



**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Ciencias de la Salud

“Aplicación de un plan de atención farmacéutica en  
pacientes con riesgo cardiovascular moderado-alto  
en una farmacia rural en la Región de Murcia: Un  
ejemplo de cooperación médico-farmacéutica”

Autor: Maravillas Sánchez Macarro

Director:

Dr. D. José Abellán Alemán

Dra. D<sup>a</sup>. Purificación Gómez Jara

Murcia, Octubre, 2015





**UCAM**

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Departamento de Ciencias de la Salud

“Aplicación de un plan de atención farmacéutica en  
pacientes con riesgo cardiovascular moderado-alto  
en una farmacia rural en la Región de Murcia: Un  
ejemplo de cooperación médico-farmacéutica”

Autor: Maravillas Sánchez Macarro

Director:

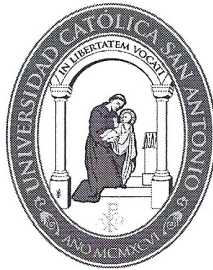
Dr. D. José Abellán Alemán

Dra. D<sup>a</sup>. Purificación Gómez Jara

Murcia, Octubre, 2015







# UCAM

UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE MURCIA

## AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

El Dr. D. JOSE ABELLAN ALEMAN y la Dra. D<sup>a</sup>. Purificación Gómez Jara como Directores<sup>(1)</sup> de la Tesis Doctoral titulada “**APLICACIÓN DE UN PLAN DE ATENCION FARMACEUTICA EN PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR MODERADO –ALTO EN UNA FARMACIA RURAL EN LA REGION DE MURCIA: UN EJEMPLO DE COOPERACIÓN MEDICO-FARMACEUTICA**” realizada por D<sup>a</sup>. MARAVILLAS SANCHEZ MACARRO en el Departamento de Ciencias de la Salud, **autorizan su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo que firmamos, para dar cumplimiento a los Reales Decretos 99/2011, 1393/2007, 56/2005 y 778/98, en Murcia a 30 de Julio de 2015.

<sup>(1)</sup> Si la Tesis está dirigida por más de un Director tienen que constar y firmar ambos.



A RICOTE, POR SU GENEROSIDAD



En primer lugar quiero agradecer a José Abellán Alemán y a Purificación Gómez Jara el haber aceptado la dirección de esta tesis, sin su ayuda no hubiera sido posible realizarla. A ambos les agradezco su buen hacer y el haberme introducido en la investigación.

A Julio Carbayo, mi estadístico, por la ilusión que generan sus palabras y el entusiasmo con que hemos trabajado.

La ayuda en el comienzo se la debo a mi querido amigo y compañero Arturo Ramírez que tomó las riendas del mismo con una ilusión y una entrega que recuerdo todavía.

Mención especial a mi otro amigo y compañero, el médico de Ricote, José María López Puche, sin él no se hubiese podido presentar este trabajo, creyó en el proyecto y me apoyó desde sus comienzos.

A mi querida auxiliar M<sup>a</sup>Carmen Guillamón por estar siempre ahí y ocuparse de la parte de captación y recuperación de pacientes, siempre pendiente y siempre con una sonrisa, inalterable al desencanto.

A Celedonio Moreno, alcalde de Ricote, por su apoyo con la charla grupal y además como participante del estudio, siempre dispuesto a ayudar.

A todos los participantes del trabajo que se pusieron a mi disposición desde el principio, con una generosidad y un saber hacer, que todavía hoy me sorprende y me llena de admiración.

A mi padre, a mi hermana y a mi madre, que me enseñó el valor del esfuerzo.

A Luis, Mara y Alejandra, mis hijos, por su apoyo, y por fin a mi compañero Luis, gracias por todo.



“El experimentador que no sabe lo que está buscando, no comprenderá lo que encuentra” Claude Bernard (1813-1878). Fisiólogo francés.





## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>29</b>
1.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA .....	29
1.2 ATEROSCLEROSIS .....	33
1.3 EL RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV).....	36
1.3.1 Causalidad en ciencias de la salud.....	36
1.3.2 Factores de riesgo cardiovascular .....	37
1.3.3 Estimación de riesgo cardiovascular y niveles de riesgo (Estratificación).....	54
1.3.4 Clasificación del riesgo: Aportes y limitaciones .....	89
1.3.5 Objetivos terapéuticos relacionados con FRCV .....	100
1.4 ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO .....	110
1.5 MODIFICACIÓN DE LOS ESTILOS DE VIDA. TERAPIAS COGNITIVO- CONDUCTUALES. CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO .....	128
<b>2. CAPÍTULO 2: HIPÓTESIS</b> .....	<b>151</b>
<b>3. CAPÍTULO 3: OBJETIVOS</b> .....	<b>153</b>
3.1 OBJETIVO PRIMARIO .....	153
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	153

<b>4. CAPÍTULO 4: MATERIAL Y MÉTODO</b> .....	<b>155</b>
4.1 TIPO DE ESTUDIO .....	155
4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCIÓN MUESTRAL Y ASIGNACIÓN A GRUPOS .....	156
4.3 TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO .....	158
4.3.1 Tamaño muestral. Cálculo de "n" .....	158
4.3.2 Procedimiento de muestreo .....	158
4.4 SELECCIÓN Y DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES A ESTUDIO. CRITERIOS DE CUMPLIMENTACIÓN .....	159
4.4.1 Variables determinadas en grupo control y grupo de intervención ....	159
4.4.2 Variables determinadas en grupo de intervención .....	170
4.5 DISEÑO DEL ESTUDIO Y PROGRAMA DE INTERVENCIÓN (Anexo 10) .....	172
4.6 LABOR DE CAMPO .....	183
4.7 CRONOGRAMA .....	183
4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	185
4.9 ASPECTOS ÉTICOS .....	186
<b>5. CAPÍTULO 5: RESULTADOS</b> .....	<b>187</b>
5.1 ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS Y CATEGÓRICAS AL COMIENZO DEL ESTUDIO .....	187
5.1.1 Análisis descriptivo de variables cuantitativas y categóricas al comienzo del estudio .....	188

5.1.2 Análisis descriptivo de grupos de estudio: grupo de intervención y grupo control. Comparación de grupos después de la aleatorización .....	193
5.2 DATOS EVOLUTIVOS .....	198
5.2.1 Comparación global de las principales variables categóricas al principio y al final del seguimiento. Prueba de Simetría exacta de McNemar .....	198
5.2.2 Comparación de las principales variables cuantitativas al principio y al final del estudio .....	213
5.2.3 Control de los principales factores de riesgo .....	218
5.2.4 Detección de nuevos factores de riesgo cardiovascular .....	233
5.3 COMPARACIÓN AL FINAL DEL ESTUDIO DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS Y CATEGÓRICAS ENTRE EL GRUPO DE INTERVENCIÓN Y EL GRUPO CONTROL .....	233
5.3.1 Análisis descriptivo de las variables cuantitativas al final del estudio .....	233
5.3.2 Análisis descriptivo de las principales variables categóricas al final del estudio .....	238
5.3.3 Comparación de variables cuantitativas al final del estudio .....	241
5.3.4 Comparación de variables cuantitativas al final del estudio en pacientes diabéticos .....	246
5.3.5 Comparación de variables cuantitativas al final del estudio en pacientes con alto riesgo cardiovascular .....	250
5.3.6 Comparación de variables cualitativas al final del estudio .....	253
5.4 RESULTADOS EN LA FASE DE INTERVENCIÓN .....	262

<b>6. CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN .....</b>	<b>265</b>
6.1 JUSTIFICACIÓN .....	265
6.2 SITUACIÓN DE LOS PARÁMETROS CARDIOVASCULARES EN LA POBLACIÓN ANALIZADA .....	266
6.3 REFERENCIAS EN ESPAÑA Y OTROS PAÍSES .....	267
6.4 CONSECUCCIÓN DE OBJETIVOS .....	270
6.5 CONSIDERACIONES FINALES .....	275
<b>7. CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES .....</b>	<b>277</b>
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>279</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>301</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1: Tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad de la enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardiaca en ambos sexos. España, 1975-2010 .....	31
FIGURA 2: Tendencia de tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio, enfermedad isquémica del corazón y enfermedad cerebrovascular en ambos sexos. España 1977-2010 .....	32
FIGURA 3: Factores de riesgo cardiovascular, según los criterios de la American Heart Association, 1999 .....	40
FIGURA 4: Factores de riesgo cardiovascular según Smith et al .....	41
FIGURA 5: Disminución porcentual de muertes por enfermedad coronaria atribuida a tratamientos y modificaciones en los factores de riesgo en distintas poblaciones. Modificado de Ford et al (31) .....	47
FIGURA 6: Tabla resumen estudio EUROASPIRE III .....	49
FIGURA 7: ESTUDIOS PRESCAP .....	51
FIGURA 8: Prevalencia de diabetes y trastornos relacionados en España .....	52
FIGURA 9: Prevalencia de Diabetes en España. Distribución por sexo y grupos de edad en porcentaje .....	53
FIGURA 10: Tabla de Framingham. Ecuación de Anderson .....	58
FIGURA 11: Tabla de Framingham según ATP III .....	59
FIGURA 12: Puntuación ECV para mujeres .....	60
FIGURA 13: Riesgo de ECV para mujeres .....	61

FIGURA 14: Puntuación de ECV para hombres .....	62
FIGURA 15: Riesgo de ECV para hombres .....	62
FIGURA 16: Tablas Regicor .....	64
FIGURA 17: Calculadora EXCEL-RCV (Pooled Cohort ecuations) .....	66
FIGURA 18: Estratificación del RCV según guía de HTA 2007.....	67
FIGURA 19: Factores con influencia pronóstica en la HTA según guía de HTA 2007 .....	69
FIGURA 20: Estratificación del RCV total en categorías de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto, según los valores de PAS y PAD y la prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de ERC y ECV sintomática, según guías europeas 2013 ESH/ESC para el manejo de la HTA.....	71
FIGURA 21: Factores diferentes de la PA en consulta que influyen en el pronóstico utilizados para la estratificación del RCV según guías europeas 2013 ESH/ESC para el manejo de la HTA .....	72
FIGURA 22: Criterios diagnósticos de la ERC (guías KDIGO).....	75
FIGURA 23: Clasificación en grados de la ERC .....	79
FIGURA 24: Pronóstico de la ERC según las categorías de FG y de albuminuria .....	80
FIGURA 25: Tabla Score calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de PAS y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad. Sans S et al. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España .....	82

FIGURA 26: Función de riesgo sin cHDL para mujeres en poblaciones con alto riesgo cardiovascular con ejemplos de riesgo estimado correspondiente a diferentes concentraciones de cHDL .....	84
FIGURA 27: Tabla de riesgo relativo (RR) para la mortalidad a 10 años .....	85
FIGURA 28: Ilustración del concepto edad en riesgo .....	87
FIGURA 29: Metabolismo de la homocisteína. Fuente: Rafani Dinavani MD, Bonita Falkner MD. J Clin Hypertens 2004 .....	93
FIGURA 30: Predicción del riesgo de muerte por cardiopatía isquémica o de IM no fatal según el modelo de análisis de regresión de COX bivariante basado en la relación entre la CCAC (cuantificación del calcio arterial coronario) basal y el riesgo calculado mediante la tabla de Framingham .....	96
FIGURA 31: Diseño de elementos de decisión para conseguir objetivos glucémicos teniendo en cuenta una mayor o menor exigencia. Fuente: Ismail Beigi et al (123) .....	106
FIGURA 32: Funciones asistenciales del farmacéutico .....	111
FIGURA 33: Algoritmo del procedimiento para la dispensación según Foro 2007 .....	118
FIGURA 34: Diagrama general de indicación farmacéutica .....	120
FIGURA 35: Procedimiento para el seguimiento farmacoterapéutico .....	122
FIGURA 36: Modelo de estado de situación .....	123
FIGURA 37: Proceso de identificación de RNM .....	124
FIGURA 38: Hoja de intervención farmacéutica (RNM). Fuente: Programa Dáder Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. CTS-131 Universidad de Granada. ....	125

FIGURA 39: Terapia diabetes tipo 2. Recomendaciones generales. Fuente: Inzuchi et al (122) .....	128
FIGURA 40: Actitud a tomar en función de la fase del proceso de abandono del tabaco de los fumadores .....	131
FIGURA 41: Pirámide de la dieta mediterránea confeccionada por la Fundación de la Dieta Mediterránea de Barcelona (2010) (166).....	135
FIGURA 42: Incidencia de complicaciones cardiovasculares en los 7447 participantes del estudio PREDIMED según análisis de estimaciones de Kaplan-Meier .....	138
FIGURA 43: Incidencia de diabetes en los tres grupos de intervención (modelo de regresión de Cox). Dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, (a) línea verde, dieta mediterránea suplementada con frutos secos, (b) línea marrón y grupo control (c) .....	139
FIGURA 44: Clasificación de obesidad, sobrepeso, normalidad y desnutrición según IMC. SEEDO 2000 .....	142
FIGURA 45: Medición del perímetro abdominal .....	144
FIGURA 46: Algoritmo diagnóstico del incumplimiento. Fuente: Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 29 N°2-2005 .....	150
FIGURA 47: Esquema del estudio .....	155
FIGURA 48: Valores máximos saludables del Perímetro Abdominal según la OMS .....	162
FIGURA 49: Tensiómetro oscilométrico OMRON MX3 PLUS .....	162
FIGURA 50: Esquema de actividades en el grupo de intervención .....	174
FIGURA 51: Fotos de la Charla grupal .....	176



FIGURA 52: Entrevista motivacional .....	177
FIGURA 53: Diapositivas sobre alimentación .....	178
FIGURA 54: Aterosclerosis .....	181
FIGURA 55: Actuación sinérgica de los FRCV .....	182
FIGURA 56: Calendario y programación .....	184
FIGURA 57: PAS al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control .....	244
FIGURA 58: PP al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control .....	245
FIGURA 59: PAS en diabetes al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control .....	248
FIGURA 60: Puntuación Framingham en diabetes al inicio y al final por grupos de intervención y control .....	249
FIGURA 61: Cumplimiento terapéutico al inicio y final del estudio por grupos de intervención y control .....	256
FIGURA 62: Glucosa Basal Alterada (GBA) al inicio y al final por grupos de intervención y control .....	257
FIGURA 63: TFG moderadamente disminuida (TFG<60 ml/min) al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control .....	258
FIGURA 64: Enfermedad cardiovascular (ECV) o enfermedad renal al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control .....	259
FIGURA 65: Gráfico de sectores de los PRM en número y porcentaje .....	264



**ÍNDICE DE TABLAS DE RESULTADOS**

TABLA 1: Variables cuantitativas. Descriptivo de edad, variables antropométricas y variables clínicas al comienzo del estudio .....	188
TABLA 2: Variables cuantitativas. Descriptivo de las principales variables bioquímicas al comienzo del estudio .....	189
TABLA 3: Variables cualitativas. Descriptivo de las principales variables categóricas al inicio del estudio .....	190
TABLA 4: Comparación de la edad, medidas antropométricas y clínicas entre los grupos de intervención y control, después de la aleatorización .....	193
TABLA 5: Comparación de los principales parámetros analíticos entre los grupos de intervención y control, después de la aleatorización .....	194
TABLA 6: Comparación entre los grupos de intervención y control en las variables cualitativas después del proceso de aleatorización .....	195
TABLA 7: Cambio de variables binarias entre análisis inicial y final. Datos globales .....	198
TABLA 8: Cambio de variables binarias entre análisis inicial y final. Grupo de intervención y grupo control .....	201
TABLA 9: Cambio de variables con más de 2 categorías entre análisis inicial y final. Datos globales .....	203
TABLA 10: Valoración del cambio de la variable RCV score inicial/final .....	204
TABLA 11: Valoración del cambio de la variable hábito de fumar inicial /final..	205

TABLA 12: Valoración del cambio de la variable Obesidad inicial /final.....	206
TABLA 13: Cambio de variables con más de 2 categorías entre análisis inicial y final. Grupo de intervención y grupo control.....	207
TABLA 14: Valoración del cambio de la variable RCV score inicial /final en el grupo intervención .....	208
TABLA 15: Valoración del cambio de la variable RCV score inicial/final en el grupo control.....	209
TABLA 16: Valoración del cambio de la variable hábito de fumar inicial/final en el grupo de intervención .....	210
TABLA 17: Valoración del cambio de la variable hábito de fumar inicial/final en el grupo control .....	210
TABLA 18: Valoración del cambio de la variable Obesidad (IMC) inicial/final en el grupo intervención .....	211
TABLA 19: Valoración del cambio de la variable Obesidad (IMC) inicial/final en el grupo control .....	211
TABLA 20: Medida del cambio del IMC, perímetro de la cintura, PAS, PAD, PP y FC en el grupo de intervención y grupo control .....	213
TABLA 21: Medida del cambio de las principales variables bioquímicas en el grupo de intervención y grupo control .....	214
TABLA 22: Medida del cambio de las principales variables clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos en el grupo de intervención y grupo control .....	216
TABLA 23: Control HTA inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control. Control HTA en pacientes diabéticos y por grupos de intervención y control .....	218

TABLA 24: Control Dislipemias inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control .....	219
TABLA 25: Control Dislipemias inicial/final en muestra con RCV alto, grupo de intervención y grupo control. Control Dislipemias en muestra con RCV muy alto .....	220
TABLA 26: Control Diabetes inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control .....	222
TABLA 27: Control Obesidad inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control .....	223
TABLA 28: Control Tabaquismo inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control .....	224
TABLA 29: Comparación entre los grupos de intervención y control en las variables controlados después de la aleatorización .....	226
TABLA 30: Comparación entre los grupos de intervención y control en las variables controlados al final del estudio .....	227
TABLA 31: Cambio de variables controlados entre análisis inicial y final. Datos globales .....	229
TABLA 32: Cambio de variables controlados entre análisis inicial y final. Grupo de intervención y Grupo Control .....	231
TABLA 33: Análisis global de las variables cuantitativas al final del estudio .....	233
TABLA 34: Análisis descriptivo de variables cuantitativas según grupo de intervención (GI) y grupo control (GC) .....	235
TABLA 35: Análisis descriptivo de las principales variables categóricas al final del estudio .....	238

TABLA 36: Comparación de la edad, medidas antropométricas y clínicas al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control .....	241
TABLA 37: Comparación de los parámetros analíticos entre los grupos de intervención y control, al final del estudio .....	242
TABLA 38: Comparación de la edad, medidas antropométricas y clínicas al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control, en pacientes diabéticos .....	246
TABLA 39: Comparación de los parámetros analíticos entre los grupos de intervención y control, al final del estudio en pacientes diabéticos .....	247
TABLA 40: Comparación de la edad, medidas antropométricas y clínicas al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control, en pacientes con alto RCV .....	250
TABLA 41: Comparación de los principales parámetros bioquímicos al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control, en pacientes con alto RCV .....	251
TABLA 42: Comparación de variables cualitativas al final del estudio en el grupo de intervención y grupo control .....	253
TABLA 43: Resultados de las medidas de impacto utilizadas al concluir el estudio de intervención .....	260
TABLA 44: Tabla de clasificación de los PRM según su número y porcentaje ...	263

**SIGLAS Y ABREVIATURAS**

ECV: Enfermedad cardiovascular CV: Cardiovascular

EC: Enfermedad coronaria.

ACV: Accidente cerebrovascular.

EAP: Enfermedad arterial periférica.

UE: Unión Europea.

AVAD: Años de vida ajustados a discapacidad.

MONICA: Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease.

SEA: Sociedad Española de Aterosclerosis.

FR: Factor de riesgo.

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular.

PA: Presión arterial.

PAS: Presión arterial sistólica.

PAD: Presión arterial diastólica.

FG: Filtrado glomerular.

ERC: Enfermedad renal crónica.

EBB: Efecto bata blanca.

EDTA: Etilendiaminotetracético.

FCEV: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

FCF: Factor de crecimiento de fibroblastos.

GIM: Grosor íntima-media.

EMPs: Micropartículas endoteliales.

PCR: Proteína C reactiva.

LDL: Low Density Lipoprotein Lipoproteína de baja densidad.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

Hs-PCR: PCR ultrasensible.

AUC: Área Under Curve (Área bajo la curva).

ROC: Receiver Operating Characteristic (Curva de rendimiento diagnóstico).

TC: Tomografía computarizada.

EUROASPIRE: European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events.

DYSIS: Dyslipemia International Study.

DIAPRESIC: Diagnostico y prevención secundaria del infarto cerebral en España.

IL-6: Interleucina.

PRM: Problema relacionado con medicamentos.

RNM: Resultados negativos asociados a la medicación.

IPM: Información personalizada del medicamento.

IMS: Intervención mínima sistematizada.

CM: Consejo mínimo.

LOPD: Ley orgánica de protección de dat



## CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

### 1.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA

La enfermedad cardiovascular (ECV) aterosclerótica es un trastorno crónico que se desarrolla de manera insidiosa a lo largo de la vida y suele estar avanzada cuando aparecen los síntomas. Es la principal causa de muerte prematura en Europa, es una causa además importante de invalidez y contribuye significativamente al aumento del coste sanitario (1).

Las entidades clínicas más importantes son la enfermedad coronaria (EC), los accidentes cerebrovasculares (ACV) isquémicos y la enfermedad arterial periférica (EAP).

En Europa la ECV es la mayor causa de muerte prematura y de pérdida de años de vida ajustados a discapacidad (AVAD), este parámetro representa un combinado de muerte prematura y vivir con la enfermedad, su frecuencia aumenta en los países en desarrollo. Cada año la enfermedad cardiovascular causa 4 millones de muertes constituyendo un 47% del total de muertes en Europa: 52% en mujeres (22% EC, 15% ACV y un 15% otras ECV) y 42% en varones (20% EC, 10% ACV y un 12% otras ECV) (1).

La tasa estandarizada, por edad, de pérdida de AVAD es del 23% en Europa (11% EC, 7% ACV y un 5% otras ECV); dicha tasa para la EC en Ucrania, Rusia y Bielorrusia es al menos 3 veces mayor que en España, Italia o Francia. La situación es similar para el ACV donde la tasa en Rusia es 5 veces mayor que en Reino Unido (1).

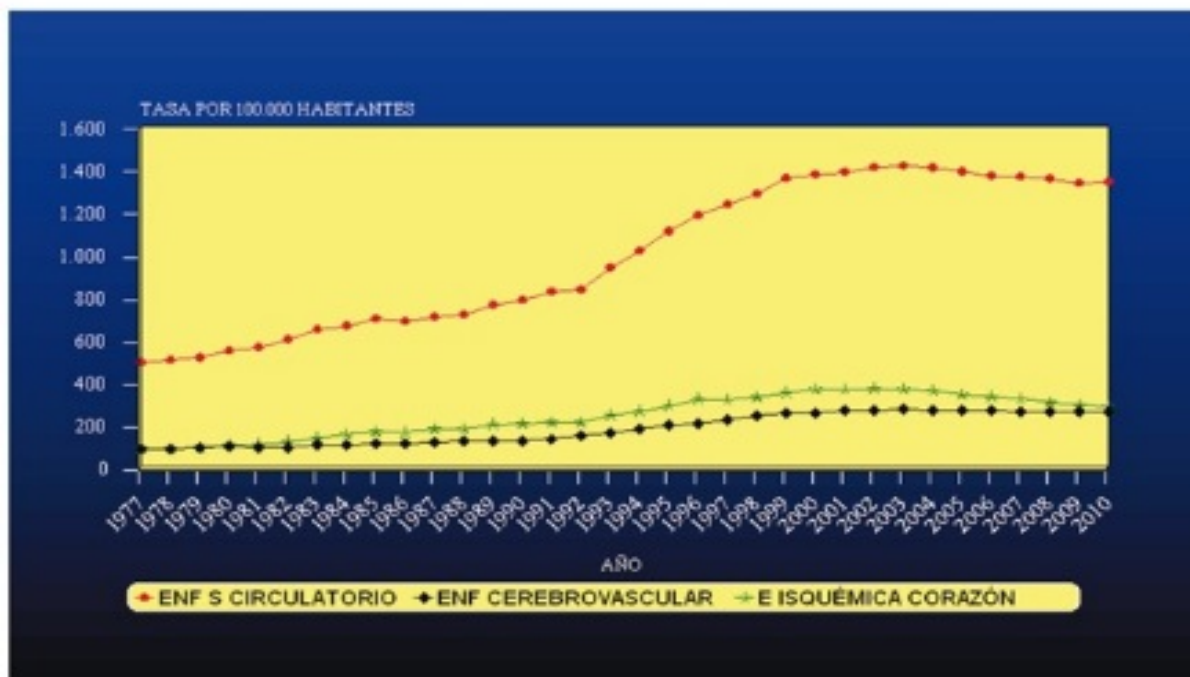
Las tasas de mortalidad de EC son generalmente mayores en Europa Central y del Este que en Norte, Sur y Oeste de Europa y las tasas de mortalidad por ACV son mucho mayores en Europa central y del Este que en Norte, Sur y Oeste (1).

La mortalidad CV está cambiando, con una disminución en las tasas estandarizadas por edad en la mayoría de los países europeos, aunque siguen siendo altas en Europa oriental. El coste económico anual de la ECV en la Unión Europea (UE) es de 196 billones de euros en costes sanitarios directos e indirectos (1).

En la actualidad no existe una fuente estandarizada de toda Europa para los datos de la morbilidad CV, los resultados del proyecto MONICA (Multinational Monitoring of trends and determinantes in Cardiovascular disease) demuestran una tendencia heterogénea en la incidencia de la ECV en Europa en las décadas de los 80 y 90 del siglo pasado (2); sin embargo este patrón está cambiando, recientes informes indican que la morbimortalidad se está estabilizando (1).

