer A, Davies P, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 3: CD004371.

<sup>270</sup> Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keepanasseril A, Agoritsas T, Mistry N, Iorio A, Jack S, Sivaramalingam B, Iserman E, Mustafa RA, Jedraszewski D, Cotoi C, Haynes RB. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 11: CD000011.

<sup>271</sup> Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, Wilson PW, Gluckman TJ, Blumenthal RS, Stone NJ. Clinician-patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65: 1361–8.

<sup>272</sup> European Heart Network. Diet, Physical Activity and Cardiovascular Disease Prevention in Europe. Brussels, Belgium: European Heart Network, 2011.

<sup>273</sup> Schedlbauer A, Schroeder K, Peters TJ, Fahey T Intervenciones para mejorar la adherencia a la medicación hipolipemiante (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4.

<sup>274</sup> Finegold JA, Francis DP. What proportion of symptomatic side-effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? A response to letters. *Eur J Prev Cardiol*. 2015; 22: 1328–30.

<sup>275</sup> Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-1389.

<sup>276</sup> Wei L., Ebrahim S., Bartlett C., et al. Statin use in the secondary prevention of coronary heart disease in primary care: cohort study and comparison of inclusion and outcome with patients in randomised trials. *BMJ*. 2005; 330:821 [doi: 10.1136/bmj.38398.408032.8F].

<sup>277</sup> Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Eng J Med* 1996; 335: 1001-1009.

<sup>278</sup> Keech A, Colquhoun D, Best J, et al. LIPID Study Group: Secondary prevention of cardiovascular events with long-term pravastatin in patients with diabetes or impaired fasted glucose: results from the LIPID trial. *Diabetes Care* 2003; 26: 2713-2721.

<sup>279</sup> Saeki T, Sakuma N, Hayakawa K, et al. Low incidence of cardiac events in statin-administered patients in CAG study. *J Atheroscler Thromb* 2009; 16: 172-178.

<sup>280</sup> Alvarez-Sala LA, Suárez C, Mantilla T. Estudio PREVENCAT: control del riesgo cardiovascular en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 406-410.

- 
- <sup>281</sup> Suárez C, Cairols M, Castillo J, et al, en representación de los investigadores del registro REACH España. Control de factores de riesgo y manejo terapéutico de la aterotrombosis. Registro REACH España. *Med Clin (Barc)* 2007; 129: 446-450.
- <sup>282</sup> Phillips LS, Branco WT, Cook CB, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-834.
- <sup>283</sup> Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, et al. The association between compliance with antihypertensive drugs and modification of antihypertensive drug regimen. *J Hypertens* 2004; 22: 1831-1837.
- <sup>284</sup> De la Sierra, Zamorano JL, Ruilope LM. Application of hypertension guidelines in clinical practice: implementation of the 2007 ESH/ESC European practice Guidelines in Spain. *J Hypertens* 2009 (Supl): 27: S27-S32.
- <sup>285</sup> Bolaños E, Sarría-Santamera A. Perspectiva de los pacientes sobre la diabetes tipo 2 y relación con los profesionales sanitarios de atención primaria: un estudio cualitativo. *Aten Primaria* 2003; 32: 195-202.
- <sup>286</sup> Gabriel R, Alonso M, Segura A, Tormo MJ, Artigao LM, Banegas JR. Prevalencia, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Rev Esp Cardiología*. 2008; 61: 1030-1040.
- <sup>287</sup> Díaz Rodríguez A, Serrano Cumplido A, Fierro González D, Rodríguez Arroyo LA, García-Norro Herreros FJ, de Abajo Olea S. Pitavastatina: una nueva alternativa en el tratamiento de la dislipemia. *Clin Invest Arterioscl*. 2012; 24: 30-39.
- <sup>288</sup> Badia X, Lizán L. Reflexiones sobre la investigación de resultados en salud *Aten Primaria*. 2002; 30: 388-391.
- <sup>289</sup> Ruiz M, Campillo MA, Monfort J, Pardo A, Rejas J, Soto J. Adaptación al castellano y validación del cuestionario Arthritis Treatment Satisfaction Questionnaire. *Med Clin (Barc)*. 2005; 125: 84-92.
- <sup>290</sup> Herdman M. Medida de la calidad de vida relacionada con la salud. *Med Clin (Barc)*. 2000; 114: S22-S55.
- <sup>291</sup> Hall JA, Dornan MC. Patients sociodemographic characteristics as predictors of satisfaction with medical care: A meta-analysis. *Soc Sci Med*. 1990; 30: 811-818.
- <sup>292</sup> Kravitz RL. Patients' expectations for medical care: An expanded formulation based on review of the literature. *Med Care Res Rev*. 1996; 53: 3-27.
- <sup>293</sup> Lindez-Pelz S. Toward a theory of patient satisfaction. *Soc Sci Med*. 1982; 16: 577-582.
- <sup>294</sup> Shikiar R, Rentz AM. Satisfaction with medication: An overview of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value Health*. 2004; 2: 204-215.
- <sup>295</sup> Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Márquez Cabeza JJ. Estrategias para mejorar el cumplimiento terapéutico. *FMC*. 2001; 8: 558-573.

- 
- <sup>296</sup> Espinosa García J, Martell Claros N, Llerena Ruiz A, Fernández Bergés Gurrea D. Cumplimiento farmacológico en el tratamiento de la hipertensión arterial. Revisión de los estudios publicados entre los años 1975 y 2011. *Semergen* 2012; 38(5): 292-300.
- <sup>297</sup> González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev. Esp. Cardiología*. 2011; 64(4): 286-94.
- <sup>298</sup> Llisterri JL, Barrios V, de La Sierra A, Bertomeu V, Escobar C, González-Segura D. Control de la presión arterial en las mujeres hipertensas de 65 o más años de edad asistidas en atención primaria. Estudio MERICAP. *Rev. Esp. Cardiología*. 2011; 64(8): 654-60.
- <sup>299</sup> Alonso-Moreno FJ, Llisterri Caro JL, Rodríguez-Roca GC, Ferreiro Madueño M, González-Segura Alsina D, Divisón Garrote JA, Banegas JR, Barrios Alonso V, Lou Arnal S, Sánchez Ruiz T, Santos Rodríguez JA, Durá Belinchón R. Conducta del médico de Atención Primaria ante el mal control de los pacientes hipertensos. Estudio PRESCAP 2006. *Rev. Clin. Esp.* 2008; 208(8): 393-99.
- <sup>300</sup> De Pablos Velasco P, Salguero Chaves E, Mata Poyo J, De Rivas Otero B, García Sánchez R, Viguera Ester P. Calidad de vida y satisfacción con el tratamiento de sujetos con diabetes tipo 2: resultados en España del estudio PANORAMA. *Endocrinol Nutr.* 2014; 61: 18-26.
- <sup>301</sup> Cantero Sandoval AA. Percepción y cumplimiento del derecho de información a pacientes diabéticos en Atención Primaria: su relación con la adherencia y la satisfacción del usuario. Tesis Doctoral, 2016. Universidad de Murcia.
- <sup>302</sup> Benítez-Camps M, Dalfó-Baqué A, J. González-Elena L, Almazán-Altuzarra J, Martín-Rioboo E, Pérez-Zamora S. DISEHTAE: diagnóstico, seguimiento y control de la HTA. Visión de su abordaje global en España. *Hipertension y riesgo vascular*. 2010; 27(3): 99-107.
- <sup>303</sup> De Pablos Velasco P, Franch J, Banegas Banegas JR, Fernández Anaya S, Sicras Mainar A, Díaz Cerezo S. Estudio epidemiológico del perfil clínico y control glucémico del paciente diabético atendido en centros de atención primaria en España (estudio EPIDIAP). *Endocrinología y Nutrición*. 2009; 56(5): 233-240.
- <sup>304</sup> Baena-Díez JM, Félix FJ, Grau M, Cabrera de León A, Sanz H, Leal M, Elosua R, Rodríguez-Pérez MC, Guembe MJ, Torán P, Vega-Alonso T, Ortiz H, Pérez-Castán JF, Frontera-Juan G, Lapetra J, Tormo MJ, Segura A, Fernández-Bergés D, Marrugat J. Tratamiento y control de los factores de riesgo según el riesgo coronario en la población española del estudio DARIOS. *Rev. Esp. Cardiología*. 2011; 64(9): 766-773.
- <sup>305</sup> Rius Tarruella J, Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet J, Pintó Sala X. La diabetogenicidad de las estatinas: ¿son todas iguales? Estado de la cuestión. *Clin. Invest. Arterioscl.* 2015; 27(3): 148-158.