En el ámbito nacional, el informe de la Sociedad española de aterosclerosis (SEA) 2007, determina que las tasas de mortalidad ajustadas por edad de España para la ECV son más bajas que en otros países occidentales, si bien las de mortalidad por enfermedad cerebrovascular ocupan una posición intermedia baja. Estas tasas están disminuyendo en España desde 1975. En el periodo 1975-2004 tuvieron un descenso medio anual del 3,1 %, la mayor parte atribuible a la mortalidad cerebrovascular, con una disminución media anual del 4,2%, siendo la disminución de la mortalidad isquémica del corazón del 1,2% anual (3).

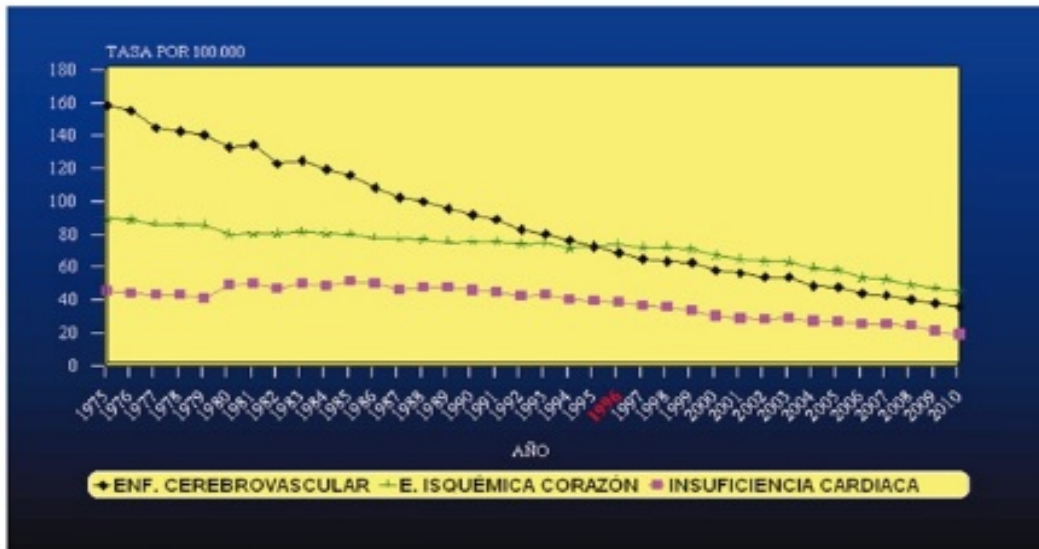
La actualización del informe SEA2007 (4) indica las tendencias de la tasa de mortalidad de ECV ajustada por edad en la serie 1975-2010 (figura1).



Fuente: Actualización del Informe SEA 2007

Figura 1: Tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad de la enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular e insuficiencia cardíaca en ambos sexos. España, 1975-2010.

La mitad de este descenso medio del 3.1% anual se debe a la reducción de los factores de riesgo (FR), como el colesterol, la presión arterial (PA) elevada y el tabaquismo (5), sin embargo el aumento de la obesidad y la diabetes, junto con la mayor supervivencia de los pacientes y el envejecimiento de la población ha hecho que en términos absolutos el impacto de la enfermedad cardiovascular haya aumentado en España, habiéndose triplicado las cifras de morbilidad hospitalaria desde 1980 aunque en la última década parece haberse estabilizado (figura 2).



Fuente: Actualización del Informe SEA 2007

Figura 2: Tendencia de tasa de morbilidad hospitalaria de las enfermedades del sistema circulatorio, enfermedad isquémica del corazón y enfermedad cerebrovascular en ambos sexos. España 1977-2010.

Según datos del INE (Instituto Nacional de Estadística), las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la primera causa de muerte para la población española, originando en 2012 un total de 122.097 muertes (55.192 en varones y 66.905 en mujeres), lo que supone el 30% de todas las defunciones (el 27% en varones y el 34% en mujeres), con una tasa bruta de mortalidad de 261 por 100.000 habitantes al año (239 en varones y 282 en mujeres).

Los 2 principales componentes de las enfermedades del sistema circulatorio son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular que en conjunto producen el 53 % de la mortalidad cardiovascular total. Las enfermedades del sistema circulatorio determinaron 4.676.862 estancias hospitalarias. Se mantiene la tendencia descendente de tasas de mortalidad de los últimos años.

El grupo de las enfermedades del sistema circulatorio se mantiene como primera causa de muerte seguida de los tumores. Por sexo los tumores fueron la primera causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres, en cambio las enfermedades del sistema circulatorio fueron la primera causa de mortalidad femenina y la segunda entre los hombres (6).

La mortalidad disminuye pero los costes se disparan, esto es consecuencia de 3 fenómenos. En primer lugar la mortalidad ajustada disminuye, pero al aumentar la edad de la población, la incidencia cruda desciende mucho menos.

En segundo lugar una mayor eficacia de tratamientos en fase aguda y crónica de la enfermedad contribuye a disminuir la mortalidad, pero hace que ésta se cronifique por lo que la prevalencia de la enfermedad sigue aumentando (7).

Por último el nº de hospitalizaciones por ictus y enfermedad coronaria disminuye ligeramente en nuestro país pero el coste unitario de cada ingreso no deja de crecer y llegará un momento en el cual sea difícilmente asumible con el modelo actual. Es imprescindible por tanto la prevención primaria de la enfermedad y sobre todo de sus factores de riesgo (8).

El control de los factores de riesgo en la prevención secundaria es claramente insuficiente, los datos del estudio EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events) o DYSIS Spain Study (Dyslipemia International Study) en pacientes con cardiopatía isquémica en España (9) o el estudio DIAPRESIC (Diagnostico y prevención secundaria del infarto cerebral en España) (10) en pacientes con ictus informan claramente que estamos lejos de un control aceptable de los factores de riesgo.

## 1.2 ATEROSCLEROSIS

El diccionario de la Real Academia de la Lengua Española (RAE) define el término arteriosclerosis como endurecimiento más o menos generalizado de las arterias propio de la edad, el término aterosclerosis implica un endurecimiento de los vasos sanguíneos en especial de ciertas arterias, por la formación de ateromas.

Por tanto la aterosclerosis determina un proceso patológico que afecta a las arterias grandes y medianas en cuya túnica íntima se desarrollan lesiones ricas en lípidos (ateromas), que producen disfunción arterial, obstrucción de la circulación sanguínea e isquemia. Se trata de una afección progresiva y se reconocen varias etapas de desarrollo del ateroma.

Las lesiones iniciales incluyen estrías de grasa que se crean desde la infancia y están compuestas por macrófagos llenas de lípidos llamados "foam cells" o células espumosas. Estas lesiones que se desarrollan hasta convertirse en placas fibrosas consisten en un núcleo de lípidos y macrófagos ricos en lípidos rodeados por una matriz de tejido conjuntivo; estas placas pueden calcificarse y volverse lo suficientemente grandes para obstruir la luz de la arteria, sin embargo la oclusión aguda no suele ser debida a una trombosis en el sitio de la placa, se debe a un desprendimiento endotelial o rotura de la misma, con exposición del núcleo trombogénico.

La disfunción del endotelio es un factor subyacente importante que estimula tanto el desarrollo de ateromas como la trombosis posterior, aunque los síntomas dependen del sitio donde se produce la obstrucción, la aterosclerosis es esencialmente una afección generalizada y los pacientes con vasculopatía periférica tienen probabilidad de mostrar también signos de cardiopatía isquémica (11).

Debido a sus efectos trombogénicos, se ha sugerido que la hiperhomocisteinemia puede constituir un factor de riesgo independiente, aunque la magnitud de su efecto es baja y no siempre constante debido a factores de confusión relacionados con aspectos nutricionales, metabólicos (como enfermedad renal) y del estilo de vida. Su importancia no está clara.

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es una etapa crucial en la aterogénesis. Los receptores scavenger (barrederos), expresados en macrófagos, para LDL oxidadas, inducen disfunción endotelial y los subsiguientes eventos que conducen a la placa ateromatosa.

La inflamación parece contribuir de forma importante al desarrollo y progresión de la aterosclerosis, así como en los sucesos agudos debidos a la inestabilidad de placa. Varios estudios han demostrado que existe una asociación entre la proteína C reactiva (PCR), un marcador de la inflamación, y los sucesos cardiovasculares, aunque su participación concreta no está clara. Las estatinas que reducen los lípidos y han demostrado reducir las incidencias o eventos clínicos, también han demostrado que reducen el progreso de la aterosclerosis probablemente por un efecto sobre la inflamación. Se han sugerido otros efectos como la mejoría de la disfunción del endotelio un efecto sobre la trombosis, efectos pleiotrópicos de las estatinas que son discutidos en la actualidad.

Por tanto, inflamación, estrés oxidativo y disfunción del endotelio combinado con alteraciones en la coagulación y función de las plaquetas darían lugar a la placa de ateroma, constituida por 3 componentes:

- Células: macrófagos, linfocitos T y células musculares lisas vasculares.
- Matriz conectiva: compuesta de colágeno, fibras elásticas y proteoglicanos.
- Lípidos: sobre todo colesterol libre y esterificado.

En resumen, la aterosclerosis es un proceso inmunoinflamatorio crónico de origen multigénico y multifactorial, que comienza tempranamente por una disfunción del endotelio vascular y por modificaciones oxidativas de los lípidos sanguíneos atrapados en el subendotelio vascular. Se desarrolla intermitentemente, el crecimiento de las placas es discontinuo con periodos de inactividad y otros de rápida evolución, el resultado final es la aparición y desarrollo de lesiones, con mayor o menor contenido lipídico, presencia de colágeno, fibras elásticas, calcio y en casos avanzados complicaciones como rotura o fisura de la placa y trombosis.

### 1.3 EL RIESGO CARDIOVASCULAR (RCV)

#### 1.3.1 Causalidad en ciencias de la salud

En epidemiología se define la causalidad como el estudio de la relación etiológica entre una exposición y un efecto.

Se denomina **causa** a toda condición que sola o acompañada de otras condiciones, inicia o permite iniciar una secuencia de acontecimientos que producen un determinado efecto. Una causa se denomina suficiente si inevitablemente produce la enfermedad, mientras que la causa necesaria es imprescindible que esté presente para que aparezca la enfermedad.

Se denomina **riesgo** a la probabilidad de desarrollar una enfermedad por estar expuesto a determinados factores (llamados de riesgo).

Se denomina **factor de riesgo** a aquellas variables cuya presencia incrementan la probabilidad de ocurrencia de una enfermedad, interviniendo en su producción. Deben estar presentes antes del inicio de la enfermedad y no tienen por qué tener una relación directa con ella. Por el contrario el marcador de riesgo se refiere a características endógenas que no son controlables epidemiológicamente y que definen a individuos particularmente vulnerables. Señalan un aumento de riesgo de padecer la enfermedad, sin influir directamente en su producción.

Son **indicadores de riesgo** o signos precursores de la enfermedad, aquellas características cuya presencia pone de manifiesto de forma precoz la aparición temprana de la enfermedad. Son características unidas a la enfermedad en su periodo preclínico que no influyen en su producción.

La **población de riesgo** se refiere a aquella que está expuesta a un factor y es susceptible de padecer la enfermedad.



A lo largo del tiempo se han ido proponiendo distintos modelos de causalidad. Ya en el siglo XIX apareció el modelo determinista puro de Koch-Henle (1887), propuesto para el estudio de enfermedades infecto-contagiosas. Este modelo presentaba serias limitaciones pues consideraba la existencia de un factor que es causa necesaria, suficiente y específica de un desenlace. Para resolver estos problemas aparece el modelo determinista modificado que propone que la causa de un suceso consista en una conjunción de componentes, que actúan en concierto, denominados conjuntos o "clusters" de factores causales.

El investigador debe recurrir a la teoría de la probabilidad y a las técnicas estadísticas, y es en este contexto en el que se utiliza el término factor de riesgo en lugar de causa para referirnos a aquella variable que, supuestamente aumenta la probabilidad de que el sujeto llegue a presentar la enfermedad.

Como resultado de estas investigaciones, se han determinado una serie de criterios que pueden ayudar a realizar un juicio de causalidad. Los más importantes son los siguientes: secuencia temporal, plausibilidad biológica, consistencia con otras investigaciones, fuerza de la asociación, relación dosis-respuesta, reversibilidad y diseño del estudio (12).

### **1.3.2 Factores de riesgo cardiovascular.**

El FRCV es una condición (característica personal o ambiental) que aumenta el riesgo de un individuo para desarrollar un evento cardiovascular como angina, IM, muerte súbita, ictus, arteriopatía periférica o muerte por cualquier causa cardiovascular. Puede ser endógeno o exógeno, pero puede ser controlado, precede al comienzo de la enfermedad y está asociado con un aumento en su frecuencia: tabaco, obesidad, DM, hipertensión o dislipemia. La edad, el sexo masculino y la historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, aspectos todos ellos no modificables, reciben el nombre de marcadores de riesgo cardiovascular, aumentan el riesgo de padecer la enfermedad, pero no son responsables "per se" de su producción.

La edad es un marcador de riesgo importante no relacionado causalmente con la enfermedad cardiovascular, pero refleja la "carga" acumulada de placa aterosclerótica y la duración de la exposición a otros factores de riesgo (13). Los antecedentes familiares traducen la existencia de una predisposición genética sobre la que conocemos muy poco todavía, pero que sin duda tiene una importancia relativa importante.

La aterosclerosis se desarrolla de forma insidiosa durante años y a menudo se encuentra en estado avanzado cuando aparecen los síntomas. La muerte por ECV aparece frecuentemente de forma súbita y antes de que se disponga de atención médica, de forma que muchas intervenciones terapéuticas no pueden aplicarse o son sólo paliativas.

Sabemos que la ECV no responde a una sola causa, no es unifactorial, responde a distintas circunstancias que se asocian con la mayor aparición de la enfermedad y que constituyen los denominados factores de riesgo.

La investigación epidemiológica de estas últimas décadas ha identificado numerosas variables biológicas o sociodemográficas relacionadas con el riesgo de presentar una ECV.

La importancia de un factor de riesgo radica en tres relaciones fundamentales:

- La relación biológica entre el factor y el proceso de aterosclerosis.
- La fuerza estadística de su asociación con la aparición de ECV.
- La observación de un gradiente de riesgo asociado a la exposición, a mayor exposición mayor riesgo.

Los factores de riesgo causales de enfermedad cardiovascular se han clasificado de distintas formas pero una de las más aceptadas y difundida, aunque antigua sigue vigente, es la clasificación de Grundy, según los criterios de la AHA (American Heart Association) (1999) (14). Esta clasificación (figura 3) establece varias categorías con grados decrecientes de certeza que respaldan la

relación causal entre el FRCV y las ECV, diferenciando entre factores causales o mayores, condicionales o predisponentes.

Factores de riesgo mayores e independientes. Son aquellos sobre los que existe una sólida evidencia epidemiológica de su probable relación causal con la ECV:

- Tabaquismo.
- Hipertensión arterial (HTA).
- Concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol).
- Concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL-colesterol).
- Diabetes mellitus.
- Edad madura.

Factores de riesgo condicionales. Son factores asociados a un incremento de la probabilidad de desarrollo de ECV, si bien su relación de causalidad y contribución cuantitativa no han sido bien documentadas:

- Hipertrigliceridemia (HTG.)
- Lipoproteínas de baja densidad pequeñas.
- Hiperhomocisteinemia.
- Lipoproteína A (LpA) elevada.
- Aumento de factores protrombóticos.
- Marcadores inflamatorios: Proteína C reactiva ultrasensible (PCR ultrasensible).

Factores de riesgo predisponentes. No tienen una relación de causalidad directa con la ECV, pero si indirecta, ya que contribuyen al desarrollo de uno o varios de los factores de riesgo mayores y/o condicionales:

- Obesidad.
- Obesidad abdominal.
- Inactividad física.
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura.
- Características étnicas y factores psicosociales.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR		
Factores de riesgo mayores	Factores de riesgo condicionantes	Factores de riesgo predisponentes
Tabaquismo Hipertensión arterial (HTA) Colesterol total elevado y LDL-colesterol elevado HDL-colesterol bajo Diabetes mellitus Edad madura	Hipertrigliceridemia (HTG) Lipoproteínas de baja densidad pequeñas Hiperhomocisteinemia LpA elevada Factores protrombóticos (Fibrinógeno) Marcadores inflamatorios (Proteína C reactiva).	Obesidad Obesidad abdominal Inactividad física Historia familiar de enfermedad coronaria prematura Características étnicas y factores psicosociales

Figura 3: Factores de riesgo cardiovascular, según los criterios de la American Heart Association, 1999.

Otra clasificación de FRCV es la de Smith et al (15):

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR		
Factores de riesgo mayores	Factores de riesgo subyacentes	Factores de riesgo emergentes
Tabaquismo Hipertensión arterial (HTA) LDL-colesterol elevado HDL-colesterol bajo Diabetes mellitus Edad madura	Sobrepeso/obesidad Inactividad física Estrés socioeconómico o psicosocial Historia familiar de ECV prematura Factores genéticos y raciales	Factores lipídicos: triglicéridos, apolipoproteína B, lipoproteína A, y subfracciones lipoproteicas. Resistencia a insulina Marcadores trombogénicos Marcadores proinflamatorios. Aterosclerosis subclínica

Figura 4: Factores de riesgo cardiovascular según Smith et al.

La HTA, factor de riesgo mayor, se diagnostica mediante la medición de la presión arterial. La presión arterial se caracteriza por grandes variaciones espontáneas a lo largo del día y entre distintos días, meses y estaciones. La presión arterial puede medirse con un esfigmomanómetro de mercurio (Hg) cuyos componentes deben mantenerse en adecuado funcionamiento. Pueden utilizarse otros aparatos no invasivos (equipos semiautomáticos auscultatorios u oscilométricos) y de hecho cada vez adquieren más importancia debido a la prohibición progresiva del uso médico del mercurio. Sin embargo estos aparatos deben estar validados según protocolos estandarizados ([dableducational.org](http://dableducational.org)) y debe calibrarse su exactitud frente a esfigmomanómetros de mercurio.

En cuanto a los métodos de medida de la PA accesibles desde la farmacia comunitaria para realizar el cribado, estos son: la medida de la PA en la propia farmacia, la automedida domiciliaria de la PA (AMPA) y la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA).

La medida de la PA en la oficina de farmacia debe de observar las siguientes condiciones:

a) Condiciones del equipo de medida:

- Utilizar preferiblemente dispositivos de brazo, clínicamente validados y calibrados en el último año. En pacientes con arritmias se han de utilizar dispositivos auscultatorios (anaeroides o de mercurio).
- Consultar en la página web de la SEH-LELHA o en [www.dableducational.org](http://www.dableducational.org) el listado de dispositivos clínicamente validados y recomendados en la práctica clínica.
- Seleccionar el tamaño del manguito adecuado para el paciente: grande (perímetro del brazo entre 32 y 42 cm), mediano (entre 23 y 41 cm) o pequeño (entre 17 y 22 cm).

b) Consideraciones previas a la medida:

- Elegir un ambiente tranquilo y confortable.
- Guardar reposo durante 5 minutos antes de la medida. No se debe haber fumado, tomado café, té o alcohol o hecho ejercicio en los 30 minutos previos a la medición. Tampoco es conveniente realizarla después de haber comido. Es preferible haber vaciado la vejiga.
- El paciente ha de estar correctamente sentado, (espalda apoyada en el respaldo de la silla), con el brazo apoyado sobre una mesa y los pies sobre el suelo, sin cruzar.

c) Desarrollo de la medida:

- Colocar el manguito a la altura del corazón (2 cm por encima del codo), ajustarlo sin holgura y sin que comprima.
- En la primera visita se realizará una toma en cada brazo, para detectar posibles diferencias debidas a enfermedad vascular periférica. En este caso tomar el valor más alto como el de referencia (brazo control).

- Realizar como mínimo 2 medidas separadas 1-2 minutos entre sí. Si la diferencia entre la primera y la segunda medida es  $> 5$  mmHg realizar 2 medidas más y utilizar el promedio de todas las medidas realizadas.

- Hacer tomas 1-5 minutos después de ponerse en pie en ancianos, en diabéticos y en otras condiciones en las que se sospeche hipotensión postural.

Estas recomendaciones vienen recogidas en la Guía de actuación para el farmacéutico comunitario en pacientes con hipertensión y RCV y constituyen una adaptación realizada a partir de las siguientes referencias (16) (17) (18) (19) (20).

En cuanto a la Automedida domiciliaria de la PA (AMPA), se observan las siguientes condiciones:

La AMPA es realizada por el propio paciente o un familiar/cuidador en su domicilio, o en otro lugar donde éste realice su actividad cotidiana. Este método ofrece la posibilidad de obtener un gran número de medidas de PA en diferentes momentos del día durante el periodo de tiempo que se desee (días, semanas, meses) en unas condiciones próximas a la realidad, sin la interferencia del efecto de la bata blanca (EBB). En este trabajo se realiza la Automedida domiciliaria de la Tensión Arterial (AMPA) en 2 pacientes.

En general, las condiciones para una correcta medida de la PA son las mismas que las que ya se han especificado en la farmacia comunitaria. Cabe destacar que en cada día de AMPA hay que realizar mediciones tanto por la mañana (entre las 6 horas y las 9 horas) como por la tarde (entre las 18 y las 21 horas). En el caso de personas que trabajen en horario nocturno, se deberá realizar después de levantarse y antes de acostarse. En cada sesión se tomarán 3 determinaciones separadas 1-2 minutos entre sí, siempre antes de comer y de tomar la medicación antihipertensiva si la hubiere.

Según las recomendaciones internacionales (21) para diagnosticar la HTA se deben recoger mediciones de PA domiciliarias durante 7 días consecutivos; como mínimo 3 (preferiblemente días laborales). Para calcular el valor promedio se descartarán los datos del primer día y la primera medición de cada mañana y

cada tarde. Las cifras de PA domiciliarias aceptadas para el diagnóstico de la HTA son PAS  $\geq$  135 mmHg y/o PAD  $\geq$  85 mmHg.

El farmacéutico puede jugar un papel importante en la implementación de la AMPA, a través de la sensibilización y entrenamiento de los pacientes. No obstante no se recomienda utilizar en aquellos pacientes que: no demuestren dominar suficientemente la técnica, presenten arritmia (los dispositivos oscilométricos pueden no ser fiables), puedan sentir ansiedad o excesiva preocupación ante los resultados observados, con tendencia a automedicarse o a realizar ajustes en el tratamiento sin la supervisión del médico y no se encuentren motivados para su autocontrol.

En cuanto a la Monitorización ambulatoria de la Presión Arterial (MAPA) se observan las siguientes condiciones:

La MAPA permite obtener un amplio número de lecturas de PA, usualmente cada 20 o 30 minutos durante periodos de 24-48 horas, que reflejan con detalle, sin la influencia del EBB, los cambios dinámicos de la PA durante la actividad cotidiana del paciente.

Además de los valores promedio de la PA ambulatoria de 24 horas, diurna o nocturna, la MAPA proporciona información añadida de presumible interés en la práctica clínica ya que permite determinar el perfil de riesgo del paciente con mayor precisión.

Se han descrito 4 patrones de comportamiento nocturno de la PA, definidos según el porcentaje de descenso de la PA nocturna respecto a la diurna:

- Reducción normal o **dipper** (la PA promedio nocturna desciende entre un 10-20% respecto de la PA promedio diurna.
- Reducción amortiguada o **non-dipper** (descenso de la PA nocturna entre el 0-10%)
- Reducción extrema o **extreme dipper** (descenso de la PA nocturna superior al 20%).



- Aumento o **riser** (la PA nocturna es mayor que la diurna).

Se ha visto como los individuos con patrón **non-dipper** o **riser** tienen un pronóstico cardiovascular o de lesión en órgano diana más desfavorable que aquellos pacientes con patrón **dipper**.

Hay evidencia de que los accidentes cardíacos y cerebrovasculares se manifiestan con mayor frecuencia por las mañanas, esto puede deberse a la concurrencia de diversas circunstancias fisiológicas, entre las que se encuentra el incremento brusco de PA asociada a despertar del sueño y retomar el estado de actividad (22).

La variabilidad de la PA parece mantener una estrecha relación con el RCV y la lesión en órgano diana (LOD). A mayor variabilidad peor pronóstico (23). Aunque existen diferentes formas de medir la variabilidad de la PA, la más habitual es el uso de la desviación estándar (DE) de la PA ambulatoria promedio de 24 horas, diurna o nocturna, según interese. Según la opinión de algunos expertos se considera que la variabilidad es elevada cuando la DE de la PA ambulatoria promedio de 24 horas (PAS/PAD) es superior a 18/15 mmHg (24).

En este contexto se puede introducir el concepto de la Apnea Obstructiva del Sueño (AOS). La AOS se caracteriza por episodios recurrentes de cese del flujo respiratorio causado por un colapso inspiratorio de la vía respiratoria superior durante el sueño, con una caída secundaria de la saturación de oxígeno. Se debe valorar al paciente obeso, sobre todo en hipertensión refractaria a terapia habitual y en hipertensos "non dipper" (25). La AOS no tratada puede tener efectos sobre la función y estructuras cardiovasculares a través de diversos mecanismos que incluyen: activación simpática, estrés oxidativo, inflamación y disfunción endotelial (26).

El dispositivo CPAP (sigla en inglés de "presión positiva continua en la vía aérea"), bombea aire bajo presión dentro de la vía respiratoria manteniendo la tráquea abierta. El aire forzado que se insufla por medio de CPAP previene los episodios de colapso de las vías respiratorias que bloquean la respiración en personas con apnea obstructiva del sueño y otros problemas respiratorios.

La ECV tiene una estrecha relación con el estilo de vida y factores fisiológicos y bioquímicos modificables. La prevención de la ECV debe ser una estrategia para toda la vida, el desarrollo precoz de arteriosclerosis podría estar influido por las condiciones de vida intrauterina (27), por tanto debería iniciarse durante el embarazo y mantenerse hasta el final de la vida.

Las modificaciones de los factores de riesgo se han mostrado capaces de reducir la mortalidad y morbilidad por ECV, sobre todo en individuos de alto riesgo, sin embargo la mayor parte de la mortalidad en una población se produce en los individuos con menos riesgo, simplemente porque son más numerosos que los individuos con alto riesgo en los que paradójicamente aparecen menos episodios en cifras absolutas (paradoja de Rose) (28).

El proyecto MONICA de la OMS realizado en la década de los 80-90 fue el primer estudio internacional a gran escala, especialmente diseñado para conocer la tendencia de las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria o por enfermedad cerebrovascular. También para conocer la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad en el primer mes del evento de hombres y mujeres entre 35 y 64 años, pertenecientes a 38 poblaciones de 21 países, durante 10 años (1985 a 1995). Las tasas de mortalidad del MONICA son inferiores a las informadas en las tasas de mortalidad oficiales. El proyecto demostró la relación de la incidencia disminuida, así como la supervivencia incrementada y cambios espontáneos en la prevalencia de factores de riesgo, con la tendencia disminuida de la mortalidad. En la mayoría de los países 2/3 partes de la disminución en la mortalidad coronaria se atribuyó al descenso de la incidencia, en parte explicado por la reducción en los factores de riesgo clásicos y 1/3 a la disminución de la letalidad entre otros por avances en el cuidado coronario (29) (30).

Sin embargo MONICA no pudo atribuir estos cambios a intervenciones específicas, no es posible responder a esta pregunta con estudios aleatorizados y controlados por razones éticas y prácticas, por lo que sería necesaria una aproximación mediante modelos epidemiológicos que son herramientas útiles para aproximarse a un problema complejo. Consisten en resumir nuestro conocimiento de una enfermedad a través de la representación matemática de su dinámica en una población.

Para ejemplificar la utilidad de este enfoque nos referimos al modelo IMPACT, desarrollado en Reino Unido, y que ha sido ampliamente validado y replicado en varios países. El propósito del modelo es explicar qué proporción del descenso de la mortalidad por enfermedad en un periodo de tiempo puede ser debida a factores de riesgo o intervenciones terapéuticas individuales. Se integran datos sobre tendencias de factores de riesgo y efectividad de los tratamientos. Por otro lado se determinan las diferencias entre el nº observado y el esperado de muertes y se distribuyen entre los tratamientos y los factores de riesgo en el análisis. Este modelo está validado y además recientemente, en una población mediterránea como la italiana. En la figura 5 se observa la disminución porcentual de muertes por enfermedad coronaria atribuida a tratamientos y modificaciones en los factores de riesgo en distintas poblaciones (31) (32).

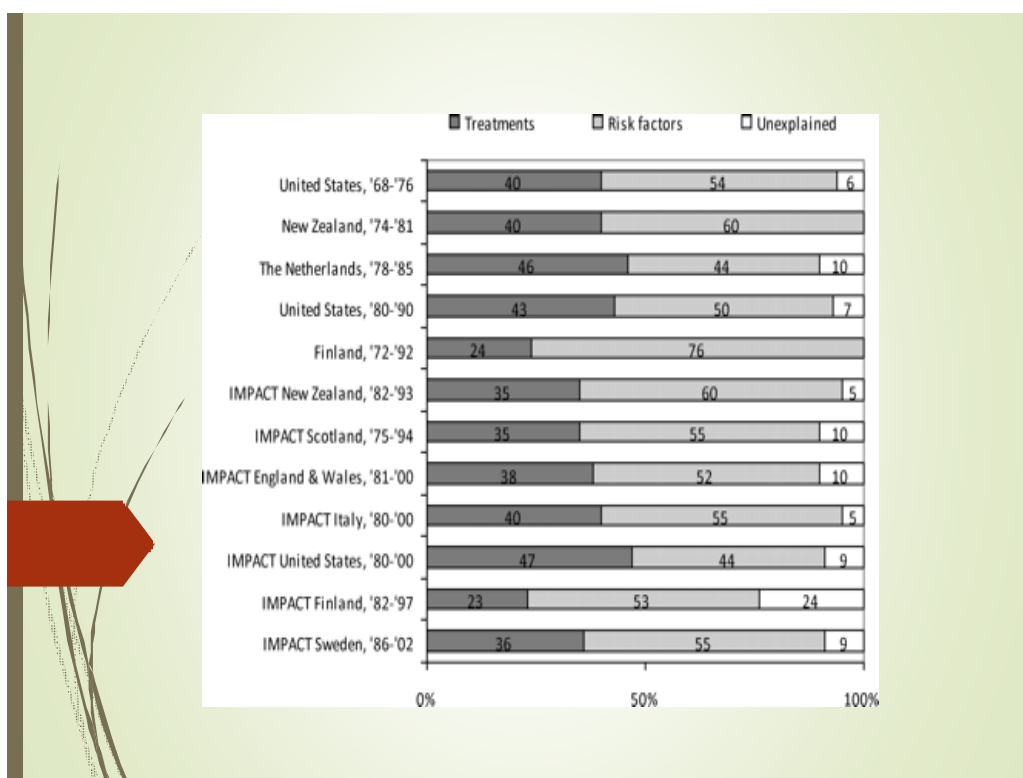


Figura 5: Disminución porcentual de muertes por enfermedad coronaria atribuida a tratamientos y modificaciones en los factores de riesgo en distintas poblaciones. Modificado de Ford et al (31).

Por tanto, estos estudios sugieren que un 50-75% de la disminución de la mortalidad cardíaca puede ser atribuida a mejoras en los FR principales particularmente: fumar, colesterol total y PA, el resto 25-50% de disminución de la mortalidad se explica por tratamientos tales como trombolisis, IECAS, estatinas y procedimientos de revascularización (bypass coronario y angioplastia).

En España, según el análisis de la disminución de la mortalidad entre los años 1988 y 2005 a través del modelo IMPACT, Flores-Mateo et al (33) determinan que aproximadamente el 47% de la caída de la mortalidad se atribuye a la mejora en el tratamiento y un 50% a cambios en los factores de riesgo. Las medidas terapéuticas que contribuyeron en mayor medida a este descenso fueron el tratamiento en la fase aguda de los síndromes coronarios (en un 11%), la prevención secundaria (un 10%) y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (en un 9%). El mayor beneficio en la mortalidad deriva de los cambios en el colesterol total (cerca de un 31% en la caída de mortalidad) y de la presión arterial sistólica (cerca de un 15%). Se observaron diferencias importantes entre sexos en las tendencias de los factores de riesgo: se incrementó la diabetes mellitus y la obesidad en los varones y la prevalencia del consumo de tabaco en las mujeres jóvenes.

El impacto de la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares difiere entre países con niveles de desarrollo similares. Esto puede observarse en el área Mediterránea, donde existen tasas menores de cardiopatía isquémica que en países del Norte de Europa o estados Unidos, donde tienen un control similar de los factores de riesgo o incluso mejor (34). Este fenómeno, que se ha llamado "la paradoja Mediterránea", se observa también en España (35).

MONICA y los modelos epidemiológicos sugieren que los cambios en la dieta y el estilo de vida probablemente sean una de las fuerzas poderosas que han permitido el éxito logrado por una importante cantidad de países, al disminuir el impacto en enfermedad coronaria.

Los estudios denominados EUROASPIRE documentan el grado de implementación de las guías en la práctica clínica. Los resultados del

EUROASPIRE III (2006-2007) (36), que incluye un grupo aleatorizado de 8966 pacientes con EC establecida en 12 países europeos, establece que un gran porcentaje de pacientes, más de la mitad, no alcanza objetivos relativos a tratamientos, estilo de vida y factores de riesgo establecidos por el Tercer Grupo de Trabajo Conjunto en 2003. Este estudio muestra que en el caso particular de España debemos mejorar el control de pacientes de alto riesgo sin ECV, sobre todo del IMC (15% media de control en España frente al 19.2% global de media en pacientes no diabéticos; 8.9% de media de control en España frente al 11.1% global en diabéticos) y de la PA (27% de media de control en España frente al 36,1% global en no diabéticos; 11,2% de media de control en España frente al 13.4% global en diabéticos).

Sin embargo el control lipídico es superior a la media (40.5% de control en España frente a 33.7% de media de control en no diabéticos; 36.8% de control en España frente al 33% de media de control en diabéticos).

ESTUDIO EUROASPIRE III		
	% Media control	%Control en España
IMC diabético	11.1	8.9
IMC no diabético	19.2	15.0
PA diabético	13.4	11.2
PA no diabético	36.1	27.0
Lípidos diabéticos	33.0	36.8
Lípidos no diabéticos	33.7	40.5

Figura 6: Tabla resumen estudio EUROASPIRE III

El estudio ENRICA (estudio de nutrición y riesgo cardiovascular en España) pretende medir la frecuencia y distribución de los principales componentes de la historia natural de la enfermedad cardiovascular en España. Realizado en 2008-2010 sobre una muestra de 11.957 personas, representativa de la población española no institucionalizada mayor de 18 años, muestra que el 33,3% de los pacientes tenía HTA ( $\geq 140/90$  o tratamiento antihipertensivo actual), siendo el control poblacional de HTA del 22,7% (37). El 50,5 % tenía hipercolesterolemia (colesterol total  $\geq 200$  mg/ml o tratamiento hipolipemiante) asimismo el 44.9%

tenían el LDL-colesterol elevado ( $\geq 130$  mg/dlo tratamiento hipolipemiante), siendo el control poblacional del 13.2% (38). Como podemos observar el control de los principales factores de riesgo cardiovascular es todavía muy bajo.

Las últimas guías europeas 2013 ESH/ESC para el manejo de la HTA, recientemente publicadas (39), actualizan datos epidemiológicos sobre HTA en Europa. La prevalencia se encuentra en un 30-45% de la población general con un fuerte aumento con la edad.

Podemos observar la evolución en el tiempo del control de la HTA en España a través de los estudios PRESCAP (Presión arterial en la población española en los centros de atención primaria) (40). En el último estudio (2010) se establece un grado de control del 46.3% (41).

Los PRESCAP son estudios transversales y multicéntricos diseñados para la estimación de prevalencias, que se realizaron en los años 2002, 2006 y 2010, con la misma metodología y en poblaciones similares asistidas en atención primaria (AP). Incluyeron a pacientes mayores de 18 años diagnosticados de hipertensión arterial (HTA), que recibían tratamiento farmacológico antihipertensivo.

Se consideró un buen control de la HTA cuando la PA fue  $< 140$  y  $< 90$  mmHg en general ( $< 130$  y  $< 80$  mmHg en pacientes con diabetes, nefropatía o enfermedad cardiovascular). Se incluyó a 12.754 pacientes (57,2% mujeres) con una edad media de 63 años en 2002, a 10.520 (53,7% mujeres) con una edad media 65 años en 2006 y a 12.961 hipertensos (52,0% mujeres) con una edad media de 66 años en 2010. En el año 2002 se observó un control de la PAS y PAD del 36,1%, en 2006 del 41,4% y en 2010 del 46,3%.

El tratamiento con monoterapia fue del 56,0% en 2002, 44,4% en 2006 y 36,4% en 2010, mientras que el tratamiento con terapia combinada (2 o más fármacos) fue del 44,0% en 2002, 55,6% en 2006 y 63,6% en 2010. Por tanto, el grado de control de la HTA en España según los sucesivos PRESCAP ha mejorado notablemente en el periodo 2002-2010. Uno de los factores que puede haber influido en estos resultados es el cambio en el perfil de prescripción del

médico de AP, que indica una mayor utilización de combinaciones de antihipertensivos. En la figura 7 aparece el resumen de estos estudios.

ESTUDIOS PRESCAP					
	Nº Pacientes	Edad Media	% Control HTA	% Tratamiento monoterapia	% Terapia combinada
2002	12.754 (57.2%M)	63	36.1	56.0	44.4
2006	10.520 (53.7%M)	65	41.4	44.4	55.6
2010	12.961 (52.0%M)	66	46.3	36.4	63.6

Figura 7: ESTUDIOS PRESCAP

En los pacientes con dislipemia la situación es muy similar a la comentada para la HTA. El estudio HISPALIPID (42) tiene como objetivo conocer la prevalencia entre los pacientes atendidos en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud (SNS), se trata de un estudio transversal y multicéntrico realizado en una muestra de 33.913 pacientes (55,7% mujeres), con una edad media de 55 años.

De 15 de las 17 comunidades autónomas de España, participaron 1.461 médicos (78,8% de atención primaria y 21,2% especialistas). Se consideró dislipémicos a los pacientes que ya tenían el diagnóstico previamente establecido por su médico. Presentaban diagnóstico de dislipemia 8.256 pacientes (52,4% mujeres), con una edad media de 62 años, y representaban una prevalencia global del 24,3%.

Las comunidades con mayor y menor prevalencia ajustada por edad, sexo e índice de masa corporal fueron, respectivamente, Canarias (33,9%) y Cantabria (18,6%). El 86,8% de los pacientes tenía al menos otro factor de riesgo cardiovascular asociado. El 36,7% de los pacientes dislipémicos presentaba alguna enfermedad cardiovascular asociada. Del total de 33.913 pacientes del estudio

HISPALIPID, 5583 fueron pacientes evaluables con un diagnóstico documentado de dislipemia. El control de la dislipemia se realizó mediante 2 métodos: opinión del médico sobre los niveles lipídicos del paciente (adecuado control o inadecuado control) y la proporción de pacientes que objetivamente alcanzaban niveles de LDL-colesterol según la NCEP/ATPIII. Los médicos percibían que el 44% tenían un adecuado control de su dislipemia pero sólo un 32.8% estaba objetivamente controlado (43).

En cuanto a la diabetes, el estudio DI@BET (44) determina por primera vez la prevalencia de los trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono (HDC) en España así como su asociación con distintos factores de riesgo. Un 28,6% tiene alguna alteración en el metabolismo de los HDC.

	<b>Prevalencia %</b>	<b>IC 95%</b>
Total DM	13,8	12,8-14,7
DM conocida	7,8	7-8,6
DM ignorada	6	5,4-6,7
Intolerancia glucosa	9,2	8,-10,2
Glucemia basal alterada	3,4	2,9-4
ITB+GBA	2,2	1,7-2,7

Figura 8: Prevalencia de diabetes y trastornos relacionados en España. Estudio [Di@bet.es](http://Di@bet.es).

La prevalencia de diabetes ajustada por edad y sexo fue del 13.8%, de los cuales aproximadamente la mitad tenían diabetes desconocida, 6%. La tasa ajustada por sexo y edad de Glucosa Basal Alterada (GBA)-Glucosa Fasting Impaired (IFG) definida por niveles de glucemia entre 100-125 mg/dl fue del 3.4%. La tasa ajustada por sexo y edad de Intolerancia a la glucosa (ITG)-Impaired glucose tolerance (IGT) definida por glucemia a las 2 horas tras Test de Tolerancia Oral a la Glucosa (TTOG) con 75 g. de glucosa entre 140-199 mg/dl fue de 9.2%. ITG+GBA fue del 2.2%.



La prevalencia de la diabetes aumenta de forma significativa con la edad y es mayor en hombres que en mujeres.

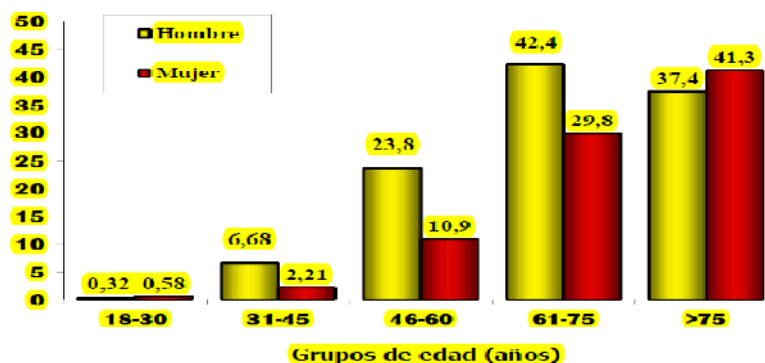


Figura 9: Prevalencia de Diabetes en España. Distribución por sexo y grupos de edad en porcentaje.

El análisis de los resultados mediante regresión logística multivariante mostró una asociación significativa entre la presencia de diabetes y múltiples factores de riesgo como son: mayor edad, sexo, nivel bajo de HDL-colesterol, nivel elevado de triglicéridos (TG), HTA, obesidad abdominal, obesidad y antecedentes familiares de diabetes (primer y segundo grado). Un hecho a destacar es la elevada prevalencia de la diabetes ignorada que es del 43%.

El proyecto EUROACTION ha demostrado que en la práctica clínica diaria en prevención tanto primaria como secundaria, es factible conseguir modificaciones mantenidas en los estilos de vida y objetivos terapéuticos recomendados en las guías, mediante programas integrales y multidisciplinarios dirigidos a los pacientes y a sus familias (45).

La prevención cardiovascular es el conjunto coordinado de acciones a nivel poblacional e individual, destinados a erradicar o minimizar el impacto de la ECV. La Carta Europea de la Salud Cardiovascular en el Parlamento Europeo de Junio de 2007 (46), es una declaración de salud pública adoptada por la mayoría de los Estados miembros de la UE, que define las características para mantener

un nivel óptimo de salud, definiendo el perfil de las personas sanas o de bajo riesgo cardiovascular:

- Evitar el consumo de tabaco.
- Actividad física adecuada, al menos 30 minutos 5 veces a la semana.
- Dieta saludable.
- Ausencia de sobrepeso.
- Presión arterial por debajo de 140/90 mmHg.
- Colesterol Total por debajo de 5 mmol/l.
- Metabolismo de la glucosa normal.
- Ausencia de estrés excesivo.

### **1.3.3 Estimación de riesgo cardiovascular y niveles de riesgo (estratificación).**

Se define el riesgo cardiovascular como la probabilidad de sufrir un episodio aterotrombótico cardiovascular (coronariopatía, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica isquémica) en un periodo de tiempo determinado, por lo general en los 5-10 próximos años del individuo.

Las ecuaciones y tablas que estiman el RCV son herramientas necesarias sobre las que se sustentan las guías de práctica clínica, para decidir la necesidad de iniciar un tratamiento preventivo y para ajustar su intensidad. Lo ideal sería que estas ecuaciones procedieran del mismo país donde se pretenden aplicar. Hay tablas de tipo cuantitativo, cualitativo y mixto.

Puesto que las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados, es lógico que sea de gran interés el desarrollo de modelos de predicción del riesgo de padecer este tipo de enfermedades, tanto para intentar conocer los posibles mecanismos que afectan al aumento de riesgo, como para poder intervenir

precozmente, mediante campañas preventivas, o en su momento con tratamientos terapéuticos.

El modelo matemático más habitual se basa en la regresión logística, basado en los modelos probabilísticos de supervivencia, que genera una ecuación en la que conocidos los valores de los diferentes factores de riesgo, se puede evaluar la probabilidad de aparición de la enfermedad. La variable tiempo puede intervenir en la ecuación como factor de riesgo o bien se puede utilizar un modelo específico en el que se parte de la hipótesis en la que los riesgos son proporcionales, o sea, el efecto de cada variable es constante en el tiempo, se trata de la regresión de Cox o modelos de riesgos proporcionales de acuerdo a la ecuación siguiente:

$$\lambda_{(t,x_1,\dots,x_n)} = \lambda_{0(t)} e^{\sum_1^n \beta_i x_i}$$

$\lambda(t, x_1, \dots, x_n)$  = riesgo instantáneo de muerte  $\lambda$  en función del tiempo y de las variables  $x_1, \dots, x_n$

$\lambda_{0(t)}$  = riesgo base, corresponde al riesgo de muerte cuando todas las variables tienen valor 0, sólo depende del tiempo

$$\lambda_{(t,x_1,\dots,x_n)} = \lambda_{0(t)} e^{\beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n}$$

$$\ln\left(\frac{\lambda_{(t,x)}}{\lambda_{0(t)}}\right) = \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n$$

El logaritmo del Riesgo Relativo (RR) es una función lineal de las variables independientes, no depende del tiempo. Se calcula, por tanto, la probabilidad de que el suceso ocurra en un momento de tiempo determinado.

No es la única alternativa posible, existen otros métodos de modelado denominados paramétricos, suponen un tipo concreto de ecuación matemática para la función de riesgos, basados en la función de Weibull; este método es el utilizado en el proyecto Score.

Aunque existe un gran número de trabajos relativos al estudio de los riesgos de enfermedad cardiovascular, el conocido como estudio de Framingham constituye un pilar básico. La cohorte de Framingham (47) ha contribuido al conocimiento de las causas de la cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares. El estudio Framingham comenzó en 1948, para determinar la epidemiología de la enfermedad cardiovascular en una pequeña ciudad de las afueras de Boston, Massachusetts. Se trata de 3 generaciones, la cohorte original con 5209 encuestados, la segunda generación: hijos y esposas de la cohorte original (5124 participantes) y la tercera generación en 2002 (4095 participantes), que constituyen los nietos de la cohorte original y recoge ya amplia información fenotípica y genotípica.

Con los años, la comunidad de Framingham ha cambiado. A principios de 1990, se reconoció la necesidad de establecer un nuevo grupo de participantes que reflejaran la creciente diversidad de la comunidad. En 1994 se inicia la "Omni cohorte" 1 del estudio del corazón de Framingham que está formada por 507 hombres y mujeres de diversos orígenes (origen nativo americano-africano, hispanos, asiáticos, indios y aquellos procedentes de las islas del Pacífico), que en el momento de la inscripción eran residentes de Framingham y los pueblos de los alrededores. Esta cohorte continúa siendo examinada en la segunda "Omni cohorte" que comenzó en 2003.

Sus resultados han permitido el desarrollo de funciones matemáticas, que cuantifican el riesgo individual de presentar un acontecimiento coronario, según la presencia de diferentes factores de riesgo, las más difundidas son: ecuación clásica de Anderson (1991) (48), ecuación de Wilson (1998) (49), ecuación de D'Agostino (2000) (50), y dos del Adult Treatment Panel III (ATP-III) del National Cholesterol Educación Program (NCEP) la de 2001 (51) y la modificación del 2004 (52), que permiten el cálculo de riesgo coronario, basándose en los hallazgos de la cohorte norteamericana de Framingham.

La probabilidad de sufrir un episodio cardiovascular isquémico en los próximos 10 años, viene determinada por la ecuación clásica de Wilson (49).

$$P_{Xi(t)} = 1 - S_{0(t)}^{\sum \beta_i x_i - \sum \beta_i x_m}$$

$P_{Xi(t)}$  = Probabilidad de ocurrencia de un evento en un tiempo  $t$  para un individuo que tiene varios factores de riesgo ( $X_a, X_b, \dots, X_m$ )

$S_{0(t)}$  = Probabilidad de estar libre de eventos coronarios a tiempo  $t$

$\beta_i$  = Coeficiente de función de riesgo proporcional para cada grado de FR considerado

El coeficiente  $\beta$  es diferente para hombres y mujeres y tiene un valor determinado para cada una de las variables (colesterol total, HDL-colesterol, presión arterial sistólica, presencia de diabetes o hábito tabáquico)

$\beta_{ix_i}$  = Función lineal calculada para el conjunto de factores de riesgo en un individuo dado.

$\beta_{ix_m}$  = Función lineal para los valores medios de las variables en el estudio.

El cálculo de estas expresiones es complejo y se programa en hojas de cálculo que permiten su integración y análisis en diferentes tablas, que aportan una puntuación dependiendo de los valores de las variables utilizadas. Por tanto los factores: sexo, edad, HDL-colesterol, colesterol total, PAS, tabaquismo, diabetes e hipertrofia ventricular izquierda (HVI) corresponden a una serie de puntos que queda reflejado en la tabla de Framingham (figura 10). La suma de los mismos nos dará una cifra final que se corresponde con el riesgo coronario del individuo a 10 años. El procedimiento está también descrito para valores de LDL-colesterol.

**Tabla de Framingham**

Mide el riesgo coronario a los 10 años, incluye enfermedad coronaria, infarto de miocardio (IAM) y muerte coronaria.



**Framingham Heart Study**, centrada en Framingham, Massachusetts. Con origen en 1948, el Framingham Heart Study (5.209 personas de 28-62) es un estudio prospectivo de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular. En 1971, el Estudio se enriqueció con la adición de una segunda generación, consistente en 5.124 descendientes de la primera generación y sus cónyuges y una tercera generación, los nietos de la cohorte original.

Mujeres (edad)	Puntos	Varones (edad)	Puntos	cHDL (mg/dl)	Puntos	Colesterol (mg/dl)	Puntos	PAS (mmHg)	Puntos	Otros factores	Puntos
30	-12	30	-2	25-26	7	139-151	-3	98-104	-2	Tabaquismo	4
31	-11	31	-1	27-29	6	152-166	-2	105-112	-1	Diabetes	
32	-9	32-33	0	30-32	5	167-182	-1	113-120	0	Varones	3
33	-8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1	Mujeres	6
34	-6	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-139	2	HVI	9
35	-5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-149	3		
36	-4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4		
37	-3	40-41	5	47-50	0	263-288	4	161-172	5		
38	-2	42-43	6	51-55	-1	289-315	5	173-185	6		
39	-1	44-45	7	56-60	-2	316-330	6				
40	0	46-47	8	61-66	-3						
41	1	48-49	9	67-73	-4						
42-43	2	50-51	10	74-80	-5						
44	3	52-54	11	81-87	-6						
45-46	4	55-56	12	88-96	-7						
47-48	5	57-59	13								
49-50	6	60-61	14								
51-52	7	62-64	15								
53-55	8	65-67	16								
56-60	9	68-70	17								
61-67	10	71-73	18								
68-74	11	74	19								

12 Puntos y riesgos coronarios a los 10 años							
Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
1	<2	9	5	17	13	25	27
2	2	10	6	18	14	26	29
3	2	11	6	19	16	27	31
4	2	12	7	20	18	28	33
5	3	13	8	21	19	29	36
6	3	14	9	22	21	30	38
7	4	15	10	23	23	31	40
8	4	16	12	24	25	32	42

\* Tomada de Anderson KM, et al. Circulation 1991; 83: 356-362.  
PAS: presión arterial sistólica; cHDL: lipoproteínas de alta densidad; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda.