- 
- <sup>306</sup> Tobar M, Acuña O. Relación entre satisfacción usuaria y adhesividad al tratamiento y control de salud en usuarios diabéticos tipo 2. *Rev Chil Salud Pública*. 2012; 16(2): 131-136.
- <sup>307</sup> Massip C, Ortiz R, LLantá M, Peña M, Infante I. La evaluación de la satisfacción en salud: un reto a la calidad [en línea] La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología; 2008 [consultado 22 de julio de 2013]. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol34\\_4\\_08/spu13408.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/spu/vol34_4_08/spu13408.htm).
- <sup>308</sup> Ayuso D, Grande F. La gestión de enfermería y los servicios generales en las organizaciones sanitarias. España: Díaz de Santos; 2006.
- <sup>309</sup> Vilata JJ, Badia X. Effectiveness, satisfaction and compliance with imiquimod in the treatment of external anogenital warts. *Int J STD AIDS*. 2003; 14: 11-7.
- <sup>310</sup> Fernández-Martín LC, Iglesias de Sena H, Fombellida Velasco C, Vicente Torres I, Alonso Sardón M, Mirón Canelo JA. Satisfacción del paciente como indicador de calidad en salud mental. *Revista de Calidad Asistencial*. 2016; 31(5): 254-261.
- <sup>311</sup> Shen W, Kotsanos JG, Huster WJ, Mathias SD, Andrejasich CM, Patrick DL. Development and validation of the Diabetes Quality of Life Clinical Trial Questionnaire. *Med Care*. 1999; 37: AS45-AS66.
- <sup>312</sup> Ries RK, Jaffe C, Comtois KA, Kitchell M. Treatment satisfaction compared with outcome in severe dual disorders. *Community Ment Health J*. 1999; 35: 213-21.
- <sup>313</sup> Galiano MA, Calvo MS, Feito MA, Aliaga MW, Leiva S, Mujica B. Condición de salud de pacientes diabéticos y su satisfacción con el tratamiento para la enfermedad. *Ciencia y enfermería*. 2013; 19(2): 57-66.
- <sup>314</sup> Woodcock A, Bradley C. Validation of the HIV treatment satisfaction questionnaire (HIVTSQ). *Qual Life Res*. 2001; 10: 517-31.
- <sup>315</sup> Sánchez Piedra CA, García Pérez S, Prado Galbarro FJ, Sarría Santamera A. La satisfacción del paciente en la consulta de atención primaria: una aproximación España vs. Europa. *SEMERGEN*. 2014; 40(4): 235-236.
- <sup>316</sup> López-Torres Hidalgo J, López Gallardo Y, Párraga Martínez I, del Campo del Campo JM, Villena Ferrer A, Morena Rayo S. Satisfacción con el tratamiento antidepressivo. Validación del cuestionario "ESTA". *Rev. Esp. Salud Pública*. 2013; 87(6): 615-25.
- <sup>317</sup> Carbonell J, Badia X. Expectativas, preferencias y satisfacción de los pacientes con artritis reumatoide en tratamiento con infliximab. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131(13): 493-499.
- <sup>318</sup> Bleich SN, Özaltın E, Murray CJL. How does satisfaction with the health-care system relate to patient experience? *Bull World Health Organ*. 2009; 87: 271-8.
- <sup>319</sup> Paddison C, Elliott M, Parker R, Staetsky L, Lyrtzopoulos G, Campbell JL, et al. Should measures of patient experience in primary care be adjusted for case mix? Evidence from the English General Practice Patient Survey. *BMJ Qual Saf*. 2012; 21: 634-40.

---

<sup>320</sup> Torrelo A, Ortiz J, Alomar A, Ros S, Pedrosa E, Cuervo J. Calidad de vida relacionada con la salud, satisfacción y cumplimiento de los pacientes con dermatitis atópica moderada-grave que siguen un tratamiento farmacológico de mantenimiento. Estudio CONDA-SAT. *Actas Dermo-sifilológicas*. 2013; 104: 409-417.

<sup>321</sup> Mancera-Romero J, Carramiñana-Barrera F, Muñoz-González L, Guillén-Álvarez P, Murillo-García D, Sánchez-Pérez MR. Satisfacción de las personas con diabetes mellitus tipo 2 tras iniciar tratamiento con insulina. *Semergen*. 2016; 43: 298-306.

<sup>322</sup> García-Marín M, Osuna-Pérez MC. Efectividad de la información escrita de calidad en el aumento de la satisfacción con el servicio de fisioterapia durante la estancia hospitalaria de intervenidos quirúrgicamente por fractura de cadera. *Fisioterapia*. 2013; 35: 24-31.