Figura 10: Tabla de Framingham. Ecuación de Anderson

Otra tabla que ha tenido mucha importancia, recomendada por el NCEP (National Cholesterol Education Program) en su documento ATP III (Adult Treatment Panel) (figura 11), es una modificación de la ecuación de Wilson (52) adaptada para considerar el riesgo de presentar en el futuro un IAM no mortal o morir como consecuencia de una complicación coronaria. Para su cálculo se utilizan las siguientes variables: edad, sexo, tabaquismo, PAS con o sin tratamiento, cHDL y cLDL. Clasifica el riesgo en 3 categorías y considera que es elevado si supera el 20% en los siguientes 10 años.

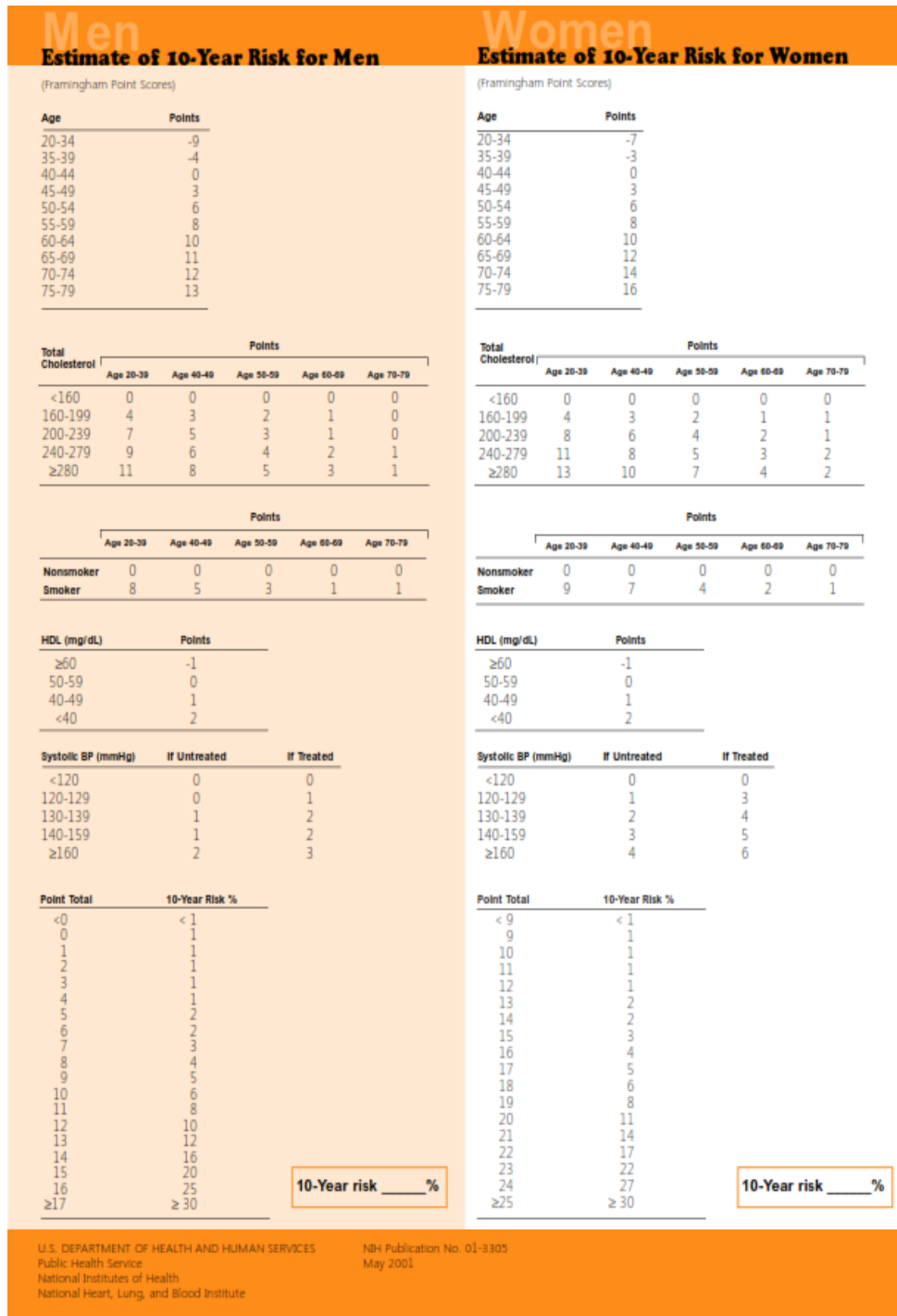


Figura 11: Tabla de Framingham según ATP III

Una de las últimas ecuaciones que han aparecido del estudio de Framingham (53), estima el RCV global (muerte coronaria, infarto de miocardio, angina, ictus, ataque isquémico transitorio, claudicación intermitente, insuficiencia cardiaca), mediante la ecuación D'Agostino.

Para calcular la puntuación se suman los valores que aportan la edad, el HDL-colesterol, colesterol Total, valor de PAS tratada o bien no tratada, si es fumadora o diabética (figura 12) en mujeres y según la puntuación calculamos el RCV para mujeres (figura 13). Las figuras 14 y 15 representan lo mismo pero para hombres.

**Table 5. CVD Points for Women**

Points	Age, y	HDL	Total Cholesterol	SBP Not Treated	SBP Treated	Smoker	Diabetic
-3				<120			
-2		60+					
-1		50-59			<120		
0	30-34	45-49	<160	120-129		No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35		140-149	120-129		
3			200-239		130-139	Yes	
4	40-44		240-279	150-159			Yes
5	45-49		280+	160+	140-149		
6					150-159		
7	50-54				160+		
8	55-59						
9	60-64						
10	65-69						
11	70-74						
12	75+						
Points allotted							Total

SBP indicates systolic blood pressure.

Figura 12 Puntuación ECV para mujeres



**Table 6. CVD Risk for Women**

Points	Risk, %
≤ -2	<1
-1	1.0
0	1.2
1	1.5
2	1.7
3	2.0
4	2.4
5	2.8
6	3.3
7	3.9
8	4.5
9	5.3
10	6.3
11	7.3
12	8.6
13	10.0
14	11.7
15	13.7
16	15.9
17	18.5
18	21.5
19	24.8
20	28.5
21+	>30

Figura 13: Riesgo de ECV para mujeres.

**Table 7. CVD Points for Men**

Points	Age, y	HDL	Total Cholesterol	SBP Not Treated	SBP Treated	Smoker	Diabetic
-2		60+		<120			
-1		50-59					
0	30-34	45-49	<160	120-129	<120	No	No
1		35-44	160-199	130-139			
2	35-39	<35	200-239	140-159	120-129		
3			240-279	160+	130-139		Yes
4			280+		140-159	Yes	
5	40-44				160+		
6	45-49						
7							
8	50-54						
9							
10	55-59						
11	60-64						
12	65-69						
13							
14	70-74						
15	75+						
Points allotted							Total

Figura 14: Puntuación de ECV para hombres.

**Table 8. CVD Risk for Men**

Points	Risk, %
≤ -3 or less	<1
-2	1.1
-1	1.4
0	1.6
1	1.9
2	2.3
3	2.8
4	3.3
5	3.9
6	4.7
7	5.6
8	6.7
9	7.9
10	9.4
11	11.2
12	13.2
13	15.6
14	18.4
15	21.6
16	25.3
17	29.4
18+	>30

Figura 15: Riesgo de ECV para hombres.

También mediante la aplicación de un factor de corrección se elabora una ecuación de riesgo sin parámetros de laboratorio utilizando el IMC en vez del colesterol total y el cHDL, calculando además una tabla de "edad vascular".

Una de las principales limitaciones del uso de las tablas para la estimación de RCV es la adaptación de los resultados obtenidos de una determinada población a otra. La ecuación de Framingham sobreestima el riesgo de enfermedad coronaria en países cuya incidencia es baja. En España se ha calibrado la función de riesgo coronario de Framingham atendiendo a la prevalencia de factores de riesgo y a la incidencia de acontecimientos coronarios (54), en una población española. Para ello se han utilizado los datos de prevalencia poblacional de los factores de riesgo y de tasas de incidencia de acontecimientos mayores observados en el estudio REGICOR (Registre Gironí del Cor) (55).

Las tablas REGICOR (figura 16) estiman el riesgo de desarrollar un infarto agudo de miocardio (IAM) no fatal o una angina, o fallecer como consecuencia de una complicación coronaria. Hay tablas diferentes para diabéticos y no diabéticos.

Tablas Regicor. Permiten estimar el riesgo de un acontecimiento coronario (angina, infarto de miocardio con o sin síntomas, mortal o no) a 10 años.

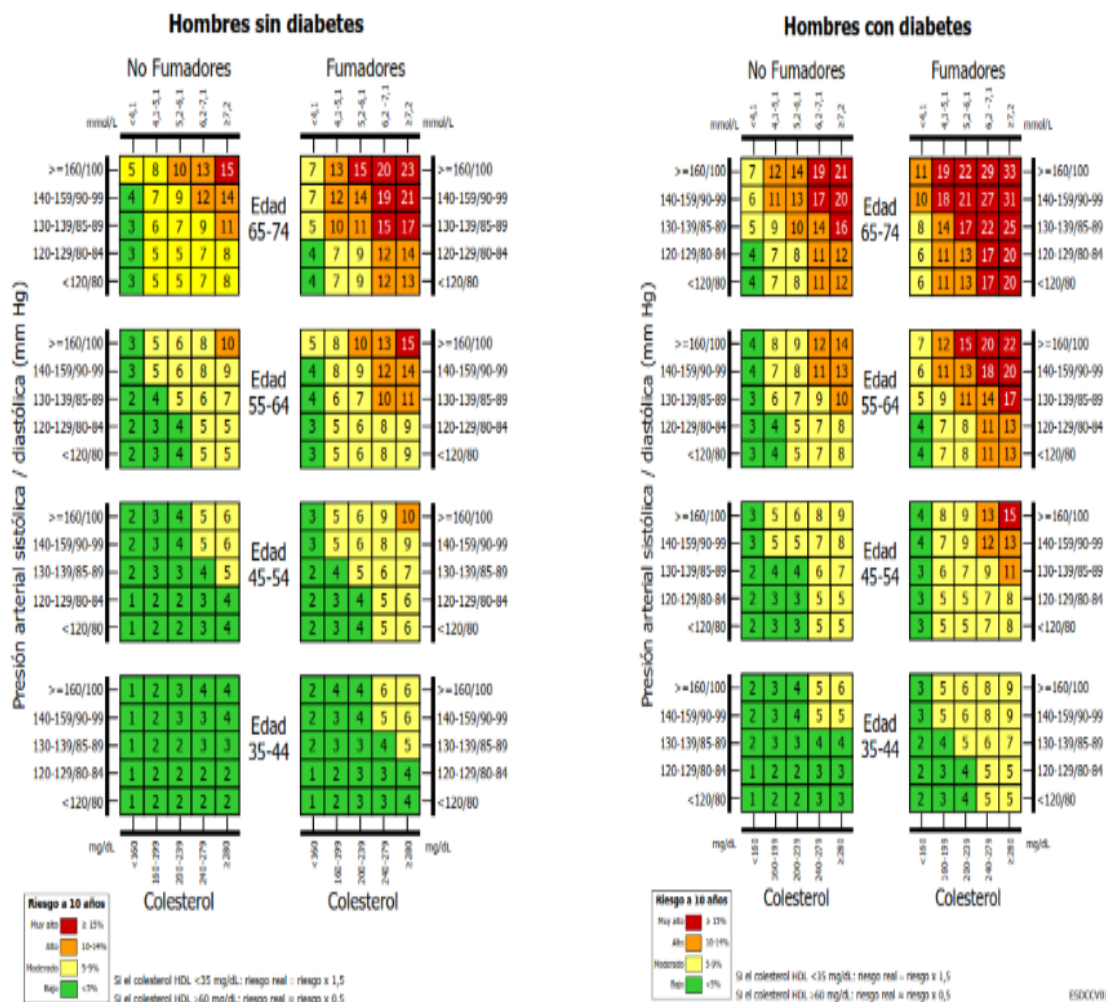


Figura 16: Tablas Regicor

En otro intento de adaptación de Framingham a la realidad española, aparecieron las tablas DORICA (56), que están basadas en la tasa de acontecimientos coronarios de otro estudio, el estudio IBERICA (57) y la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular del estudio DORICA.

Otros estudios, como el PROCAM, estudio cardiovascular prospectivo de Munster (58) determina el riesgo coronario agudo, pero sólo en varones.

La publicación de la guía americana ATPIV 2013 ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) (59), determina el riesgo cardiovascular aterosclerótico a 10 años y se define como IM no fatal, muerte de origen cardiovascular y ACV fatal y no fatal. Se mide con “the Pooled Cohort Equations”, ver links: <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator> (calculadora on line).

Desarrolladas por el grupo “risk assesment work” con los datos de 5 grandes cohortes americanas: Framingham y Framingham offspring studies, ARIC (Atherosclerosis risk in communities), CHS (Cardiovascular Health Study) y CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) (60). Estas “Pooled Cohort Equations” representan un paso muy importante en la determinación del RCV, pues estiman el riesgo tanto de IM como de ictus y proporciona además estimaciones de la población americana africana, aportación importante pues en mujeres y americanos africanos el riesgo de ictus se incrementa precozmente, antes que el riesgo de IM. La evidencia señala que el beneficio de tratamiento con estatinas supera a los riesgos en sujeto con riesgo a 10 años >7.5%.

Estas ecuaciones son validadas recientemente evaluando la exactitud y la calibración del calculador del riesgo en 2 cohortes adicionales: MESA (Multi-Ethnic study of Atherosclerosis) y REGARDS (REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke Study) (61).

La calculadora “on line” (figura 17) nos permite, introduciendo datos de sexo, edad, raza, colesterol total, HDL-colesterol, PAS, tratamiento de HTA, diabetes, o hábito tabáquico, calcular el RCV a 10 años de una persona y también el RCV de cualquier otra persona con esa edad pero con niveles de factores de riesgo óptimos.

También se determina el “lifetime risk” o riesgo de por vida para un individuo de 50 años y los factores de riesgo introducidos; y el mismo parámetro pero en alguien con 50 años y óptimos niveles de factores de riesgo.

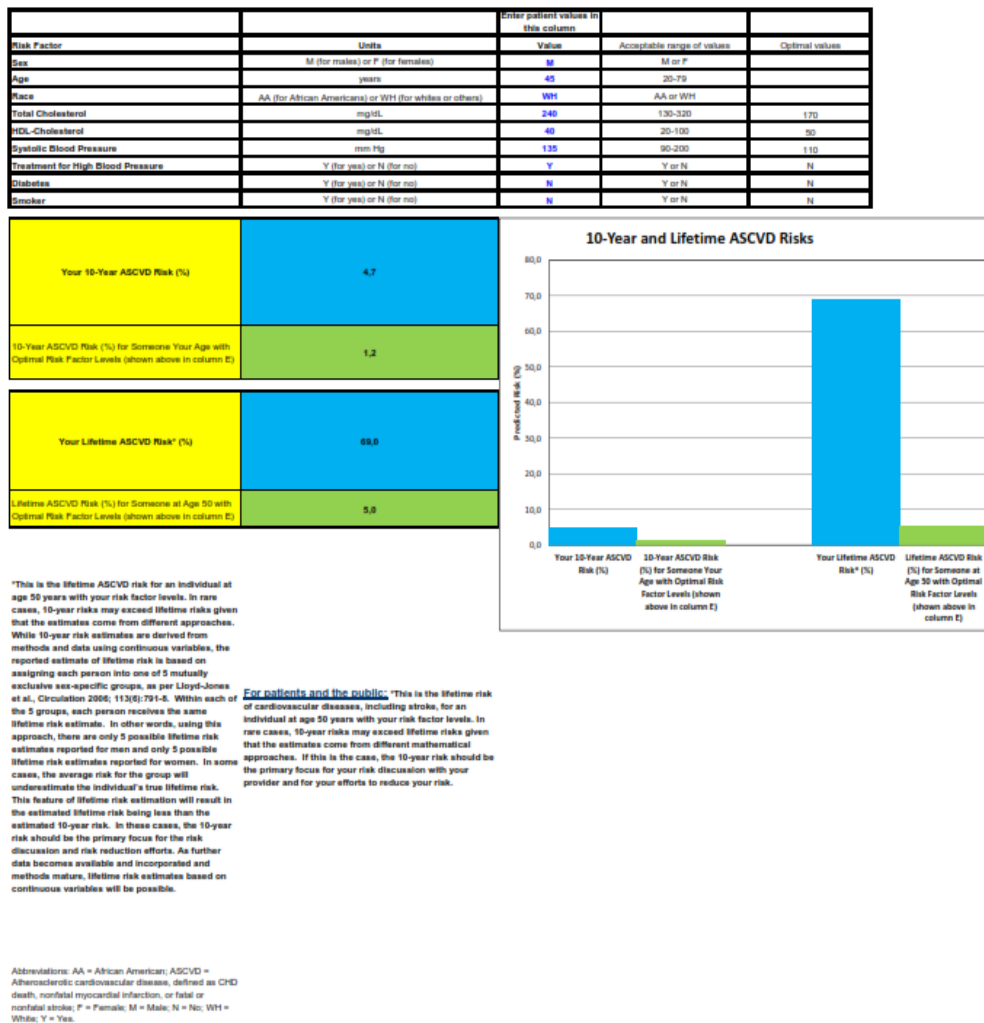


Figura 17: Calculadora EXCEL-RCV (Pooled Cohort equations).

La Sociedad Europea de Hipertensión (SEH)/Sociedad Europea de cardiología (SEC) elaboraron en 2003 con posterior revisión en 2007 (62) una guía de carácter semicuantitativo dirigida al tratamiento de la enfermedad hipertensiva, que estratifica el riesgo en 4 niveles (bajo, medio, alto y muy alto). Esta guía establece una escala o tabla que es la más utilizada en Europa para la valoración del riesgo del hipertenso. Esta tabla además contempla la lesión de órgano diana o enfermedad subclínica y la enfermedad clínica o trastorno clínico asociado.

Se establece por tanto una estratificación pronóstica del RCV con respecto a los valores de presión arterial (PA), teniendo en cuenta factores de riesgo (FR), Daño Orgánico Subclínico (DOS), la presencia de síndrome metabólico, diabetes y la enfermedad cardiovascular o renal establecida (figura 18). De esta forma una persona con PA normal-alta y 3 o más FR, síndrome metabólico, diabetes o DOS tendría un riesgo alto.

### Clasificación para la estratificación de RCV Guías Europeas 2007

	NORMAL PAS 120-129 o PAD 80-84	NORMAL ALTA PAS 130-139 o PAD 85-89	GRADO 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	GRADO 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	GRADO 3 PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110
Sin FRC adicionales	RIESGO DE REFERENCIA	RIESGO DE REFERENCIA	RIESGO BAJO	RIESGO MODERADO	RIESGO ALTO
1 o 2 FRC adicionales	RIESGO BAJO	RIESGO BAJO	RIESGO MODERADO	RIESGO MODERADO	RIESGO MUY ALTO
3 o más FRC, SM, diabetes o LOD	RIESGO MODERADO	RIESGO ALTO	RIESGO ALTO	RIESGO ALTO	RIESGO MUY ALTO
Enf. CV o renal establecida	RIESGO MUY ALTO	RIESGO MUY ALTO	RIESGO MUY ALTO	RIESGO MUY ALTO	RIESGO MUY ALTO

Riesgo absoluto añadido de padecer complicaciones vasculares en 10 años



ESH/ESC Guidelines. J Hypertens 2007; 25: 1.105-87

Figura 18: Estratificación del RCV según guía de HTA 2007.

El Síndrome Metabólico según US National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII) versión original y revisada según American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/ NHLBI) se define como la presencia de 3 ó más de los 5 criterios siguientes:

- Obesidad central: perímetro de la cintura >102 cm en varones y >88 cm en mujeres.
- Triglicéridos elevados  $\geq 150$  mg/dl.
- HDL-colesterol bajo <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres.
- Aumento de la PA: PAS  $\geq 130$  mmHg y/o PAD  $\geq 85$  mmHg o tratamiento de HTA previamente diagnosticada.
- Alteración de la glucemia en ayunas: glucosa  $\geq 100$  mg/dl según revisión AHA/NHLBI.

Los términos bajo, moderado, alto y muy alto se refieren al riesgo aproximado de mortalidad y morbilidad cardiovascular en los siguientes 10 años, equivalente al nivel de RCV estimado por los modelos de Framingham (63) o SCORE (64). El término "adicional" se utiliza para destacar que en todas las categorías el riesgo relativo es superior al riesgo promedio. La línea discontinua nos indica como el RCV total influye sobre la definición de HTA, entendida ésta como el valor por encima del cual el tratamiento tiene una mejor relación riesgo/beneficio.

Asimismo en esta guía se realiza una clasificación de los factores con influencia pronóstica en la HTA (figura 19).



Factores de riesgo	Daño orgánico subclínico
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cifras de PA sistólica y diastólica</li> <li>▪ Presión del pulso (en el anciano)</li> <li>▪ Edad (H &gt; 55 años, M &gt; 65 años)</li> <li>▪ Tabaquismo</li> <li>▪ Dislipemia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– CT &gt; 5 mmol/l (190 mg/dl) ó</li> <li>– LDL-c &gt; 3 mmol/l (115 mg/dl) ó</li> <li>– HDL-c: H &lt; 1 mmol/l (40 mg/dl), M &lt; 1.2 mmol/l (46 mg/dl) ó</li> <li>– TG &gt; 1.7 mmol/l (150 mg/dl)</li> </ul> </li> <li>▪ Glucemia basal alterada: 5.6-6.9 mmol/l (102-125 mg/dl)</li> <li>▪ Test de tolerancia oral a la glucosa alterado</li> <li>▪ Obesidad abdominal: perímetro de cintura &gt; 102 cm. (H) o &gt; 88 cm. (M)</li> <li>▪ Historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (H antes de los 55 años, M antes de los 65 años)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HVI:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– ECG: Sokolow-Lyon &gt; 38 mm; Cornell &gt; 2440 mm*ms ó</li> <li>– Ecocardiografía (*): IMVI <math>\geq</math> 125 g/m<sup>2</sup> (H), <math>\geq</math> 110 g/m<sup>2</sup> (M)</li> </ul> </li> <li>▪ Placas de ateroma o engrosamiento de la pared carotídea (IMT &gt; 0.9 mm)</li> <li>▪ Índice tobillo-brazo &lt; 0.9</li> <li>▪ Aumento ligero de creatinina plasmática:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– H: 115-133 mmol/l (1.3-1.5 mg/dl)</li> <li>– M: 107-124 mmol/l (1.2-1.4 mg/dl)</li> </ul> </li> <li>▪ Disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (**) (&lt;60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) o del aclaramiento de creatinina (***) (&lt;60 ml/min)</li> <li>▪ Microalbuminuria (30-300 mg/24 horas) o aumento del cociente albúmina/creatinina: <math>\geq</math>22 (H) ó <math>\geq</math>31 (M) mg/g creatinina</li> </ul>
Diabetes Mellitus	Enfermedad cardiovascular o renal establecida
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Glucosa plasmática en ayunas <math>\geq</math> 7 mmol/l (126 mg/dl) en más de una determinación</li> <li>▪ Glucosa tras sobrecarga oral &gt; 11 mmol/l (198 mg/dl)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, ataque isquémico transitorio</li> <li>▪ Cardíaca: infarto de miocardio, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca</li> <li>▪ Renal: nefropatía diabética, proteinuria (&gt;300 mg/24 horas), insuficiencia renal (creatinina &gt; 133 mmol/l (1.5 mg/dl) (H) ó &gt;124 mmol/l (1.4 mg/dl) (M)</li> <li>▪ Enfermedad arterial periférica</li> <li>▪ Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila</li> </ul>
<p><b>Nota:</b> El Síndrome Metabólico se define como la presencia de tres o más de los cinco criterios siguientes: obesidad abdominal, glucemia basal alterada, PA <math>\geq</math> 130/85 mmHg, descenso de HDL-c ó aumento de TG (como se han definido antes)</p>	
<p>PA: presión arterial H: hombres, M: mujeres CT: colesterol total, LDL-c: colesterol LDL, HDL-c: colesterol HDL, TG: triglicéridos HVI: hipertrofia ventricular izquierda IMT: grosor íntima-media ("Intima-media thickness") * El riesgo es máximo para la hipertrofia concéntrica: aumento del IMVI con un cociente grosor de la pared/radio <math>\geq</math> 0.42 ** Fórmula MDRD *** Fórmula de Cockcroft-Gault</p>	

Figura 19: Factores con influencia pronóstica en la HTA según guía de HTA 2007.

Las principales condiciones diagnósticas para clasificar a un individuo en la categoría de alto o muy alto riesgo serían:

- PAS  $\geq$ 180 mmHg y/o PAD  $\geq$  110 mmHg.
- PAS >160 mmHg con PAD baja (<70 mmHg).
- Diabetes Mellitus.
- Síndrome metabólico.
- N° FRCV  $\geq$  3
- Una o más de las siguientes condiciones de daño orgánico subclínico (DOS)
  - ✓ HVI en electrocardiograma o ecocardiograma.
  - ✓ Engrosamiento de la pared arterial carotídea o placas de ateroma.
  - ✓ Aumento de la rigidez arterial.
  - ✓ Aumento moderado de creatinina.
  - ✓ Disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) o del aclaramiento de creatinina estimados.
  - ✓ Microalbuminuria o proteinuria
- Enfermedad cardiovascular o renal establecida.