<sup>323</sup> Castro D, Miranda P, Sánchez-Ballester F, Arumi D, Lizarraga I, Ebel C. Evaluación de los motivos del cambio de tratamiento para la vejiga hiperactiva. *Actas Urológicas Españolas*. 2011; 35: 73-79.

<sup>324</sup> Gil VF, Belda J, Piñeiro F, Merino J. Métodos para medir el cumplimiento. En: Gil VF, BELDA J, Piñeiro F, Merino J, editores. *El cumplimiento terapéutico*. Madrid: Doyma, 1999; 77-90.

<sup>325</sup> Baena-Díez JM, Gómez-Fernández C, Vilató-García M, Vázquez-Lazo EJ, Byram AO, Vidal-Solsona M. Registro del historial farmacoterapéutico de la historia clínica informatizada en pacientes con hipertensión arterial: un nuevo instrumento para valorar la adherencia terapéutica. *Aten Primaria*. 2011; 43(7): 336-342.

<sup>326</sup> Párraga Martínez I, López-Torres Hidalgo J, Del Campo Del Campo JM, Villena Ferrer A, Morena Rayo S, Escobar Rabadán F. Seguimiento de la adherencia al tratamiento antidepresivo en pacientes que inician su consumo. *Aten Primaria*. 2014; 46(7): 357-366.

<sup>327</sup> Sáez Béjar C, Suárez Fernández C. Situación actual del control global de los factores de riesgo cardiovascular. *Hipertensión y riesgo vascular*. 2009; 26(1): 28-36.

<sup>328</sup> Piñeiro F, Gil V, Pastor R, Donis M, Torres MT, Merino J. Factores implicados en el incumplimiento del tratamiento farmacológico en las dislipemias. *Aten Primaria* 1998; 21: 425-430.

<sup>329</sup> Llop Margalef JC, Hernández Anadón S, Bíttria Ibars J, Josa A, Crespo JM, Bejarano Romero F, Llor C. Estilos de vida de los sujetos que toman fármacos para dos o más factores de riesgo cardiovascular. Estudio TAR-RISC. *Aten Primaria*. 2011; 43(5): 229-235.

<sup>330</sup> Fuster V. Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). *Rev. Esp. Cardiología*. 2012; 65: 10-16.

<sup>331</sup> Gil VF, Rubio C, Piñeiro F, Belda J, Reyes P, Merino J. Cumplimiento terapéutico en las dislipemias: su magnitud, métodos de valoración y factores

---

implicados. IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. Clin Invest Arteriosclerosis. 1996; 8 (Supl 1): 26.

<sup>332</sup> Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ. Eficacia de una tarjeta sanitaria en el cumplimiento terapéutico de las dislipemias. Reunión Nacional de la Asociación de la Sociedad Española de hipertensión y Liga Española para la Lucha contra la HTA. Torremolinos, 2001. Libro Abstracts. Hipertensión; 2001.

<sup>333</sup> Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Corchado Albalat Y, Chaves González R, Grandio A, Losada Velasco C, et al. Eficacia de una intervención para mejorar el cumplimiento terapéutico en las dislipemias. Aten Primaria. 2004; 33: 443-50.

<sup>334</sup> Lipid Research Clinics. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results II. The relationships of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. The effect of poor compliance and treatment side effects on sample size requirements in randomized clinical trials. J Biopharmacol. 1994; 4: 223-32.

<sup>335</sup> Maenpää H, Heinonen OP, Manninen V. Medication compliance and serum lipid changes in the Helsinki Heart Study. Br J Clin Pharmacol. 1991; 32: 409-15.

<sup>336</sup> Avorn J, Monette J, Lanour A, Horda PHD, Bohn L, Monane M, et al. Persistencia en el uso de medicaciones hipolipemiantes. JAMA (ed esp). 1998; 7: 390-6.

<sup>337</sup> Cheng CW, Woo KS, Chan JC, Tomlinson B, You JH. Association between adherence to statin therapy and lipid control in Hong Kong Chinese patients at high risk of coronary heart disease. Br J Clin Pharmacol. 2004; 58: 528-35.

<sup>338</sup> Aguilar M, Franch-Nadal J, Font B, Gambús G. Estudio observacional transversal en consultas de atención primaria y atención hospitalaria del perfil clínico del paciente con diabetes mellitus tipo 2 no controlado en fase inicial de tratamiento (estudio EUPHORIA). Avances en Diabetología. 2011; 27(3): 69-77.

<sup>339</sup> Schooler C, Henderson V, Dunbar-Jacob J, Finnegan JR, Horne R, Urquhart J, et al. Patient Compliance. Experts Panel, Miami Beach. Florida, 2000.

<sup>340</sup> Atienza Martín FJ, Revuelta Pérez F. Influencia de factores psicológicos, sociales y familiares sobre el control, la demanda asistencial y la adherencia terapéutica en pacientes con alto riesgo cardiovascular. Tesis Doctoral. Universidad De Huelva. Departamento de Psicología Clínica, Experimental y Social 2016.

<sup>341</sup> Márquez Contreras E, De la Figuera Von Wichmann M. Evaluación de la situación actual del cumplimiento terapéutico en la hipertensión arterial en España, en opinión de los pacientes. Proyecto Cumplex II. Semergen. 2009; 35 (8): 369-375.

<sup>342</sup> De Frutos Echaniz E, Lorenz Castañé G, Manzotti C, Espínola Rodríguez A, Hernández Alonso AR, Val Jiménez A, Retana Puigmartí M. Cumplimiento terapéutico en pacientes con enfermedad cardiovascular. Clin. Invest. Arterioscl. 2008; 20(1): 8-13.

<sup>343</sup> Mendoza-Parra S, Merino JM, Barriga OA. Identificación de factores de predicción del incumplimiento terapéutico en adultos mayores hipertensos de

---

una comunidad del sur de Chile. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2009; 25(2): 105-112.

<sup>344</sup> Sicras Mainar A, Fernández de Bobadilla J, Rejas Gutiérrez J, García Vargas M. Patrón de cumplimiento terapéutico de antihipertensivos y/o hipolipemiantes en pacientes hipertensos y/o dislipémicos en Atención Primaria. *An. Med. Interna*. 2006; 23(8).

<sup>345</sup> Márquez Contreras E, De la Figuera Von Wichmann M, Roig Ponsa L, Naval Chamosa J. El cumplimiento terapéutico en la hipertensión arterial en España, según la opinión de los médicos de familia. *Proyecto Cumplex. Aten Primaria*. 2007; 39: 417-423.

<sup>346</sup> Orozco-Beltrán D, Carratalá-Munuera C, Gil-Guillén V. Mejorar la adherencia: una de las acciones más eficientes para aumentar la supervivencia de los pacientes en prevención secundaria. *Rev. Esp. Cardiología*. 2015; 15: 12-18.

<sup>347</sup> Pascual Fuster V, Ruiz Olivar E, Pintó Sala X. Control de la dislipidemia aterogénica en paciente diabético tipo 2: Procedimientos en la práctica clínica – Estudio LIPEDIA. *Clin Invest Arterioscl*. 2015; 27(2): 45-56.

<sup>348</sup> Lobos Bejarano JM, Galve E, Royo-Bordonada MÁ, Alegría Ezquerra E, Armario P, Brotons Cuixart C, Camafort Babkowski M, Cordero Fort A, Maiques Galán A, Mantilla Morató T, Pérez Pérez A, Pedro-Botet J, Villar Álvarez F, González-Juanatey JR. Posicionamiento del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular y la Sociedad Española de Cardiología en el tratamiento de las dislipemias. Divergencia entre las guías europea y estadounidense. *Rev Esp Cardiol*. 2014; 67: 913-9 - Vol. 67 Núm.11 DOI: 10.1016/j.recesp.2014.05.008

<sup>349</sup> González-Juanatey JR. Documento de consenso del policomprimido en prevención secundaria. ¿Incluye a los pacientes con stent? *Rev Esp Cardiología*. 2016; 995-996.

<sup>350</sup> Párraga-Martínez I, Escobar-Rabadán F, Rabanales-Sotos J, Lago-Deibe F, Téllez-Lapeira JM, Villena-Ferrer A, Blasco-Valle M, Ferreras-Amez JM, Morena-Rayó S, Del Campo-Del Campo JM, Ayuso-Raya MC, Pérez-Pascual JJ. Eficacia de una estrategia combinada para mejorar el control del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en pacientes con hipercolesterolemia. Ensayo clínico aleatorizado. *Rev Esp Cardiología*. En prensa. DOI 10.1016/j.recesp.2017.03.019

<sup>351</sup> Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez-Chamorro A, Pérez Merino EM, Martínez Martínez F, Fauus Dader MJ. Efecto de la actuación farmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular (Estudio EMDADER-CV-INCUMPLIMIENTO). *Aten Primaria*. 2011; 43(5): 245-253.