Las guías europeas 2013 ESH/ESC para el manejo de la HTA (39) (figuras 20 y 21), mantienen la clasificación en riesgo bajo, intermedio, alto y muy alto de versiones anteriores, referida al riesgo de mortalidad cardiovascular de la guía europea de prevención cardiovascular del año 2012. En la estratificación con respecto a la guía de 2007 se ha eliminado la columna de PA normal y la enfermedad renal crónica estadio 3 se sitúa al mismo nivel que la diabetes no complicada y otras lesiones subclínicas de órganos diana, la diabetes con daño orgánico y otros FR pasaría al siguiente estadio, adaptando de esta forma la estratificación del paciente hipertenso a las guías que se encuentran en vigor actualmente. Además de acuerdo con otros documentos se consideran algunos de

los siguientes modificadores del riesgo como la vida sedentaria, la obesidad abdominal, factores psicosociales y niveles elevados de PCR ultrasensible.

Se actualiza la importancia pronóstica de lesión en órgano diana (figura 21), introduciéndose como daño orgánico asintomático la PP (Presión Pulso) en el anciano  $\geq 60$  mmHg, la velocidad carótido-femoral (PWF  $> 10$  m/s) y se clasifica la enfermedad renal manifiesta como ERC con TFG  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Se reconsidera el riesgo del sobrepeso y el objetivo de IMC  $< 30$  Kg/m<sup>2</sup>.

Se fortalece el valor pronóstico de la automonitorización de la PA en el hogar (AMPA), junto a la monitorización ambulatoria de la PA (MAPA), aunque la medida en consulta sigue siendo el método de referencia para el cribado, diagnóstico y manejo de la HTA, considerándose la MAPA útil en el diagnóstico.

Los sujetos con PA normal-alta en consulta y alta fuera de consulta (hipertensión enmascarada) tienen un RCV en rango de hipertensión. Los sujetos con PA alta en consulta y normal fuera de consulta (hipertensión de bata blanca), especialmente si no tienen diabetes Mellitus, daño orgánico, ECV o ERC, tienen un riesgo más bajo que el de la hipertensión persistente con los mismos valores de PA en consulta.

Otros factores de riesgo, daño orgánico asintomático o enfermedad	Presión arterial (mmHg)			
	Normal alta PAS 130-139 o PAD 85-89	HTA de grado 1 PAS 140-159 o PAD 90-99	HTA de grado 2 PAS 160-179 o PAD 100-109	HTA de grado 3 PAS $\geq 180$ o PAD $\geq 110$
Sin otros FR		Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto
$\geq 3$ FR	Riesgo bajo a moderado	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto
Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus	Riesgo moderado a alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto a muy alto
ECV sintomática, ERC de grado $\geq 4$ o diabetes con daño orgánico/FR	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Figura 20: Estratificación del RCV total en categorías de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto, según los valores de PAS y PAD y la prevalencia de factores de riesgo, daño orgánico asintomático, diabetes mellitus, grado de ERC y ECV sintomática, según guías europeas 2013 ESH/ESC para el manejo de la HTA.

<b>Factores de riesgo</b>
Sexo masculino
Edad (varones, $\geq 55$ años; mujeres, $\geq 65$ años)
Tabaquismo
Dislipemias
Colesterol total $> 4,9$ mmol/l (190 mg/dl), y/o
cLDL $> 3,0$ mmol/l (115 mg/dl), y/o
cHDL: varones, $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl); mujeres, $< 1,2$ mmol/l (46 mg/dl), y/o
Triglicéridos $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl)
Glucemia en ayunas 5,6–6,9 mmol/l (102–125 mg/dl)
Prueba de tolerancia a la glucosa, alterada
Obesidad (IMC $\geq 30$ )
Obesidad abdominal (en caucásicos, perímetro abdominal: varones, $\geq 102$ cm; mujeres, $\geq 88$ cm)
Historia familiar de ECV prematura (varones, $< 55$ años; mujeres, $< 65$ años)
<b>Daño orgánico asintomático</b>
Presión de pulso (en ancianos) $\geq 60$ mmHg
HVI electrocardiográfica (índice de Sokolow-Lyon $> 3,5$ mV; RaVL $> 1,1$ mV; producto de la duración por el voltaje de Cornell $> 244$ mV $\cdot$ ms), o
HVI ecocardiográfica (índice de MVI: varones, $> 115$ g/m $^2$ ASC; mujeres, $> 95$ g/m $^2$ ASC)*
Grosor de la pared carotídea (GIM $> 0,9$ mm) o placa
PWV carotídeofemoral $> 10$ m/s
Índice tobillo-brazo $< 0,9$
Microalbuminuria (30–300 mg/24 h) o cociente albúmina/creatinina (30–300 mg/g; 3,4–34 mg/mmol) (preferiblemente en muestra matinal de orina)
<b>Diabetes mellitus</b>
Glucemia en ayunas $\geq 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) en dos mediciones repetidas, y/o
HbA $_{1c}$ $> 7\%$ (53 mmol/mol) y/o
Glucemia poscarga $> 11,0$ mmol/l (198 mg/dl)
<b>Enfermedad CV o renal manifiesta</b>
Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico; hemorragia cerebral; accidente isquémico transitorio
EC: infarto de miocardio; angina; revascularización coronaria con ICP o CABG
IC, incluida la IC con fracción de eyección conservada
EAP sintomática en extremidades inferiores
ERC con TFGe $< 30$ ml/min/1,73 m $^2$ ASC; proteinuria ( $> 300$ mg/24 h)
Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, papiledema
ASC: área de superficie corporal; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CABG: cirugía de revascularización coronaria; CV: cardiovascular; EC: enfermedad coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; GIM: grosor íntima-media; HbA $_{1c}$ : glucohemoglobina; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; IC: insuficiencia cardíaca; ICP: intervención coronaria percutánea; IMC: índice de masa corporal; MVI: masa ventricular izquierda; PA: presión arterial; PWV: velocidad de la onda de pulso; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimado.
*Riesgo máximo de HVI concéntrica: índice aumentado de la MVI con un cociente grosor parietal/radio $> 0,42$ .

Figura 21: Factores diferentes de la PA en consulta que influyen en el pronóstico utilizados para la estratificación del RCV según guías europeas 2013 ESH/ESC para el manejo de la HTA.

Las citada guía europea 2013 ESH/ESC para el manejo de la HTA, (39) presentan a la microalbuminuria como daño orgánico asintomático para la estratificación del RCV en pacientes con HTA.

Se acepta como definición de microalbuminuria una concentración de albúmina en orina de 30-300 mg/24 horas, o cociente albumina/creatinina entre 30-300 mg/g. Un valor por encima de 30 mg/g sugiere que la excreción de albúmina está por encima de 30 mg/día. Los valores por encima de 300 mg/día entran en el rango de proteinuria.

Según la guía europea 2007 de HTA (62), los valores de microalbuminuria serían de 30-300 mg/día o bien aumento del cociente albúmina/creatinina:  $\geq 22$  mg/g en hombres o  $\geq 31$  mg/g en mujeres.

La microalbuminuria puede resultar afectada por numerosos factores: ejercicio extenuante, obesidad, posición ortostática, consumo excesivo de alcohol, tabaco, sobrecarga hidrosalina o proteínica, infección urinaria y embarazo. Es más elevada durante el día que por la noche y puede tener una variabilidad interindividual de un día a otro de hasta casi un 40%, por lo que el diagnóstico debe confirmarse en 2 de 3 determinaciones consecutivas a lo largo de 3 meses. El método de mayor sensibilidad y especificidad es el cociente albúmina/creatinina de la primera orina de la mañana

La correlación de la microalbuminuria con la nefropatía diabética está plenamente demostrada mediante biopsia renal, siendo la microalbuminuria marcador precoz de daño renal en nefropatía diabética.

La microalbuminuria es un marcador de daño orgánico comprobado y su relación con otros factores de riesgo cardiovascular tales como HTA o DM está plenamente establecida. La importancia de su detección reside en que implica una afectación glomerular incipiente.

Diferentes estudios sugieren que la microalbuminuria es también un factor de riesgo cardiovascular independientemente de que el paciente presente diabetes y/o hipertensión arterial. En el estudio Heart Outcomes Prevention Evaluation

(HOPE) de entre 9.000 participantes se observó un aumento en el riesgo relativo de desarrollar un evento cardiovascular grave (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte súbita) en los que presentaban microalbuminuria frente a los que no (1.97 y 1.61 respectivamente) (65). Por tanto la presencia de microalbuminuria se asocia a una mayor morbimortalidad cardiovascular tanto si se considera a todos los pacientes o sólo a los diabéticos.

En otro estudio se encuentran datos de prevalencia de microalbuminuria de 9.3% en la población general adulta y cuando se asocia a otros FRCV, como sexo masculino, mayor edad, HTA, obesidad, diabetes y dislipemia, aumenta a un 21%. En este estudio las concentraciones más bajas de microalbuminuria corresponden a aquellos no diabéticos, ni hipertensos, también los diabéticos no hipertensos. Los valores más elevados se encuentran en los hipertensos y en los diabéticos con hipertensión. Se propone que la HTA es el hecho determinante en la microalbuminuria, donde no está demostrado que esta cause daño renal sino que se trata de un marcador de daño endotelial y del RCV asociado (66).

La microalbuminuria también se ha asociado a otras lesiones en órgano diana como la hipertrofia ventricular izquierda o el grosor de la íntima arterial (67).

Podemos afirmar que la microalbuminuria es el aviso renal de la existencia de un problema vascular. La microalbuminuria se relaciona por tanto con todos los marcadores de arterioesclerosis subclínica: disfunción endotelial, geometría ventricular, espesor íntima-media carotídeo, distensibilidad arterial o mediadores inflamatorios.

En la práctica clínica habitual es común el tratamiento con IECA en el caso de diabéticos tipo 2 con microalbuminuria. Los IECA disminuyen la excreción proteica y pueden preservar la función renal en este tipo de pacientes. Por otra parte los IECA han demostrado una reducción significativa de eventos cardiovasculares y de mortalidad cardiovascular en la población general. En los diabéticos la reducción se ha mostrado independiente de la reducción de cifras de PA (68).

Tanto la guía europea 2007 de HTA (62) como la guía europea 2013 de HTA (39) presentan la enfermedad renal crónica (ERC) como factor que influye en el pronóstico utilizado para la estratificación del RCV en la HTA.

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública importante, aproximadamente el 11% de la población aguda sufre algún grado de ERC. Esta enfermedad se asocia a una importante morbi-mortalidad cardiovascular, así como a costes muy significativos (69). En 2008 la Sociedad Española de Nefrología (SEN) y la Sociedad Española de Medicina de Familia y comunitaria (semFYC) elaboraron el documento de consenso SEN-semFYC sobre la ERC que estableció las bases para la prevención y el manejo de la enfermedad renal entre atención primaria y nefrología (70).

La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por un  $FG < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$  o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses. El daño renal se diagnostica mediante método directo (alteraciones histológica en biopsia renal) o de forma indirecta como la albuminuria o proteinuria o alteraciones en el sedimento urinario. En este contexto se publican en diciembre de 2012 y en enero de 2013 unas nuevas guías KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), esta organización aparece como grupo de expertos internacional e independiente, con participación española, para el desarrollo de iniciativas para la prevención y manejo de la ERC (<http://www.kdigo.org/>) (71) (72).

La definición de ERC aparece en la siguiente figura:

La ERC se define por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante más de 3 meses	
Criterios de ERC (cualquiera de los siguientes durante > 3 meses)	
Marcadores de daño renal	Albuminuria elevada
	Alteraciones en el sedimento urinario
	Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
	Alteraciones estructurales histológicas
	Alteraciones estructurales en pruebas de imagen
	Trasplante renal
FG disminuido	$FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$

Figura 22: Criterios diagnósticos de la ERC (guías KDIGO).

La definición no cambia con respecto a la previa salvo por el añadido “con implicaciones para la salud”, que refleja el concepto de que pueden existir determinadas alteraciones renales, estructurales o funcionales, que no conlleven consecuencias pronósticas (por ejemplo un quiste renal simple).

La valoración de la función renal se realiza mediante la determinación de la creatinina plasmática, parámetro que no refleja el mismo grado de función renal en todos los pacientes, al estar influenciada por una serie de factores como la edad, sexo, raza, superficie corporal, tipo de dieta o el uso de ciertos fármacos. Para evitar estas limitaciones es necesario recurrir al aclaramiento de creatinina que refleja con mayor exactitud el filtrado glomerular y puede detectar precozmente el deterioro de la función renal, antes de la elevación de las cifras de creatinina.

La fórmula para medir el aclaramiento de creatinina mediante la recogida de orina de 24 horas, sería:

$$Cl Cr \left( \frac{ml}{min} \right) = \frac{Diuresis \left( \frac{ml-orina}{24horas} \right) \times Cr orina \left( \frac{mg}{dl} \right)}{1440 \frac{min}{hora} \times Cr plasma \left( \frac{mg}{dl} \right) \times superficie\ corporal} \times 1.73$$

El aclaramiento de creatinina son los ml de plasma que son aclarados de una sustancia por minuto en la orina.

Calculamos la superficie corporal mediante la siguiente fórmula:

$$Superficie\ corporal\ (m^2) = \frac{0.7184 \times altura\ (cm) \times peso\ (kg)}{100}$$



Estandarizamos el aclaramiento absoluto por un factor (1.73/A) que representa el área de la superficie corporal en m<sup>2</sup> de una persona de tamaño medio dividida por el área de la superficie del cuerpo del sujeto.

La enfermedad renal crónica (ERC) y las complicaciones que de ella se derivan se ha convertido en un importante problema social y sanitario, tanto por los recursos que se requieren en los estadios finales de la enfermedad como por las complicaciones secundarias a la propia ERC y a su elevado riesgo cardiovascular asociado. Hoy se considera de gran valor el diagnóstico precoz, basándose la definición y la clasificación actuales, fundamentalmente, en la estimación del filtrado glomerular (FG), mediante fórmulas alternativas basadas en una estimación indirecta a partir de creatinina sérica, edad, sexo y peso. Una de las más utilizadas es la de Cockroft Gault publicada en el 1976 (73), según la siguiente fórmula:

$$\text{FG estimado} = \frac{(140 - \text{edad}(\text{años})) \times \text{peso}(\text{Kg})}{\text{Cr}_{\text{plasma}} \left( \frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) \times 72}$$

O bien la MDRD-4 cuya fórmula abreviada es:

$$\text{FG} = 186 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si raza negra})$$

También la fórmula MDRD-IDMS (74), sería:

$$\text{FG} = 175 \times \text{Cr}^{-1.154} \times \text{edad}^{-0.203} \times (0.742 \text{ si mujer}) \times (1.210 \text{ si raza negra})$$

La ecuación MDRD es el resultado de un análisis retrospectivo del estudio "Modification of Diet in Renal Disease". El objetivo fue obtener una ecuación que mejorara la exactitud de la fórmula Cockroft-Gault. Se desarrolló a partir de una población de 1070 individuos adultos de ambos sexos con predominio de raza blanca y afectados de ERC. Se utilizó como medida de FG el aclaramiento con I<sup>125</sup>-Iotalamato que presentó un valor medio de 40 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

La ecuación es el resultado de un análisis de regresión múltiple en el que intervinieron 6 variables: urea, creatinina, albumina, edad, sexo y etnia, por ello esta ecuación se conoce también como MDRD-6. Finalmente se publicó una versión abreviada de la fórmula con 4 variables, que no precisa de la concentración sérica de urea y albúmina, manteniendo la misma eficacia diagnóstica que la fórmula original. (75), serían las fórmulas MDRD-4 y MDRD-IDMS (Modification of Diet in Renal Disease-Isotope Dilution Mass Spectrometry) que se definen en función de si el método analítico utilizado en la determinación de creatinina presenta trazabilidad o no frente al método de referencia espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS).

Recientemente el grupo CKD-EPI (Chronic Kidney disease Epidemiology Collaboration) ha publicado una nueva ecuación de estimación del filtrado glomerular (FG) desarrollada a partir de una población de 8254 individuos a los que se midió el FG mediante el aclaramiento de iotalamato con una media de 68 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup> y que incluye como variables la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza (76). La ecuación de CKD-EPI mejoró los resultados en cuanto a exactitud y precisión de la ecuación de elección actual MDRD-IDMS en especial para valores de FG superior a 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Según un estudio (77) que comparó los valores de FG estimado utilizando la nueva ecuación CKD-EPI frente a MDRD-IDMS en una amplia cohorte de 14.427 pacientes, se determinó que la nueva ecuación CKD-EPI reclasifica hacia estadios de valor de FG superior un importante número de individuos, en especial mujeres de edad inferior a 70 años, catalogados como ERC por MDRD-IDMS.

Las guías KDIGO recomiendan la ecuación para estimar el filtrado glomerular a la fórmula CKD-EPI (76).

Finalmente las situaciones clínicas en las que la estimación del filtrado glomerular, mediante una ecuación es inadecuada serían:

- ✓ Individuos que siguen dietas especiales (vegetarianos estrictos, suplementos de creatinina o creatina).

- ✓ Individuos con alteraciones importantes en la masa muscular (amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares, parálisis).
- ✓ Individuos con un IMC inferior a 19 Kg/m<sup>2</sup> o superior a 35 Kg/m<sup>2</sup>.
- ✓ Presencia de hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
- ✓ Embarazo, estudio de potenciales donantes de riñón o ajuste de dosis de fármacos con elevada toxicidad y de eliminación por vía renal.

En estas circunstancias se sugiere la determinación de la cistatina C y del filtrado glomerular estimado por una ecuación basada en la cistatina C.

Según las guías KDIGO, tras la confirmación diagnóstica, la ERC se clasificará según las categorías de FG y albuminuria y según la etiología. Los grados (G1 a G5) y de albuminuria (A1-A3), se exponen en la figura 23.

La clasificación de la ERC se basa en la causa <sup>a</sup> y en las categorías del FG y de la albuminuria		
Categorías del FG		
Categoría	FG <sup>b</sup>	Descripción
G1	≥ 90	Normal o elevado
G2	60-89	Ligeramente disminuido
G3a	45-59	Ligera a moderadamente disminuido
G3b	30-44	Moderada a gravemente disminuido
G4	15-29	Gravemente disminuido
G5	< 15	Fallo renal
Categorías de albuminuria		
Categoría	Cociente A/C <sup>c</sup>	Descripción
A1	< 30	Normal a ligeramente elevada
A2	30-300	Moderadamente elevada
A3	> 300	Muy elevada <sup>d</sup>

Grado de recomendación: aunque la división en tramos del FG y de la albuminuria es una recomendación sin grado, la recomendación de clasificar la ERC en grados de FG y albuminuria se considera de nivel 1B.

A/C: albúmina/creatinina; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.

<sup>a</sup> La causa se establecerá según la presencia o ausencia de una enfermedad sistémica o según un diagnóstico anatomopatológico observado o presunto. <sup>b</sup> FG, filtrado glomerular, en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. <sup>c</sup> La albuminuria en la tabla se expresa como cociente albúmina/creatinina en mg/g en muestra aislada de orina como determinación más recomendada; las equivalencias en mg/mmol son A1 < 3, A2 3-30 y A3 > 30, y en albuminuria en orina de 24 horas son A1 < 30, A2 30-300 y A3 > 300 mg/24 horas. <sup>d</sup> Esta categoría incluye el síndrome nefrótico en el que la albuminuria suele ser > 2200 mg/g (> 220 mg/mmol o > 2200 mg/24 horas).

Figura 23: Clasificación en grados de la ERC.

Con respecto a la clasificación previa de la ERC se conserva como definitorio el umbral de FG de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, y el grado 3 se subdivide en G3a y G3b, según el FG esté entre 59 y 45 o entre 44 y 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> respectivamente. Además se deberá categorizar la albuminuria en cualquier grado de FG. También se recomienda sustituir el término microalbuminuria por el de albuminuria moderadamente elevada. Se clasifica la albuminuria como A1, A2 o A3, según el cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina sea <30, 30-300 o >300 mg/g, respectivamente.

Al expresar el diagnóstico de ERC en un paciente concreto se deberán explicitar la etiología y los grados de FG y albuminuria. Esta sistemática permite la clasificación pronóstica del paciente con ERC en situaciones de riesgo moderado, alto o muy alto con respecto al riesgo basal o de referencia de sujetos sin criterios analíticos de. En la figura 24 se expone la tabla de estratificación del riesgo de la ERC, según las categorías de FG y albuminuria.

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g <sup>a</sup>	30-300 mg/g <sup>a</sup>	> 300 mg/g <sup>a</sup>
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Figura 24: Pronóstico de la ERC según las categorías de FG y de albuminuria.

Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y RCV: verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal, si no existen otros marcadores definitorios; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto. KDIGO: Kidney disease: Improving Global Outcomes. a La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

El proyecto SCORE (64), estudio detallado de 12 cohortes europeas correspondientes a 11 países, utiliza como definición de “end point” la mortalidad cardiovascular. Los factores analizados son sexo, tabaquismo, colesterol total, colesterol HDL, Presión Arterial Sistólica (PAS) y edad. Se han definido poblaciones de alto y bajo riesgo. España se encuentra en las de bajo riesgo. El grupo de trabajo europeo recomienda el desarrollo de guías de nivel nacional que incorporen gráficos del SCORE, donde se recojan las tendencias temporales en mortalidad y distribuciones de los factores de riesgo vasculares de cada país. En este sentido se han publicado recientemente las tablas de riesgo SCORE calibradas para España (78) (figura 25).

El resultado ofrecido es el riesgo de padecer un evento cardiovascular duro (muerte cardiovascular: muerte por ictus, IAM, insuficiencia cardiaca, aneurisma aórtico y muerte súbita) en los próximos 10 años de vida en menores de 65 años. El riesgo de mortalidad cardiovascular se considera alto si supera el 5% según la Guía Europea de Prevención de Enfermedad Cardiovascular de 2007 (79).

Tabla SCORE calibrada para España:

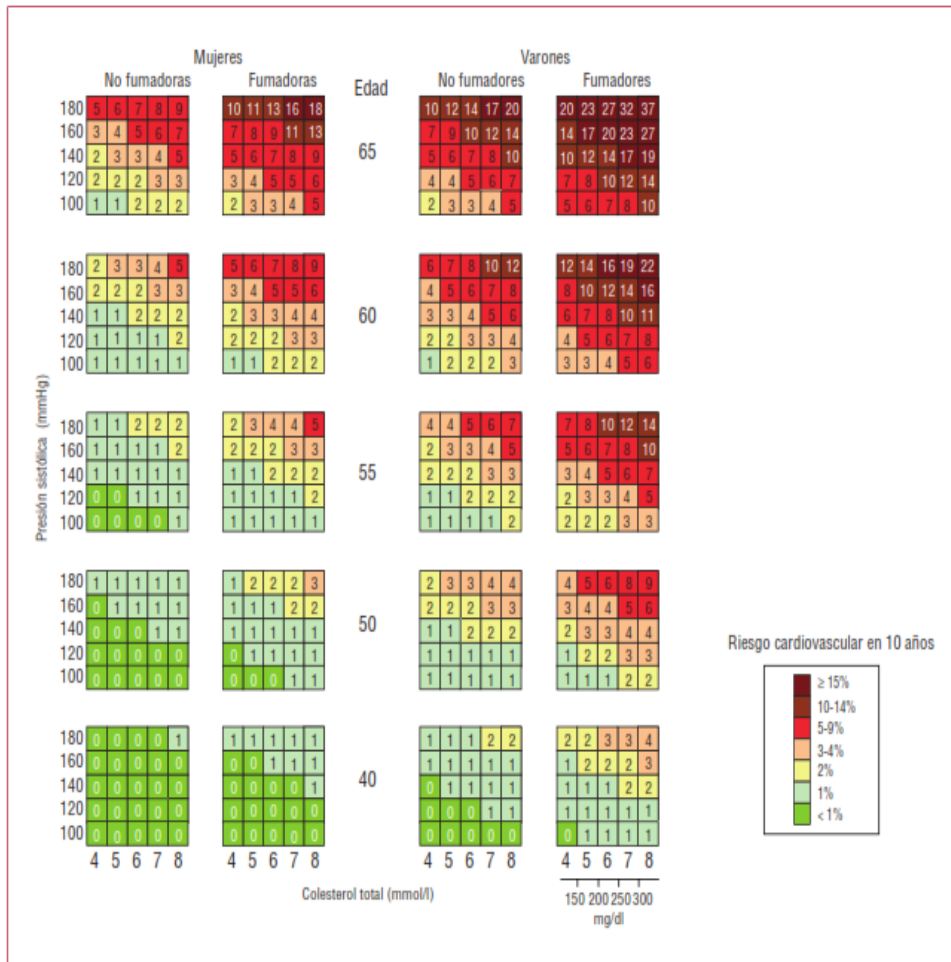


Figura 25: Tabla Score calibrada para España del riesgo estimado de mortalidad cardiovascular aterosclerótica en 10 años, para valores específicos de PAS y colesterol total, según hábito tabáquico, sexo y edad. Sans S et al. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad europea de aterosclerosis (ESC/EAS) para el manejo de dislipemias publicada en 2011 (80), recomienda estratificar el riesgo total mediante la tabla de riesgo SCORE:

- 1.-Riesgo bajo: score <1%
- 2.-Riesgo moderado: score  $\geq 1$  y <5%
- 3.-Riesgo alto: score  $\geq 5$  y <10 %, HTA severa y dislipemia familiar.
- 4.-Riesgo muy alto score  $\geq 10\%$ , TFG <60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, Diabetes tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria y ECV.

Esta guía nos presenta las tablas del sistema SCORE para poblaciones con alto riesgo cardiovascular y bajo riesgo cardiovascular, basado en los siguientes factores: edad, sexo, tabaquismo, PAS y colesterol Total. Se informa a su vez que para convertir el RCV mortal en RCV total (mortal +no mortal) se multiplique por 3 en los varones y por 4 en las mujeres, asimismo se ha reconsiderado el impacto de la diabetes con un riesgo relativo de 5 en mujeres y 3 en varones.

Estudios posteriores sobre datos del SCORE mostraron que el cHDL modifica el riesgo en todos los niveles, (81), de esta forma la adenda de esta guía nos muestra las tablas SCORE para diferentes valores de cHDL: 0.8, 1.0, 1.4, 1.8 mmol/l. El impacto adicional del cHDL en la estimación del riesgo se ilustra en la siguiente figura (figura 26).

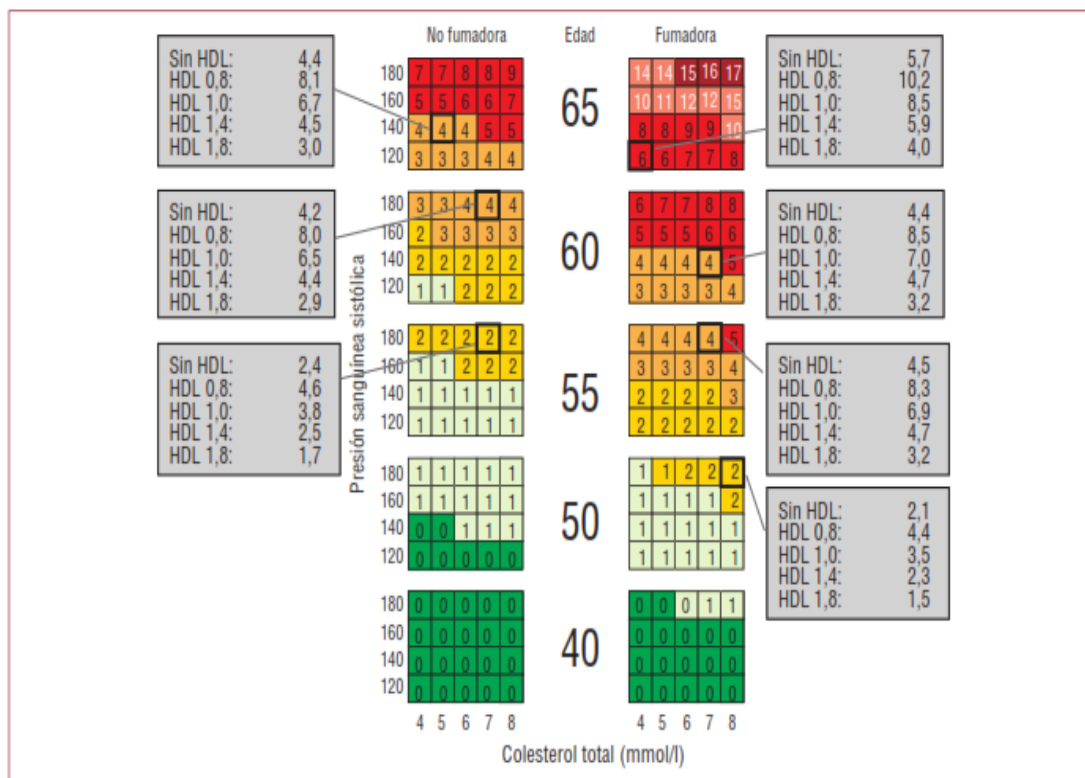


Figura 26: Función de riesgo sin cHDL para mujeres en poblaciones con alto riesgo cardiovascular con ejemplos de riesgo estimado correspondiente a diferentes concentraciones de cHDL.

Asimismo la guía advierte que el RCV puede ser mayor que el estimado por el SCORE o cualquier otra tabla, en las siguientes situaciones, llamados **modificadores de riesgo cardiovascular**:

1. Individuos socialmente desvalidos y minorías étnicas. La precariedad social conlleva muchos otros factores de riesgo.
2. Personas sedentarias y con obesidad central.
3. Individuos con diabetes mellitus: los nuevos análisis de los datos del SCORE indican que los individuos con diabetes conocida tienen un riesgo mucho mayor (5 veces más alto en mujeres y 3 veces más alto en varones).



4. Individuos con títulos bajos de cHDL o apolipoproteína A1 (apoA1), aumento de los títulos de TG, fibrinógeno, homocisteína, apolipoproteína B (apoB) y lipoproteína(a) [Lp(a)], hipercolesterolemia familiar (HF) o aumento de la hs-CRP.

5. Individuos asintomáticos con evidencia preclínica de aterosclerosis; por ejemplo, la presencia de placas o un aumento del grosor de la íntima-media (GIM) carotídeo detectado por ultrasonografía carotídea.

6. Individuos con función renal afectada.

7. Individuos con historia familiar de ECV prematura en familiares de primer grado antes de los 55 años de edad en varones y de los 65 en mujeres. Se considera que este factor aumenta 1,7 veces el riesgo en mujeres y 2 veces en varones.

Estos factores indican un mayor nivel de riesgo en ambos sexos, todos los grupos de edad y todos los niveles de riesgo.

Por el contrario, el riesgo podría ser más bajo de lo que aparece indicado en personas con títulos elevados de cHDL, o con historia familiar de longevidad.

Una de las novedades que en su momento aportó esta guía fue que en personas jóvenes un riesgo bajo puede esconder un riesgo relativo (RR) muy alto para el que se deberían recomendar cambios importantes en el estilo de vida, por tanto la tabla de RR es útil para identificar y aconsejar a personas jóvenes incluso cuando los niveles de riesgo absoluto son bajos (figura 27).

Presión arterial sistólica (mmHg)	No fumador					Fumador						
	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		
		4	5	6	7	8		4	5	6	7	8
		Colesterol total (mmol/l)										

© 2007 ESC

Figura 27: Tabla de riesgo relativo (RR) para la mortalidad a 10 años.

El grupo de trabajo europeo en sus distintas ediciones y en concreto la última, el quinto grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular (82) vuelve a recomendar el uso del sistema SCORE, la justificación de que sólo incluya episodios mortales tiene una serie de ventajas, la muerte es un objetivo constante y reproducible, un evento no mortal es variable y depende de definiciones, criterios y pruebas diagnósticas que pueden variar con el tiempo, por tanto, se imprime validez y estabilidad en los criterios diagnósticos y por otro lado el evento cardiovascular mortal permite recalibrar el sistema de estimación para diferentes países y poblaciones y ajustar la estimación según tendencias temporales de mortalidad y prevalencia de los factores de riesgo.

Esta guía introduce el concepto de “edad en riesgo”, edad a la que una persona con uno o varios factores de riesgo alcanzaría el mismo nivel de RCV si no presentase esos factores de riesgo, es una forma intuitiva y fácil de ilustrar la probable reducción en la esperanza de vida a la que estaría expuesta una persona joven con bajo riesgo absoluto pero alto riesgo relativo de ECV (figura 28).

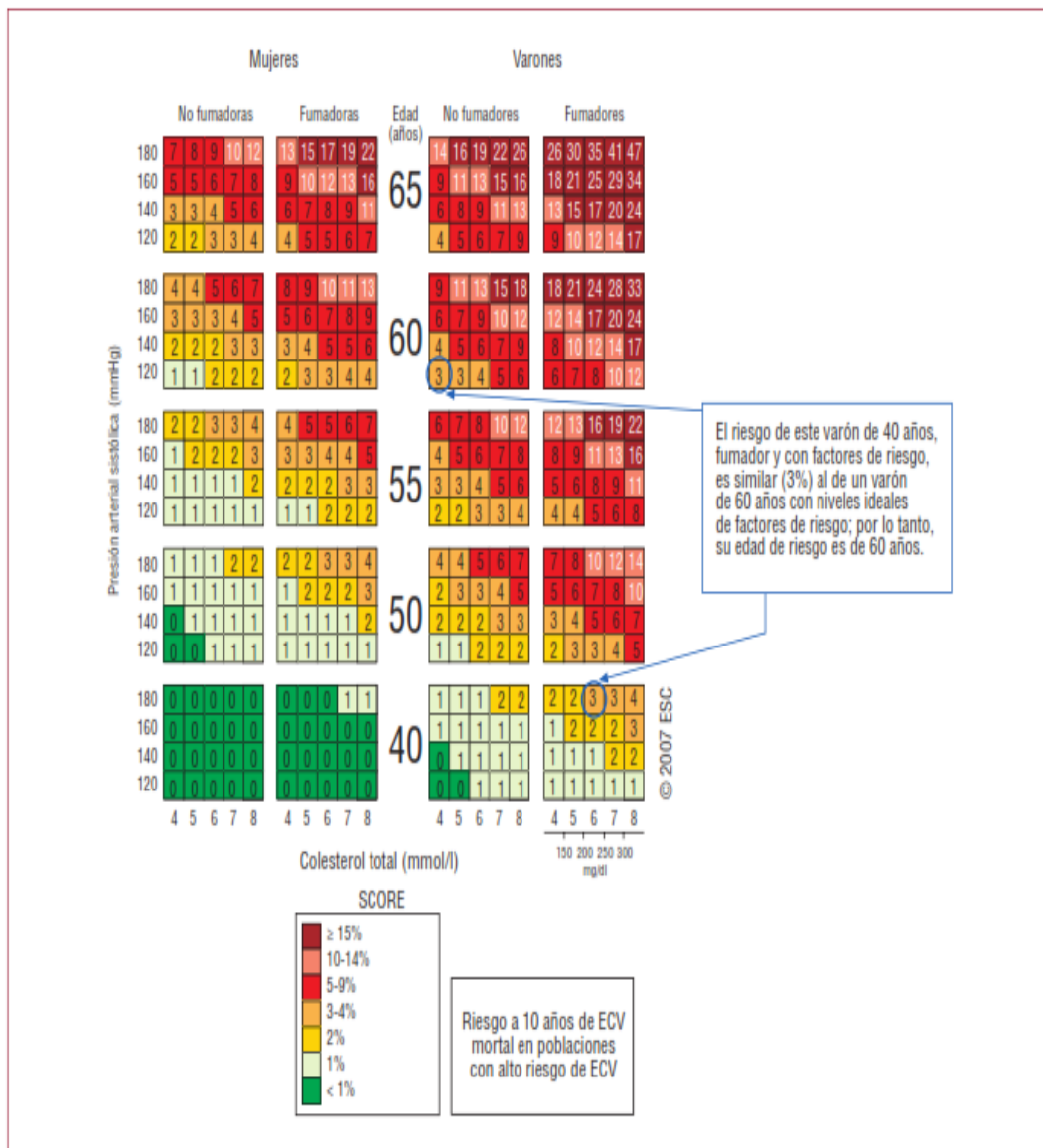


Figura 28: Ilustración del concepto edad en riesgo.

En esta última edición se hace una reclasificación de los niveles de riesgo que son compatibles con la guía sobre el manejo de lípidos de la SEA/ESC.

Los niveles de riesgo serían:

1. Riesgo muy alto: sujetos con cualquiera de los siguientes factores:

ECV documentada en pruebas invasivas o no invasivas (como angiografía coronaria, imagen nuclear, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio, SCA, revascularización coronaria (ICP, CABG) y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica (EAP).

DM1 o DM2 con uno o más factores de riesgo CV o lesión de órgano diana (como microalbuminuria 30-300 mg/24 h).

Una estimación SCORE  $\geq 10\%$ .

ERC grave (TFG  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

2. Alto riesgo: sujetos con cualquiera de los siguientes factores:

Factores de riesgo específicos marcadamente elevados, como dislipemia familiar e hipertensión grave.

DM1 o DM2, pero sin factores de riesgo CV ni lesión de órgano diana.

ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

Una estimación SCORE  $\geq 5\%$  y  $< 10\%$  para el riesgo a 10 años de ECV mortal.

### 3. Riesgo moderado

Una estimación SCORE  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  para el riesgo a 10 años de ECV mortal.

Numerosas personas de mediana edad entran en esta categoría, este nivel de riesgo debe modularse con los modificadores de riesgo anteriormente descritos.

### 4. Riesgo bajo

La categoría de bajo riesgo se aplica a individuos con una estimación SCORE  $< 1\%$  y en ausencia de otros cualificadores que indicarían un riesgo moderado.

#### **1.3.4 Clasificación del riesgo: aportes y limitaciones .**

El riesgo es un **“proceso continuo”** y no existen umbrales exactos a partir de los cuales se pueda indicar de forma automática la administración de un fármaco o niveles por debajo de los cuales no sean necesarios los consejos sobre modificación de estilos de vida. Los individuos que presentan un mayor riesgo se beneficiarían más del manejo de los factores de riesgo, sin embargo la mayor parte de las muertes en una población se producen en individuos con menos riesgo, simplemente porque son más numerosos que los individuos con alto riesgo en los que paradójicamente aparecen menos episodios en cifras absolutas (paradoja de Rose) (28).

Se debe realizar un **“abordaje integral”**, teniendo en cuenta las limitaciones de los métodos actuales de cálculo que deben ser utilizados bajo el juicio clínico y valorando los modificadores de riesgo.

Las estimaciones originales del riesgo cardiovascular en el estudio Framingham, una cohorte en sus comienzos casi exclusivamente blanca y de origen anglosajón, han sido adaptadas con posterioridad a diferentes regiones del mundo, a distintos grupos raciales o étnicos, adaptando las subsiguientes tablas a las tendencias temporales en mortalidad y distribuciones de la prevalencia de

factores de riesgo cardiovasculares de cada país. Lo mismo ocurre para las tablas europeas SCORE y otras. Aunque estas estimaciones son estimaciones aproximadas con un grado de precisión predictiva o VPP (valor predictivo positivo) no mayor al 75 %, el seguimiento de la cohorte de Framingham por más de 60 años y posteriormente de otras, ha validado su uso generalizado en la práctica médica.

Las **ventajas** del uso de estas tablas es que están basadas en factores de riesgo de detección fácil y de bajo coste, permitiendo un enfoque práctico de la estrategia terapéutica, pudiendo identificar a individuos de mayor riesgo, establecer prioridades de intervención, valorar el beneficio en el seguimiento y contribuir por tanto a mejorar la educación sanitaria y el alcance de objetivos terapéuticos, a través entre otros del cumplimiento terapéutico.

En cuanto a las **limitaciones** del uso de estas escalas podemos afirmar que no se consideran la duración, ni la intensidad (tabaquismo) en la exposición al factor de riesgo, la mayoría no tienen en cuenta los tratamientos farmacológicos y la sensibilidad no supera el 50%. Además han surgido críticas a la predicción del riesgo a 10 años, recientemente se está planteando el concepto riesgo de por vida: “lifetime risk”. Un individuo de 55 años clasificado como de riesgo bajo (PA 145/85) presenta un riesgo a los 85 años ajustado con el resto de los factores de más del 20%, sin el agregado de otros factores de riesgo salvo el aumento de la edad. Otro aspecto a tener en cuenta es el riesgo residual. En un tratamiento con estatinas aunque se mejore el pronóstico cardiovascular siempre queda un riesgo remanente de presentar una enfermedad cardiovascular. Mora S. et al (83) se plantean a qué partícula o partículas lipídicas se debe ese riesgo residual, a saber: colesterol no HDL, ApoB o a los triglicéridos. El análisis multivariante revela que los niveles de LDL-colesterol, tras el tratamiento mostraron un nivel de riesgo residual similar al aportado por los otros parámetros.

Aunque la ventaja principal del empleo de la tabla SCORE es que se ha realizado teniendo en cuenta la población europea, el baremo SCORE presenta una serie de inconvenientes, pues no integra en su resultado cómo afecta a la estratificación del riesgo la presencia del síndrome metabólico, lesiones como la hipertrofia ventricular izquierda o la microalbuminuria. En la guía europea de

HTA 2007 estos pacientes tendrían un RCV alto a partir de una PA de 130/85 mmHg.

En SCORE la edad tiene mucha importancia por lo que los sujetos ancianos aun sin otros factores de riesgo ni enfermedades asociadas tienen un riesgo elevado, hay que tener en cuenta este aspecto para evitar el tratamiento indebido de fármacos a personas ancianas donde a menudo las evidencias son limitadas o inexistentes. Además los pacientes ancianos tienen una pérdida fisiológica de la función renal por tanto la mayoría de sujetos mayores de 65 años tendrían objetivos de cLDL muy bajos.

Por tanto cabe preguntarnos si existiría algún método adicional a las tablas, basadas en FR tradicionales, que mejorase la predicción del riesgo y ayudase a la decisión de iniciar tratamientos en los individuos y clasificarlos como de riesgo intermedio o bajo.

Existe un intento en los últimos años de **"reclasificar"** el riesgo tradicional con nuevas técnicas no invasivas de "screening", estas técnicas incluyen el uso de biomarcadores (inflamatorios y trombóticos), genéticos, de imágenes y técnicas de evaluación de la función endotelial y vascular periférica:

#### 1.-Biomarcadores inflamatorios: hs-CRP, fibrinógeno

El estudio JUPITER (84) que incluyó a 17.802 individuos asintomáticos con un cLDL normal (<130 mg/dl), demostró que la proteína C ultrasensible (hs-CRP) tiene un papel predictivo independiente de eventos cardiovasculares. En individuos con un nivel de hs-CRP alto (>2 mg/L) el riesgo de infarto no fatal, accidente cerebrovascular y mortalidad aumentaba, y la reducción de la hs-CRP con rosuvastatina reducía ese riesgo en un 47%.

El estudio ARIC (Riesgo de aterosclerosis en la comunidad) (85) que incluyó 13.145 individuos asintomáticos seguidos 15.1 años permitió comparar el área bajo la curva ROC del riesgo de eventos coronarios basado en un score similar al de Framingham, con el área calculada agregando los valores del hs-CRP, sin que ocurrieran cambios significativos (valor cercano al 0.8 en ambos). En otro estudio

el WHS (Women Health Study) (86) el nivel de la hs-CRP permitió reclasificar al 16 % de las mujeres con riesgo intermedio a un nivel de riesgo menor y sólo un 4 % subieron a un riesgo alto influyendo en el manejo terapéutico de aquellas que no estaban aún bajo tratamiento.

Por tanto se puede determinar la hs-CRP como parte de una valoración más precisa en pacientes con un perfil de riesgo cardiovascular inusual o moderado (87), aunque debemos tener en cuenta una serie de limitaciones: la presencia de factores de confusión: ventana diagnóstica muy estrecha (falta de precisión) y elevación en otras enfermedades inflamatorias (falta de especificidad). Otras limitaciones serían, falta de estrategias terapéuticas específicas o fármacos para la hs-CRP que demuestren una reducción de la incidencia de la ECV y costes más elevados para la determinación.

Las mismas afirmaciones se aplican al fibrinógeno.

## 2.-Biomarcadores trombóticos: homocisteína, fosfolipasa asociada a lipoproteínas (LpPLA2).

Homocisteína:

La homocisteína es un aminoácido azufrado importante en la transferencia de grupos metilo en el metabolismo celular (figura 29).

Se han probado intervenciones para reducir la homocisteína (por su papel trombogénico) como el uso de ácido fólico o suplementos de vitamina B y se han observado algunos efectos sobre la función endotelial, aunque no hay pruebas de que los sucesos clínicos se reduzcan.



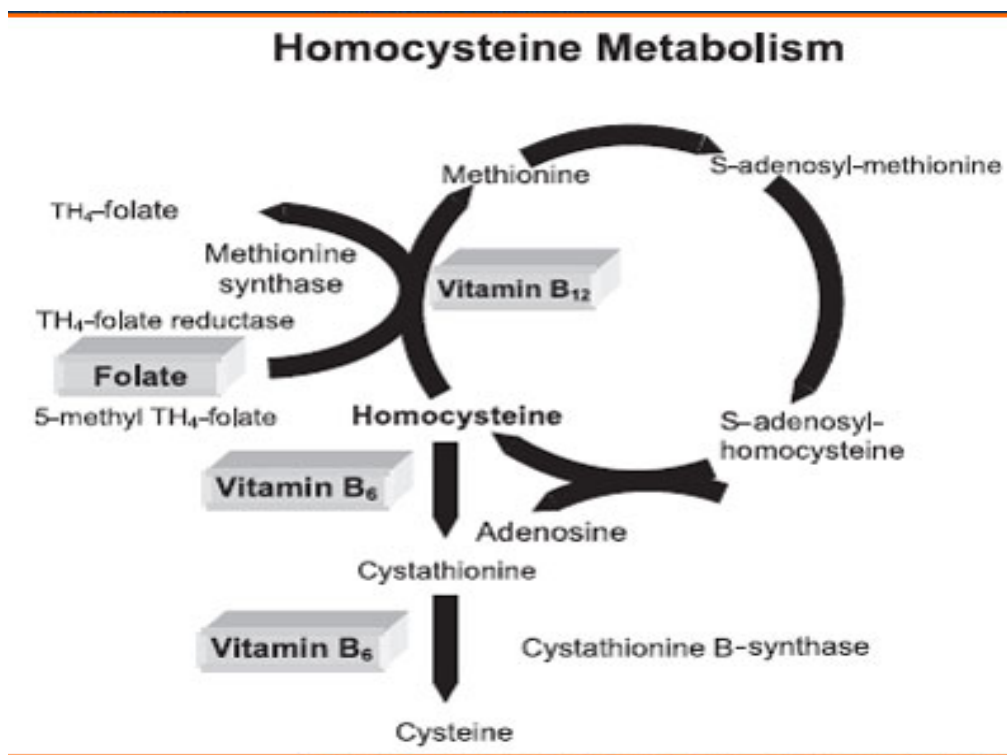


Figura 29: Metabolismo de la homocisteína. Fuente: Rafani Dinavani MD, Bonita Falkner MD. J Clin Hypertens 2004.

La hiperhomocisteinemia es de causa multifactorial y en ella influyen factores genéticos, nutricionales (deficiencia de folato, vitamina B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>) y de estilo de vida. El folato, vitamina hidrosoluble que pertenece al grupo de las vitaminas B, tiene un papel importante en la formación de ácidos nucleicos y en la remetilación de la homocisteína. El déficit de folato se ha relacionado con la aterosclerosis a través de la hiperhomocisteinemia, por sus efectos aterogénicos y trombogénicos. Sin embargo, algunos estudios recientes apoyan la posibilidad de que la deficiencia de esta vitamina produzca por sí misma una disfunción del endotelio, al comprobarse el efecto beneficioso del ácido fólico sobre la función endotelial con independencia de los cambios en los valores de homocisteína e incluso en pacientes sin hiperhomocisteinemia (88).

La fosfolipasa asociada a lipoproteínas (LpPL2) ha surgido recientemente como marcador de alta consistencia y precisión y como un factor independiente de riesgo de rotura de placa y eventos aterotrombóticos.

En términos generales podemos decir que estos nuevos biomarcadores validados pueden tener cierto valor en el contexto de la atención especializada, para estimar con más precisión el riesgo en subgrupos de pacientes con riesgo moderado, inusual o indefinido. Se trataría de pacientes asintomáticos, sin múltiples factores de riesgo tradicionales, pero afectado por alguna enfermedad metabólica inflamatoria o endocrina.

### 3.-Marcadores genéticos.

La prevalencia familiar de la enfermedad aterosclerótica o de los factores de riesgo más importantes: presión arterial alta, diabetes o dislipemia debe cribarse sistemáticamente en los familiares de primer grado de cualquier paciente afectado por la enfermedad antes de los 55 años los varones y los 65 años las mujeres (89).

Una serie de polimorfismos genéticos, (variantes genéticas derivada de mutaciones secuenciales en el ADN que ocurren con una frecuencia superior al 1%) parecen estar asociados a efectos estadísticamente significativos en el riesgo poblacional. Debido a la naturaleza poligénica y multifactorial de las ECV más frecuentes, el impacto de un polimorfismo específico sigue siendo discreto.

Existe un nº muy elevado de locus genéticos asociados a los FRCV, sin embargo la aplicación de estos hallazgos en la actualidad a la predicción, prevención y tratamiento de la enfermedad, necesita investigaciones adicionales (90).

Estudios de asociación de genoma completo GWAS (genome wide association study) encaminados a estudiar la asociación entre una variante genética SNP (polimorfismo de nucleótido único-el polimorfismo se encuentra en una única base-) y un genotipo particular han demostrado asociación entre polimorfismos de nucleótido único (SNP) y enfermedad coronaria e infarto agudo de miocardio en diversas regiones cromosómicas: 1p13.1, 2q36.3, 9p21 y 10q11.21.

Los polimorfismos de nucleótido único (SNP) de 9p21 conforman un haplotipo de riesgo; las asociaciones detectadas en esta región han sido replicadas en diversas poblaciones y se han encontrado asociadas con otras afecciones como aneurisma aórtico abdominal e intracraneal, rigidez arterial y calcio coronario. Se ha demostrado que la incorporación de información genética de los SNP de riesgo de 9p21 mejora la predicción del riesgo cardiovascular a largo plazo estimado por medio del score de Framingham y permite la reclasificación de individuos en categorías más precisas (91).

La evaluación mediante metaanálisis de alrededor de 40.000 sujetos mostró que el 25% de los europeos poseen dos copias de un SNP en desequilibrio de ligamiento del gen 9p21 (92), lo cual resulta en un incremento en el riesgo de EC de 1,6.

4.-Marcadores de imagen: Score de Calcio coronario y GIM (grosor de la capa íntima-media carotídea)

A diferencia de los biomarcadores y marcadores genéticos que pueden estar simplemente prediciendo un proceso arteriosclerótico, estas técnicas de imagen determinan evidencias ya existentes del proceso, pero sin aportar información acerca de las características relacionadas con la vulnerabilidad de la placa ateromatosa como por ejemplo grosor de la capa fibrosa, carga lipídica o lumen pequeño, investigadas por técnicas de uso más limitado.

#### 4.1. Score de Calcio coronario

Se obtiene a través de técnicas de tomografía computarizada (TC), Agatson (93) correlacionó los hallazgos de depósitos de calcio por TC con mediciones del volumen de las placas de ateroma coronario en material de autopsia, proponiendo un score que es el que se usa en la actualidad.