<sup>352</sup> Salinero-Fort M, Arrieta-Blanco F, Carrillo-de Santa Pau E, Martín-Madrado C, Piñera-Tames M, Vázquez-Martínez C, Abánades-Herranz JC. Eficacia del modelo PRECEDE, de educación para la salud, en el control metabólico y de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Rev. Clin. Española*. 2009; 209(7): 325-331.

- <sup>353</sup> Ciria de Pablo C, Moreno Palanco MA, Ibáñez Sanz P, Sánchez Luis C, Pizarro Portillo A. Control de los factores de riesgo en pacientes diabéticos en prevención secundaria. Estudio MIRVAS. Rev. Clin. Española. 2008; 208(3):118-123.
- <sup>354</sup> Barrios Alonso V, Escobar Cervantes C. Utilidad de la terapia combinada en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular. Rev. Clin. Española. 2010; 210(5): 230-236.
- <sup>355</sup> Royo-Bordonada MA, Lobos Bejarano JM, Villar Álvarez F, Sans S, Pérez A, Pedro-Botet J, Moreno Carriles RM, Maiques A, Lizcano Á, Lizarbe V, Gil Núñez A, Fornés Ubeda F, Elosua R, de Santiago Nocito A, de Pablo Zarzosa C, de Álvaro Moreno F, Cortés O, Cordero A, Camafort Babkowski M, Brotons Cuixart C, Armario P. Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las Guías Europeas de Prevención Cardiovascular 2012. Hipertension y riesgo vascular. 2013; 30(4):143-155.
- <sup>356</sup> Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Álvarez F, Elosua R, Brotons Cuixart C, Cortés O, Serrano B, Camafort Babkowski M, Gil Núñez A, Pérez A, Maiques A, de Santiago Nocito A, de Castro A, Alegría E, Baeza C, Herranz M, Sans S, Campos P. Adaptación española de las guías europeas de 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Gaceta Sanitaria. 2017; 31(3): 255-268.
- <sup>357</sup> Llisterri JL, Rodríguez-Roca GC, Pérez Llamas MÁ, Divisón JA, Barrios V, Lou S, Sánchez-Ruiz T, Prieto-Díaz MÁ, Durá-Belinchón R, Santos-Rodríguez JA, Beato-Fernández P, Ramón Banegas J, Ferreiro-Madueño M. Conducta del médico ante el mal control de la hipertensión arterial. Aportaciones de los estudios PRESCAP 2002 y PRESCAP 2006 al conocimiento de la inercia terapéutica en España. Semergen. 2010; 36(6): 336-341.
- <sup>358</sup> Gutiérrez Angulo ML, Lopetegui Uranga P, Sánchez Martín I, Garaigordobil Labdazabal M. Cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus 2. Rev Calidad Asistencial. 2012; 27: 72-7.
- <sup>359</sup> Ventura Cerdá JM, Martín Conde MT, Morillo Verdugo R, Tébenes Cortés M, Casado Gómez MÁ. Adherencia, satisfacción y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes infectados por el VIH con tratamiento antirretroviral en España. Estudio ARPAS. Farmacia hospitalaria. 2014; 38(4): 291-299.
- <sup>360</sup> Testa MA. Mejorar la terapia de diabetes: aumentar la satisfacción. DiabVoice. 2003; 48: 23-5.
- <sup>361</sup> Rofail D, Abetz L, Viala M, Gait C, Baladi JF, Payne K. Satisfaction and adherence in patients with iron overload receiving iron chelation therapy as assessed by a newly developed patient instrument. Value Health. 2009; 12: 16-9.
- <sup>362</sup> Ochando García A, Royuela García C, Hernández Meca ME, Lorenzo Martínez S, Paniagua F. Influencia de la satisfacción de los pacientes de una unidad de diálisis en la adherencia terapéutica. Enfermería Nefrológica. 2008; 11(4): 271-276.
- <sup>363</sup> Coyne K, Joshua-Gotlib S, Kimel M, Thompson C, Lewis A, Danilewitz M. Validation of the Treatment Satisfaction Questionnaire for Crohn's Disease (TSQ-C). Dig Dis Sci. 2005; 50: 252-8.



---

<sup>364</sup> Trask PC, Tellefsen C, Espindle D, Getter C, Yost K, Hsu M. Clinical variables are associated with treatment satisfaction in patients with breast, lung, and colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007; 25 Suppl 18:6608.

<sup>365</sup> Coyne KS, Wiklund I, Schmier J, Halling K, Degl'Innocenti A, Revicki D. Development and validation of a disease-specific treatment satisfaction questionnaire for gastro-esophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 3: 905-7.