Existe una gran cantidad de estudios que demuestran que un score elevado de calcio coronario se correlaciona con una mayor número de eventos coronarios y al contrario la ausencia de calcio detectable (score 0) implica pocas probabilidades de que ocurran (94).

Sin embargo la ausencia de calcio coronario demostrable (score 0) no descarta la presencia de placas de ateroma obstructivas como lo confirma el estudio MESA (estudio multiétnico de aterosclerosis) (95) en el que el 18% de los pacientes con obstrucción coronaria, más del 50% presentaban score 0.

En individuos con alto riesgo Framingham (ATPIII >20) el score de calcio coronario no parece alterar significativamente la predicción de un evento, lo mismo ocurre con individuos de bajo riesgo. Un grupo en el que esta técnica puede contribuir en el manejo clínico es en el riesgo intermedio, un score <300 unidades los desplazaría a un nivel de riesgo bajo y por tanto un score >300 unidades sugiere un riesgo mayor y por tanto un manejo más agresivo de los factores de riesgo (figura 30) (96).

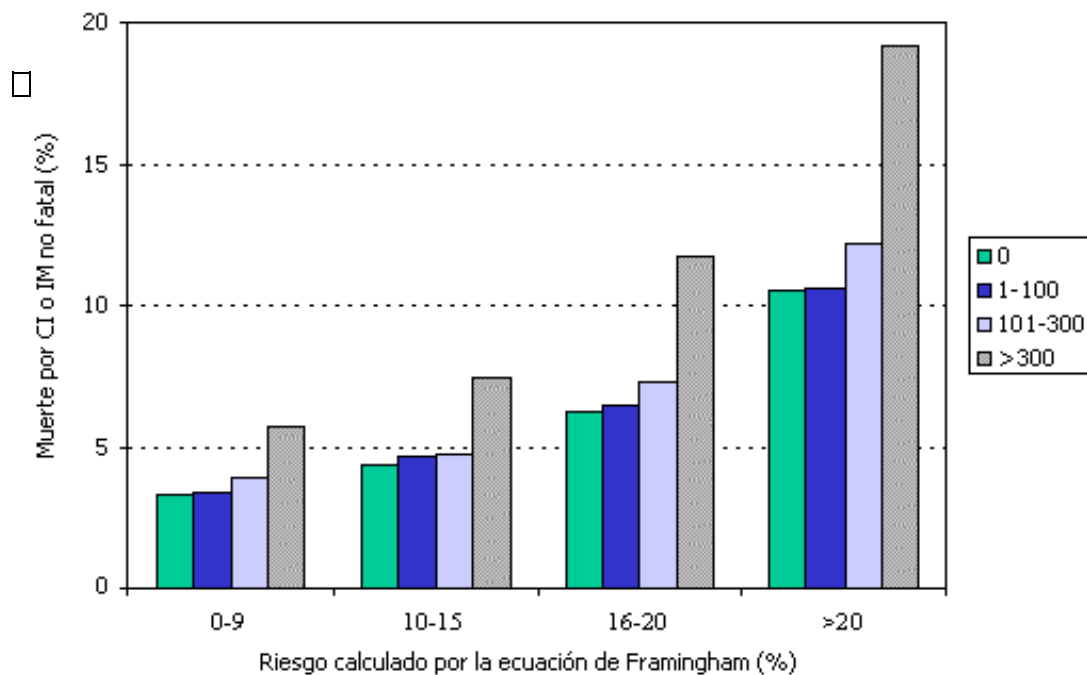


Figura 30: Predicción del riesgo de muerte por cardiopatía isquémica o de IM no fatal según el modelo de análisis de regresión de COX bivariante basado en la relación entre la CCAC (cuantificación del calcio arterial coronario) basal y el riesgo calculado mediante la tabla de Framingham.

#### 4.2. Grosor de la capa Intima-Media Carotídea.

Mediante ultrasonidos carotídeos se realiza la medición del grosor íntimo-medial, la presencia de placas y sus características.

El parámetro GIM (grosor íntima-media) es un patrón de doble línea lumen-íntima y media adventicia, considerándose un valor anormal aquel superior a 0.9 mm. La placa de ateroma es una estructura focal que protruye en la luz arterial al menos 0.5 mm o el 50% del valor del GIM circundante, o demuestra un grosor de al menos 1.5 mm medido, desde la interface lumen-intima a la interface media-adventicia.

Las placas se caracterizan por su número, su tamaño, su irregularidad y su ecodensidad (ecolucentes o calcificadas) (82). Un GIM aumentado y/o la detección de placas incrementan el riesgo relativo de complicaciones clínicas de la aterosclerosis hasta 5 veces más allá del valor predictivo de los factores de riesgo tradicionales. Este nivel de riesgo es similar al observado en prevención secundaria, por lo que una ecografía carotídea patológica predice un riesgo equivalente al del paciente con enfermedad cardiovascular previa. (97) (98).

En el estudio ARIC se analizó el AUC de una curva ROC del riesgo de eventos coronarios de acuerdo a una variante del Score Framingham con el agregado del GIM medido en 3 segmentos en ambas carótidas más la presencia de placa, un total de 23% de individuos fueron reclasificados. El AUC para el score Framingham fue de 0.742 y de 0.755 agregando las mediciones del GIM y la presencia de placa (99).

En la actualidad el uso más frecuente del GIM es como herramienta de investigación clínica, determinando entre otros el efecto de los fármacos en la regresión de las placas de ateroma.

#### 5.- Técnicas de evaluación de la función endotelial

El endotelio vascular cumple funciones múltiples en la homeostasis de la circulación, y su disfunción crea condiciones favorables al desarrollo de aterotrombosis, presencia de moléculas de adhesión, liberación de citocinas que

atraen monocitos y otros factores ligados al proceso inflamatorio endovascular con disminución de la capacidad vasodilatadora del óxido nítrico por inactivación. Precisamente la reducción de la función vasodilatadora es un indicador temprano y sensible de la disfunción endotelial y puede ser explorada mediante ultrasonido de la arteria braquial (100).

Por otra parte según algunos artículos recientemente publicados, las EMPs (micropartículas endoteliales) son vesículas de membrana submicrónicas complejas liberadas a la circulación después de la activación celular del endotelio o de la apoptosis; pueden ser clasificadas en fisiológicas o patológicas, con efectos anticoagulantes o proinflamatorios respectivamente. La disfunción endotelial causada por la inflamación es la clave iniciadora de la formación de la placa aterosclerótica, la ruptura de la placa carotídea es la causa del ictus. Las técnicas clínicas actuales de angiografía y ultrasonidos carotídeos dan información exacta acerca de la estenosis pero aportan evidencias limitadas sobre la composición de la placa, inflamación o vulnerabilidad, por tanto pacientes asintomáticos y con lesiones carotídeas frágiles pueden no ser identificados y tratados efectivamente. Es necesario descubrir nuevos biomarcadores y desarrollar aproximaciones diagnósticas más eficientes para estratificar a los pacientes en sus niveles de riesgo. Las evidencias sugieren que las EMPs juegan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular actuando como marcador de daño, bien aumentando la progresión de la enfermedad o como respuesta reparadora (101).

La oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) es una etapa crucial en la aterogénesis. Los receptores *scavenger* (barrederos) expresados en macrófagos para LDL oxidadas como LOX-1 inducen disfunción endotelial y los subsiguientes eventos que conducen a la placa ateromatosa. Los hallazgos implican la presencia de un papel regulatorio en estos receptores a través de la amplificación producida por la síntesis de IL-6 (interleucina 6), por tanto se podrían utilizar los receptores para LDL oxidadas (LOX-1) como un buen marcador para el diagnóstico y pronóstico de las enfermedades arteriales coronarias. Se trata de un marcador fácil de medir y más sensible que otros marcadores utilizados en determinaciones rutinarias (102).

## 6.-Técnicas de evaluación de la función periférica

La presencia de enfermedad vascular periférica con frecuencia no es reconocida, menos del 20% de los pacientes presentan síntomas de claudicación intermitente. Su diagnóstico es importante ya que se asocia a un riesgo muy alto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte por causa cardiovascular (103).

### 6.1. Índice Tobillo-Braquial (ITB)

Se obtiene inflando brazaletes de presión colocados en ambas extremidades superiores e inferiores (en el antebrazo sobre el pliegue del codo y en la pierna por debajo de la rodilla) por encima de la presión sistólica y registrando la primera lectura de presión obtenida al desinflar el brazalete, compara por tanto la PAS de las arterias de los tobillos (tibiales posteriores y pedias) con las arterias braquiales (humerales)

Se debe contar con un equipo doppler continuo (no se realiza con estetoscopio) que cuenta con una sonda de 8-9 Mhz y un equipo esfingomanómetro con brazalete de 12 cm de ancho. Se localizan las arterias mediante palpación y se busca con el doppler continuo la posición y ángulo que permiten la mejor audición de la onda de pulso, una vez logrado esto se procede a tomar la PAS de la arteria mediante el esfingomanómetro.

Debe tomarse la PAS de ambas arterias humerales y se registran para luego usar la mayor de las obtenidas, evaluándose también la PAS de las arterias pedias o tibiales posteriores en cada extremidad inferior por encima del tobillo.

$$\text{ITB} = \frac{\text{PAS de la arteria pedia o tibial posterior}}{\text{PAS de la arteria braquial}}$$

Valor normal =0.9-1.1

Claudicación leve=0.6-0.9

Claudicación severa=0.3-0.6

Dolor en reposo <0.3

Si es mayor de 1.1 no es un signo saludable, indica que las arterias de los tobillos están calcificadas, y por tanto son poco compresibles, habría que aplicar mayor presión con el brazaletes, elevando falsamente la PAS obtenida en estos vasos.

Por tanto, un valor <0.9 es indicativo de enfermedad vascular periférica (103).

Un reciente meta-análisis que incluyó 48.294 individuos seguidos durante 10 años determinó que un ITB inferior a 0.9 se asociaba al doble de la mortalidad cardiovascular y de infarto de miocardio si sólo se consideraba el score de Framingham. La inclusión del ITB en la estratificación del riesgo cardiovascular daría lugar a una reclasificación del riesgo Framingham (ATPIII) en el 19% de los hombres y en 36% de las mujeres (104).

### **1.3.5 Objetivos terapéuticos relacionados con FRCV.**

#### *1.3.5.1 Hipertensión arterial*

Según la guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. (Versión 2012) el momento de iniciación del tratamiento farmacológico depende del riesgo cardiovascular total pues las personas hipertensas pueden tener FRCV asociados y afectación de órganos diana o ECV subclínica. Hay que valorar la excreción urinaria de albúmina por su relación continua con la ECV. La lesión subclínica de órganos diana predice la muerte cardiovascular de forma independiente al SCORE especialmente en sujetos de riesgo bajo o moderado (105).



Hay suficiente evidencia para recomendar una reducción de la PAS a cifras menores de 140 mmHg y PAD < 90 mmHg a todos los paciente hipertensos. En cuanto a los ancianos los beneficios de esta reducción no han sido probados en ensayos clínicos.

La recomendación de guías anteriores de alcanzar cifras más bajas de PAS (<130 mmHg) en pacientes con DM y pacientes con RCV muy alto (eventos cardiovasculares previos), no se apoya de forma consistente en la evidencia disponible en estudios prospectivos. Análisis posteriores a gran escala aunque limitados por la comparación de grupos no aleatorizados indican que al menos en pacientes hipertensos con alto riesgo la reducción de la PA a cifras menores de 130 mmHg no tiene ventajas e incluso puede ser perjudicial, a excepción del ictus, y se ha descrito una curva en "J" en pacientes con ECV, especialmente coronaria (106). En estos pacientes parece prudente reducir la PA a niveles dentro del rango 130-139/80-85 mmHg, y posiblemente a niveles en el límite inferior de este rango, pero no por debajo de 130/80 mmHg. Durante un tiempo se recomienda el inicio del tratamiento en estos pacientes si está presente algún daño orgánico (micro y macroalbuminuria).

Según el meta-análisis publicado por Bangalore et al (107) el objetivo de la PAS en pacientes con diabetes tipo 2 debe ser 130- 135 mmHg.

El tratamiento antihipertensivo es beneficioso en sujetos mayores de 80 años, con un objetivo de PAS <150 mmHg (108).

Según la guía 2013 ESH/ESC para el manejo de la HTA (39) se simplifican las decisiones del tratamiento a PAS/PAD <140/90 mmHg en todos los casos.

La recomendación más firme, con un nivel de evidencia IA (nivel de evidencia A: datos derivados de múltiples ensayos randomizados o meta-análisis y grado de recomendación I, recomendado e indicado) es que en los diabéticos, el objetivo para la PAS debe ser <140 mmHg. Además el objetivo universal de PAD <90 mmHg excluye a los diabéticos que debe ser menor de 85 mmHg (IA). E incluso 80-85 mmHg si es bien tolerado según los estudios HOT (109) y UKPDS (110).

El objetivo de PAS<140 mmHg, se debe considerar para pacientes con ERC diabética o no diabética (111) (recomendación IIAb: el peso de la evidencia está a favor de la utilidad/eficacia y datos procedentes de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no aleatorizados).

También es una recomendación IA que en ancianos <80 años con una PAS≥160 mm Hg el objetivo debe estar en 140-150 mmHg. En > 80 años los objetivos son similares siempre que el estado físico y mental sea aceptable, en los ancianos más frágiles los objetivos deben ser más prudentes y adaptados a la tolerabilidad individual. En ancianos <80 años y con situación general excelente podrían fijarse objetivos de PAS<140 mmHg (IIbC: podría ser considerado y opinión de expertos).

Las últimas guías americanas publicadas por el panel de expertos del Eight Joint National Academy Committee (JNC8) (112) recomiendan el tratamiento farmacológico para la HTA en adultos mayores de 60 años sólo si su PAS es superior a 150 mmHg o la PAD> 90 mmHg, relajándose por tanto los límites a 150/90 mmHg con respecto a los 140/90 mmHg (guías europeas), que si serían objetivos para la población diabética y con enfermedad renal.

En la población general< 60 años el JN8 recomienda tratamiento farmacológico para reducir la PAD por debajo de 90 mmHg. A pesar de que la evidencia es menor, también recomiendan iniciar tratamiento para disminuir la PAS por debajo de 140 mmHg.

#### 1.3.5.2 Diabetes

Según la guía para el manejo de dislipemias de la ESC/EAS 2011, los pacientes con diabetes tipo 2 y pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y lesión de órganos diana (como microalbuminuria) son considerados como de muy alto riesgo cardiovascular.

En pacientes con RCV muy alto (ECV establecida, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 1 con lesión de órganos diana, ERC moderada o grave o un nivel SCORE≥10%), el objetivo para el cLDL es ≤1,8 mmol/l (menos de ~70 mg/dl) y/o una reducción ≤50% del cLDL cuando no pueda alcanzarse el objetivo (nivel

IA). Esta afirmación está basada en un meta-análisis del año 2010 (113). Este meta-análisis Cholesterol Treatment Trialists (CTT) sobre datos individuales de más de 170.000 participantes en 26 ensayos clínicos aleatorizados, determinó una reducción proporcional del 20% en la mortalidad cardiovascular por cada reducción de 40 mg/dl del cLDL. El riesgo de eventos coronarios graves se redujo en un 23% y el riesgo de ACV en un 17% por cada reducción de 40 mg/dl de c-LDL.

La dislipemia diabética presenta típicamente hipertrigliceridemia (aumento de c-VLDL), valores de c-HDL inferiores a lo normal y alteraciones del c-LDL con aumento de partículas LDL pequeñas y densas, constituyendo eventos generadores de residuos aterogénicos (114).

Estas alteraciones no son aisladas, sino que guardan una estrecha relación metabólica entre ellas. En conjunto constituyen la **tríada de lípidos aterogénica**, que también se caracteriza por el aumento de las concentraciones de apoB debido al aumento del número de partículas que contienen esta apolipoproteína. Hay que señalar que las lipoproteínas ricas en triglicéridos, como quilomicrones (QM), VLDL y sus residuos, transportan una sola molécula de apoB, al igual que las partículas de LDL. Por esta razón, la naturaleza maligna de la dislipemia diabética no se descubre mediante las determinaciones de lípidos utilizadas normalmente en la práctica clínica, ya que el colesterol-LDL permanece en títulos normales. La elevación de los TG y las concentraciones bajas de colesterol-HDL están presentes en, aproximadamente, la mitad de las personas con diabetes mellitus tipo 2(115).

El colesterol-noHDL es igual a colesterol-Total menos colesterol-HDL. El colesterol-noHDL, se utiliza para estimar el número de partículas aterogénicas en plasma (VLDL+IDL+LDL) y se relaciona bien con las concentraciones de apoB. El colesterol-noHDL puede proporcionar una mejor estimación del riesgo comparado con el c-LDL, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia combinada con diabetes mellitus, síndrome metabólico o ERC (116). El objetivo para el colesterol-noHDL debe ser 30 mg/dl más alto que el c-LDL.

Según la guía mencionada, las recomendaciones para el tratamiento de la dislipemia en la diabetes mellitus son:

-El estilo de vida terapéutico para mejorar el perfil lipídico aterogénico debería ser recomendado a todos los sujetos con diabetes tipo 2 y síndrome metabólico.

-Pacientes con diabetes tipo 2 menores de 40 años con enfermedad de corta evolución, sin otros factores de riesgo, sin complicaciones y con un colesterol-LDL <100 mg/dl pueden no necesitar fármacos hipolipemiantes. Como segundo objetivo colesterol-noHDL<130 mg/dl y Apo B<100 mg/dl (estudio CTT) (113).

-Pacientes con diabetes tipo 2 con ECV establecida, o ERC y en aquellos sin ECV mayores de 40 años con uno o más FRCV o DOD el colesterol-LDL<70 mg/dl (1,8 mmol/L) y como segundo objetivo el colesterol-noHDL<100 mg/dl (2,6 mmol/L) y Apo B<80 mg/dl. (estudio CTT).

-Pacientes con diabetes tipo 1 y microalbuminuria y enfermedad renal se debe disminuir un 30% el nivel de colesterol-LDL, independientemente del nivel basal.

Según la ADA (American Diabetes Association) 2012, debe estimarse el riesgo con SCORE en pacientes con diabetes tipo 1 sin lesión en órgano diana pues los pacientes con diabetes tipo 2 son de alto o muy alto RCV, aunque no todos tienen el mismo RCV especialmente los de corta evolución (en ausencia de síndrome metabólico u otros factores de riesgo y sin complicaciones). Por tanto según la guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica. (Versión 2012) clasifica el RCV del diabético:

1. Riesgo muy alto:

DM1 o DM2 con uno o más factores de riesgo CV o lesión de órgano diana (como microalbuminuria 30-300 mg/24 h).

## 2. Alto riesgo

DM1 o DM2, pero sin FRCV ni lesión de órgano diana.

La guía 2013 ESH/ESC para el manejo de la HTA también introduce en la estratificación del RCV en categorías las 2 modalidades de diabetes a saber:

-Daño orgánico, ERC de grado 3 o diabetes mellitus.

-ECV sintomática, ERC de grado  $\geq 4$  o diabetes con daño orgánico o factor de riesgo asociado.

La consecución de un buen control metabólico de la glucemia puede evitar o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares, tal como han demostrado diversos estudios con seguimiento a largo plazo, tanto en pacientes con diabetes tipo 1 (DCCT) (117), como en diabetes tipo 2 (UKPDS) (118). No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no sólo no se consigue una mayor prevención cardiovascular: estudios ADVANCE (119) y VADT (120), sino que la mortalidad puede aumentar: estudio ACCORD (121). En el estudio ACCORD se observó un aumento del 22% en la mortalidad total con la terapia intensiva, determinado principalmente por la mortalidad cardiovascular.

Por tanto se debería sugerir un nivel más estricto de HbA1c (HbA1c < 6.5%) en aquellos pacientes con diabetes de corta duración, sin hipoglucemias importantes, larga esperanza de vida y sin ECV significativo, por el contrario niveles menos exigentes de HbA1c (HbA1c < 8%) se determinarían para aquellos pacientes con historia de hipoglucemias importantes, limitada esperanza de vida, complicaciones micro y macrovasculares avanzadas y comorbilidades asociadas.

Es por ello, que las diferentes guías, incluidas el posicionamiento conjunto de la ADA (asociación americana de diabetes) y la EASD (Asociación europea para el estudio de diabetes), apuesten por una aproximación centrada en el paciente (122). Son las primeras guías en las que la toma inicial de decisiones se centra en las características clínicas del paciente y no parten exclusivamente de un

valor numérico, aunque el valor de la hemoglobina glicosilada sigue siendo un objetivo terapéutico esencial siempre enmarcado en el perfil clínico del paciente.

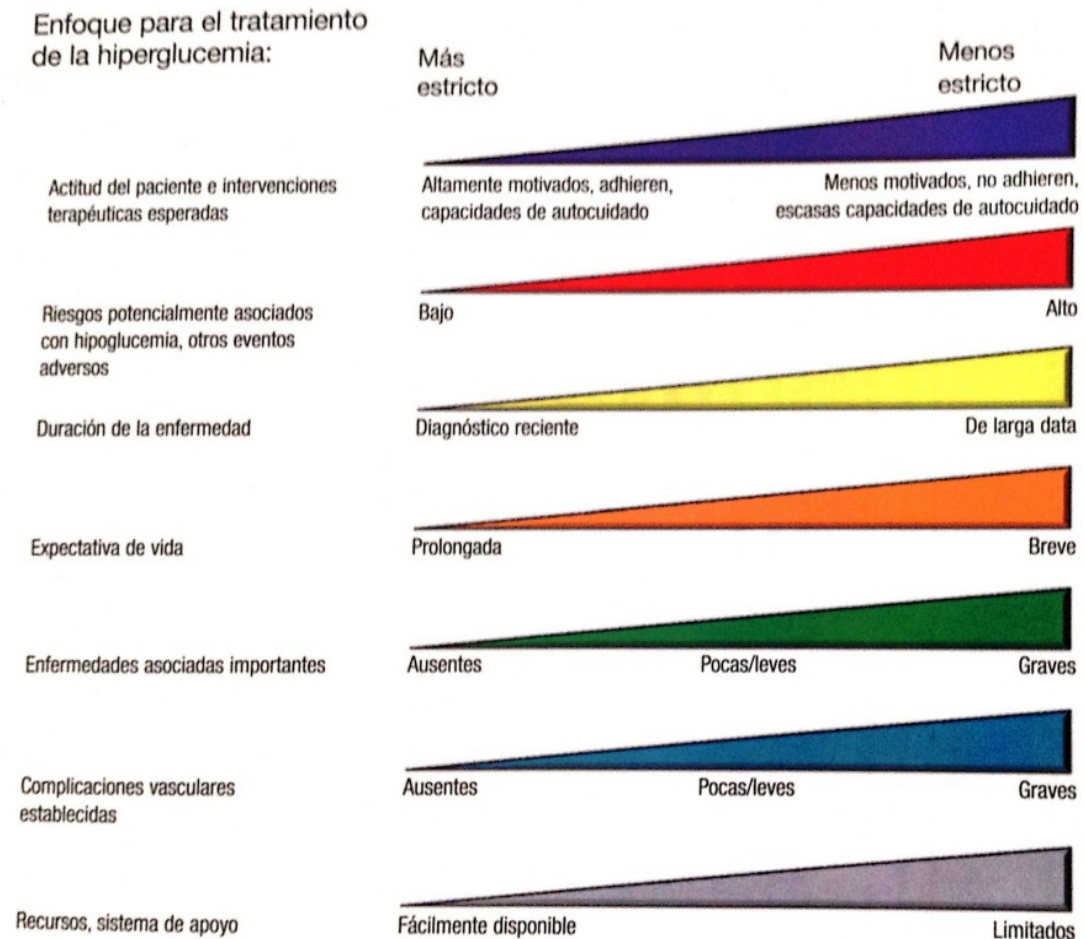


Figura 31: Diseño de elementos de decisión para conseguir objetivos glucémicos teniendo en cuenta una mayor o menor exigencia. Fuente: Ismail Beigi et al (123).

Esta imagen resume los datos clínicos a valorar cuando necesitamos tomar decisiones acerca del tratamiento del paciente diabético:

- Actitud del paciente hacia su enfermedad que varía desde un alto nivel de motivación, implicación y autocuidados hasta un bajo nivel.

- El riesgo asociado al desarrollo de hipoglucemia.
- La duración de la enfermedad.
- La expectativa de vida.
- Las comorbilidades y el estatus cardiovascular.
- Los recursos económicos de los diferentes sistemas.

Moviéndonos de izquierda a derecha iremos de necesidades de una intensificación mayor para lograr objetivos a una intensificación menor

Todos estos aspectos vienen recogidos en la recientemente publicada guía ADA 2014 (124) que propone los siguientes objetivos en el paciente diabético: HbA1c<7.0%\*, presión arterial: <140/80 mmHg\*\*, lípidos (c-LDL): <100 mg/dl.\*\*\*

\* Los objetivos se deben individualizar dependiendo de duración de diabetes, edad/esperanza de vida, comorbilidades asociadas, conocida ECV o complicaciones microvasculares avanzadas, hipoglucemias asintomáticas y consideraciones del paciente individuales.

\*\* Niveles inferiores, teniendo en cuenta características del paciente y respuesta a terapia.

\*\*\* En pacientes con ECV, se pueden tener en cuenta objetivos <70 mg/dl (utilizando altas dosis de una estatina).

### Dislipemia

Los objetivos según la guía para el manejo de dislipemias de la ESC/EAS 2011 son los siguientes:

**Paciente con RCV muy elevado:** ECV establecida, diabetes tipo 2, diabetes tipo 1 con enfermedad de órgano diana, enfermedad renal crónica de moderada a grave o un nivel SCORE $\geq$ 10%.

El objetivo es el colesterol-LDL<70 mg/dl (<1,8 mmol/dl) y/o una reducción del colesterol-LDL  $\geq$ 50%, cuando el nivel objetivo no pueda ser alcanzado.

**Paciente con RCV elevado:** Factores de riesgo elevados considerablemente, un nivel SCORE  $\geq 5$  y  $\leq 10\%$ , debería considerarse un objetivo de colesterol-LDL  $< 100$  mg/dl ( $< 2,5$  mmol/L).

La guía anteriormente referenciada basa su mensaje en la necesidad de mejorar el porcentaje de pacientes que alcanzan los objetivos terapéuticos centrados en el colesterol-LDL (80).

Se recomienda alcanzar y mantener un colesterol-LDL  $< 70$  mg/dl en situaciones de muy alto riesgo, incluyendo ERC (TFGe  $< 30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) o descensos superiores al 50 % sobre el basal, si ese objetivo no es alcanzable. Dosis altas de estatinas potentes y combinaciones terapéuticas están indicadas siempre que sean necesarias para alcanzar objetivos. Se reconoce a los TG y al colesterol-HDL como factores de riesgo independientes y esta última fracción se incorpora a la estimación de RCV.

Las guías americanas recientes 2013 ACC/AHA (59) suponen un importante cambio de rumbo en las recomendaciones del ATPIII, cuya última actualización fue del año 2004.

En estas guías se incorporan datos de ensayos clínicos randomizados, meta-análisis y revisiones sistemáticas. Aun existiendo una moderada evidencia de que las estatinas reduzcan la mortalidad total en individuos con riesgo incrementado de ECV ateroesclerótica, informan de 2 meta-análisis que proporcionan una fuerte evidencia de que las estatinas reducen la mortalidad total en prevención primaria (125) (126).

Un estilo de vida cardiosaludable continúa siendo la piedra angular de la prevención cardiovascular (dieta saludable, ejercicio regular, evitar el cigarrillo y mantener un peso saludable).

Las estatinas siguen siendo de elección para prevención primaria y secundaria exceptuando pacientes en hemodiálisis y pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) (NYHA III-IV), en los que se ha demostrado poco beneficio a pesar de tener alto RCV.



El riesgo cardiovascular aterosclerótico a 10 años se define como IM no fatal, muerte de origen cardiovascular y ACV fatal y no fatal y se mide con “the Pooled Cohort Equations” (59).

Se clasifica a las estatinas como de baja, moderada y alta potencia. Se identifica a 4 grupos diana a partir de 21 años donde la prescripción de estatinas estaría indicada:

- Los pacientes con ECV aterosclerótica establecida deben recibir tratamiento de alta intensidad con estatinas si su edad es <75 años o de intensidad moderada si son >75 años.
- Los pacientes con un colesterol-LDL  $\geq 190$  mg/dl deben recibir un tratamiento de alta intensidad con estatinas.
- Los pacientes diabéticos con una edad comprendida entre 40-75 años, con un colesterol-LDL entre 70-189 mg/dl y sin ECV establecida deben recibir un tratamiento con estatinas de intensidad moderada (y de alta intensidad si el RCV a 10 años  $\geq 7.5\%$ ).
- Los pacientes sin una ECV establecida ni diabéticos, con niveles de colesterol-LDL entre 70-189 mg/dl y un RCV estimado a 10 años  $\geq 7.5\%$  deben recibir un tratamiento con estatinas de moderada o alta intensidad.

Lo novedoso de esta guía es que desaparecen los objetivos del colesterol-LDL, se instaura el tratamiento si el paciente se encuentra en alguno de los 4 grupos anteriormente especificados, sin tener que alcanzar ninguna cifra objetivo. La evidencia muestra que el beneficio se obtiene con el uso de la estatina a la dosis máxima tolerada en los grupos que muestran beneficio y esto no depende de un valor de colesterol-LDL, esta argumentación se basa en los ensayos clínicos en los que las estatinas que demuestran beneficios, evalúan dosis fijas y no el ajuste a unos niveles preespecificadas de colesterol-LDL, aumentando las dosis del fármaco. Asimismo algunos fármacos que puedan mejorar el perfil lipídico no mejoran las variables de tipo clínico por lo que se piensa que las estatinas ejercen sus beneficios a través de efectos pleiotrópicos además del colesterol-LDL.

De cualquier forma estas guías no están exentas de controversia pues el cálculo del RCV se realiza con estudios realizados en EEUU, sin validación y calibración en nuestro entorno, junto con la incertidumbre creada con el cambio de paradigma.

#### 1.4. ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Los farmacéuticos, como parte del Sistema Nacional de Salud, comparten con los pacientes, los médicos, otros profesionales de salud, y las autoridades sanitarias, la misión de garantizar el uso seguro, efectivo y eficiente de los medicamentos. En este entorno multidisciplinar el farmacéutico ha de aportar conocimientos y habilidades específicas para mejorar la calidad de vida de los pacientes en relación con la farmacoterapia y sus objetivos.

En 1990 los profesores norteamericanos Hepler y Strand definieron la Atención Farmacéutica (AF) como la provisión responsable de farmacoterapia, con el propósito de conseguir unos determinados resultados que mejoren la calidad de vida del paciente (127).

El Documento de Consenso de Atención Farmacéutica(128), es un documento técnico que se elabora en el año 2001 por parte de la Dirección General de Farmacia, Medicamentos y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo de España y considera que la Atención Farmacéutica equivale al conjunto de servicios farmacéuticos orientados al paciente, entre las cuales se encuentra la del seguimiento farmacoterapéutico, coincidente con el concepto de Pharmaceutical Care propuesto por Hepler y Strand en 1990.

Las funciones asistenciales del farmacéutico podemos clasificarlas en:

1.-Actividades orientadas al medicamento: Adquisición, custodia, almacenamiento, y conservación de materias primas y especialidades farmacéuticas o productos sanitarios.

2.-Actividades orientadas al paciente: dispensación y formulación magistral, consulta farmacéutica, formación en uso racional, educación sanitaria, farmacovigilancia o seguimiento farmacoterapéutico.



Figura 32: Funciones asistenciales del farmacéutico

La ATENCIÓN FARMACÉUTICA es: “la participación activa del farmacéutico para la asistencia al paciente en la dispensación y seguimiento de un tratamiento farmacoterapéutico, cooperando así con el médico y otros profesionales sanitarios a fin de conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente. También conlleva la implicación del farmacéutico en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades”.

EL SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO PERSONALIZADO: “es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección de problemas relacionados con la medicación (PRM), y la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM) de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente”(129).

Tomando como base estos conceptos, la atención farmacéutica realizada por el farmacéutico proveedor de medicamentos es una actividad preventiva de primer orden, ya que la vigilancia y seguimiento del uso de los medicamentos en los pacientes no institucionalizados permite detectar precozmente problemas sanitarios que podrían ser graves si no son atajados inicialmente. Una vez valorados y confirmados estos problemas, el farmacéutico puede intervenir por sí mismo o derivar el problema a otro profesional para conseguir su resolución o prevención.

Estos problemas sanitarios, denominados en el contexto de la atención farmacéutica PRM, y RNM tienen que ver con fallos de efectividad, aparición de reacciones adversas no tolerables, interacciones, falta de uso de tratamientos indicados o prescritos y uso innecesario de medicamentos (129) (130) (131).

La ley 29/2006, de 26 de julio de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios (132), en su capítulo IV artículo 84 introduce por primera vez el concepto Atención Farmacéutica en una ley del Medicamento:

“1. En las oficinas de farmacia, los farmacéuticos, como responsables de la dispensación de medicamentos a los ciudadanos, velarán por el cumplimiento de las pautas establecidas por el médico responsable del paciente en la prescripción, y cooperarán con él en el seguimiento del tratamiento a través de los procedimientos de atención farmacéutica, contribuyendo a asegurar su eficacia y seguridad. Asimismo participarán en

la realización del conjunto de actividades destinadas a la utilización racional de los medicamentos, en particular a través de la dispensación informada al paciente.”

En el documento de consenso de 2008 el Foro de Atención farmacéutica (133) define la Atención Farmacéutica como la participación activa del farmacéutico en la mejora de la calidad de vida del paciente, mediante la dispensación, la indicación farmacéutica y el seguimiento farmacoterapéutico. Esta participación implica la cooperación con el médico y otros profesionales sanitarios para conseguir resultados que mejoren la calidad de vida del paciente, así como su intervención en actividades que proporcionen buena salud y prevengan las enfermedades.

Los profesionales sanitarios han de cumplir con sus responsabilidades en el tratamiento de los datos de carácter personal del paciente. Para ello, sería necesario solicitar un consentimiento específico en materia de protección de datos de carácter personal, donde se informe al paciente sobre la finalidad, obligatoriedad y derechos que tiene sobre sus datos de salud en la documentación clínica; tal y como se establece en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal (134).

Asimismo en el seguimiento farmacoterapéutico, al igual que en el ámbito de la asistencia médica, rige el principio del paciente en toda su extensión. Entre sus repercusiones debemos disponer del **consentimiento informado** definido como: “conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades, después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud” (135).

La metodología de la atención farmacéutica en farmacia comunitaria determina una serie de conceptos como Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRM) y Resultados negativos asociados a la medicación (RNM).

El documento de consenso de Foro de Atención Farmacéutica de 2007 define los PRM como: “aquellas situaciones que causan o pueden causar la

aparición de un resultado negativo asociado a la medicación. Son elementos del proceso que suponen al usuario un mayor riesgo de sufrir RNM”.

El mismo documento define los RNM como: “Los resultados obtenidos en la salud del paciente no adecuados al objetivo de la farmacoterapia y asociados, o que pueden estar asociados a la utilización del medicamento”.

Así pues los PRM podrían considerarse como factores de riesgo, posible causa de que el paciente sufra un problema de salud, asociado a un problema de necesidad, efectividad o seguridad de los medicamentos. Los RNM o sospecha de RNM serían la situación en que el paciente está en riesgo de sufrir un problema de salud asociado al uso de medicamentos, generalmente por la existencia de uno o más PRM. Básicamente necesitamos del medicamento:

- Necesidad: Que este indicado, es decir que sea necesario.
- Efectividad: Que funcione, es decir, que produzca el efecto esperado.
- Seguridad: Que no provoque daño, es decir que no produzca efectos indeseables.

Foro propone el siguiente listado de PRM que pueden ser causas de RNM:

LISTADO DE PRM
Administración errónea del medicamento
Características personales
Conservación inadecuada
Contraindicación
Dosis, pauta y/o duración no adecuada
Duplicidad
Errores en la dispensación

Errores en la prescripción
Incumplimiento
Interacciones
Otros problemas de salud que afectan al tratamiento
Probabilidad de efectos adversos
Problema de salud insuficientemente tratado

La asignación de categorías de este listado no es excluyente, por lo que a una determinada incidencia se pueden asignar uno o más PRM. Tampoco es exhaustivo, de manera que podrán incluirse más categorías en función de las diferentes situaciones que el farmacéutico vaya encontrándose en su práctica diaria.

Foro clasifica los RNM en 6 categorías, agrupadas a su vez en 3 supracategorías que se corresponden con las 3 condiciones básicas de la farmacoterapia:

LISTADO DE RNM	
Necesidad	Problema de salud no tratado: El paciente sufre un problema de salud asociado a no recibir una medicación que necesita.
	Efecto de medicamento innecesario: El paciente sufre un problema de salud asociado a recibir un medicamento que no necesita.
Efectividad	Inefectividad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad no cuantitativa de la medicación.
	Inefectividad cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inefectividad cuantitativa de la medicación.
Seguridad	Inseguridad no cuantitativa: El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.
	Inseguridad cuantitativa El paciente sufre un problema de salud asociado a una inseguridad cuantitativa de un medicamento

Si del estudio del análisis de la situación y del estudio de los problemas de salud y los medicamentos, tras la entrevista inicial encontramos que alguno de ellos está produciendo un problema o existe un riesgo razonable de que lo produzca, lo registramos y realizamos la correspondiente intervención con quien corresponda. Se denomina intervención a la actuación dirigida a modificar alguna característica del tratamiento, del paciente que lo utiliza o de las condiciones de uso y que tiene como objetivo resolver un PRM/RNM.

Puede realizarse de manera verbal o escrita, e ir dirigida al paciente directamente, o bien al médico (derivación), pero siempre a través del paciente. En un caso de incumplimiento la intervención sería directamente farmacéutico-paciente, en caso de una ineffectividad del tratamiento la intervención debería ser farmacéutico-paciente- médico.

Foro propone el listado de las posibles intervenciones:

LISTADO DE INTERVENCIONES
Facilitar información personalizada del medicamento (IPM)
Ofrecer educación sanitaria
Derivar a seguimiento farmacoterapéutico
Derivar al médico comunicando el PRM/RNM
Derivar al médico proponiendo cambios en el tratamiento
Proponer otras modificaciones
Notificar a farmacovigilancia, según la legislación vigente

Nuestra intervención puede ser aceptada o no por el paciente y/o médico y como consecuencia, el resultado puede ser la resolución o no del problema de salud.



El objetivo de la intervención es la resolución de PRM/RNM y en su defecto la consecución de algún grado de mejoría en el problema de salud. Estos se clasifican de la siguiente manera:

RESULTADOS	DEFINICION
Resolución	Se han alcanzado objetivos, se ha completado tratamiento.
Estabilización	Se han alcanzado objetivos, se continúa con el mismo tratamiento.
Mejoría	Se está progresando, se continúa con el mismo tratamiento.
Mejoría parcial	Se está progresando, son necesarios ajustes menores.
Ausencia de mejoría	No se ha progresado aun, pero se continúa con el mismo tratamiento.
Empeoramiento	Peor estado de salud, se ajusta el tratamiento.
Fracaso	No se han alcanzado los objetivos, se inicia un nuevo tratamiento.
Fallecimiento	El paciente ha fallecido mientras recibía el tratamiento farmacológico.

Las situaciones descritas en las que el farmacéutico derivará a la consulta del Médico de Atención Primaria y las acciones propuestas se agrupan en tres categorías: efectividad, seguridad y necesidad.

**Efectividad:** Control inadecuado de la HTA, de las cifras de glucemia, de los niveles de colesterol, etc. Puede ser debido a una dosificación insuficiente, posología inadecuada o a la selección del fármaco. La mayor o menor efectividad también viene determinada por el incumplimiento, que puede ser debido a una información errónea sobre la relación del fármaco con la enfermedad, a la forma de utilización o administración (incumplimiento involuntario), o bien a una falta de adherencia (incumplimiento voluntario).

**Seguridad:** Reacciones adversas, sobredosificación por duplicidad, riesgo de contraindicaciones o bien riesgo de interacciones por fármacos prescritos, por

fármacos que no precisan receta, por alimentos y otras sustancias. La duplicidad de medicamentos sería la utilización de más de un fármaco con el mismo principio activo, o bien utilización de más de un fármaco con diferentes principios activos pero idéntico mecanismo de acción.

Necesidad: paciente no diagnosticado (de hipertensión, dislipemia o diabetes) y sin medicación. Paciente diagnosticado y sin tratamiento por abandono del mismo.

El ámbito de actuación de la Atención Farmacéutica serían la farmacia comunitaria y la farmacia hospitalaria y los servicios serían, según Foro 2007: dispensación, indicación, o seguimiento farmacoterapéutico.

## DISPENSACIÓN

Dispensación: “Es el servicio profesional del farmacéutico encaminado a garantizar tras una evaluación individual, que los pacientes reciban y utilicen los medicamentos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado, con la información para su correcto uso y de acuerdo con la normativa vigente”.

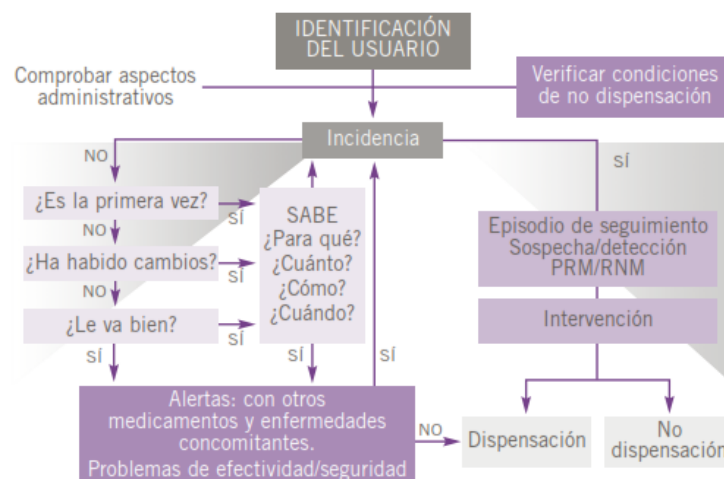


Figura 33: Algoritmo del procedimiento para la dispensación según Foro 2007.

Se denomina Incidencia a cualquier circunstancia relacionada con la farmacoterapia que en el transcurso del procedimiento establecido para la dispensación, no concuerda con una situación esperada o aceptada, e interrumpe el procedimiento, obligando a evaluarlo en un episodio de seguimiento.

Si se detecta una incidencia, se debe abrir un episodio de seguimiento, se trata de un proceso de evaluación de los posibles problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y/o de los resultados negativos asociados a los mismos (RNM). Dicho episodio podrá llevar al farmacéutico a intervenir para clarificar la intervención del paciente mediante información personalizada del medicamento o educación sanitaria, derivar al médico o proponer la derivación a otro servicio de atención farmacéutica.

Se define información personalizada del medicamento (IPM) como: “la información que el farmacéutico aporta al paciente sobre su tratamiento en el proceso de dispensación con el objetivo de alcanzar un uso efectivo y seguro del mismo.

El Episodio de Seguimiento es: “un proceso de evaluación puntual de los posibles problemas relacionados con los medicamentos y/o de los resultados negativos asociados a los mismos (RNM) cuando se produce una incidencia en el servicio de Dispensación, utilizando herramientas propias del Servicio de Seguimiento.

## INDICACIÓN FARMACEUTICA

Es el servicio profesional prestado ante la demanda de un paciente o usuario que llega a la farmacia sin saber que medicamento debe adquirir y solicita al farmacéutico el remedio más adecuado para un problema de salud concreto. Si el servicio requiere la dispensación de un medicamento, esta se realizará de acuerdo a la definición anterior.

Para dar respuesta profesional, el farmacéutico debe tener en consideración una serie de datos o informaciones relacionados con el paciente, su estado de salud y sus medicamentos.

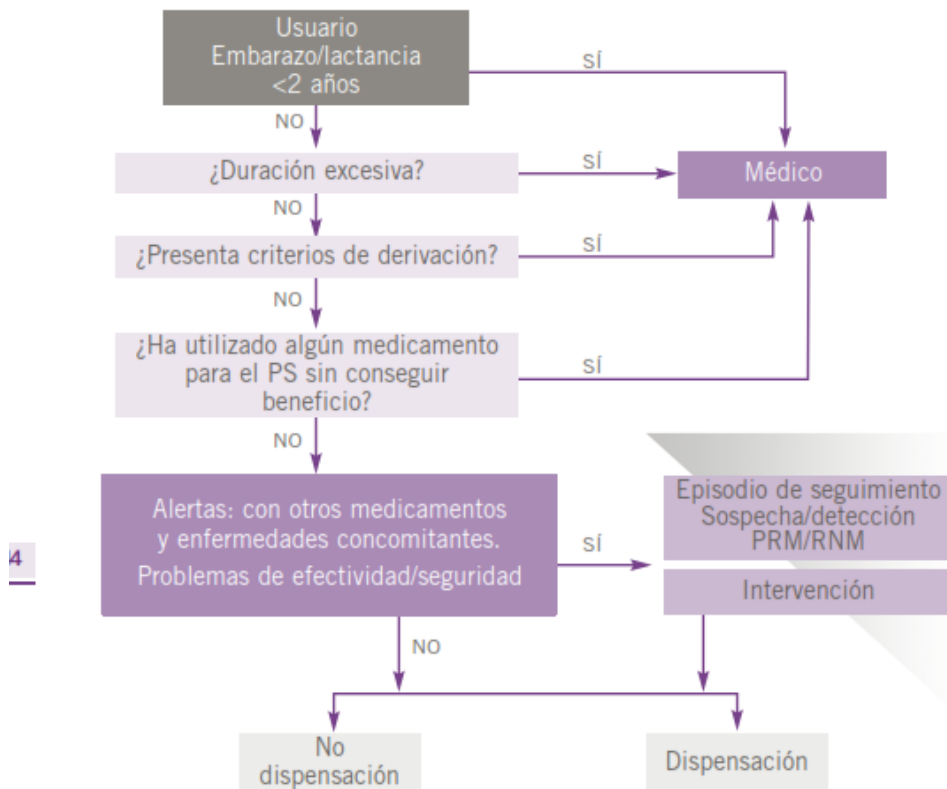


Figura 34: Diagrama general de indicación farmacéutica.

En el procedimiento de indicación farmacéutica es muy importante determinar la edad del paciente, si es menor de 2 años, o la paciente está embarazada o es lactante se debe hacer una derivación al médico. También es importante la duración del problema de salud que debe ser inferior a 7 días, se verificará asimismo si el problema de salud podría ser un efecto adverso de una medicación en cuyo caso se debería hacer una notificación a farmacovigilancia.

### SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

Se define como: "El servicio profesional que tiene como objetivo la detección de problemas relacionados con medicamentos (PRM), para la prevención y resolución de resultados negativos asociados a la medicación (RNM). Este servicio implica un compromiso y debe proveerse de forma continuada,

sistematizada y documentada, colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente.”

Para ello el farmacéutico establecerá una secuencia de entrevistas personales, con el fin de generar una relación profesional centrada en la farmacoterapia y en los problemas de salud referidos por el paciente, para conseguir unos resultados óptimos y en caso contrario intervenir para corregir PRM o RNM detectados o en riesgo de aparición.

El procedimiento debe considerar los siguientes aspectos:

- Oferta de servicio.
- Entrevista.
- Estado de situación.
- Fase de estudio.
- Fase de evaluación para la identificación de los posibles PRM/RNM.
- Intervención farmacéutica.
- Evaluación de los resultados de la intervención.

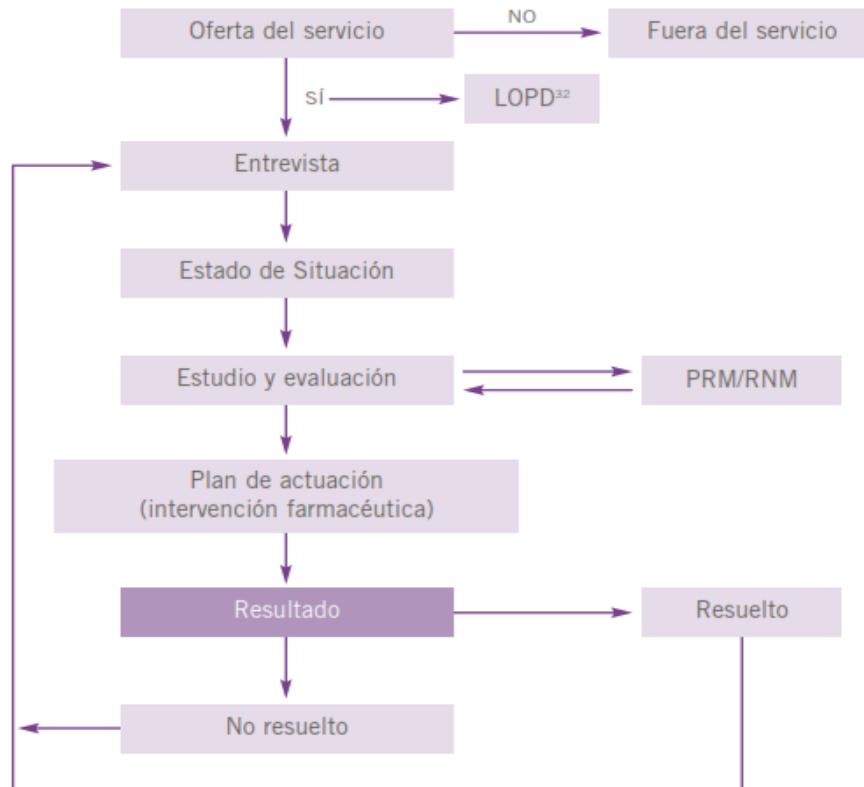


Figura 35: Procedimiento para el seguimiento farmacoterapéutico.

Los datos que el farmacéutico obtendrá en la entrevista con el paciente deben incluir:

- Datos personales y sanitarios, antecedentes, situación fisiológica especial.
- Medicamentos que utiliza: Fecha de dispensación, fecha de inicio, nombre del medicamento, pauta prescrita y pauta utilizada, quien lo ha prescrito, posología y duración del tratamiento, tipo de tratamiento crónico o no, activo o no, y conocimiento del tratamiento.
- Enfermedades o problemas de salud que refiere el paciente, así como el grado de preocupación, conocimiento y control de los mismos.
- Parámetros biológicos: análisis, valores antropométricos, etc.

Con estos datos el farmacéutico realizará el Estado de Situación del paciente relacionando cada medicamento con la enfermedad o problema de salud referido, teniendo en cuenta otros datos, como los parámetros biológicos (136).

## Estado de Situación

Fecha: \_\_\_\_\_
Hoja: / \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_
Código Dáder:

Género: \_\_\_\_\_
Edad: \_\_\_\_\_
IMC: \_\_\_\_\_
Alergias: \_\_\_\_\_

Problemas de Salud				Medicamentos				Evaluación			I.F.	
Inicio	Problema de salud	Controlado	Preocupa	Desde	Medicamento (principio activo)	Pauta		N	E	S	Clasif. RNM	Fecha inicio
						Prescrita	Usada					

\* Diagnóstico Médico Documentado
Preocupa: Poco (P); Regular (R); Bastante (B)
Evaluación: Necesidad (N); Efectividad (E); Seguridad (S)

OBSERVACIONES

FECHA	PARAMETROS

Figura 36: Modelo de estado de situación.

En la fase de estudio se profundiza en los conocimientos de problemas de salud y medicamentos, facilitando la evaluación e identificación de PRM y RNM o el riesgo de su aparición.

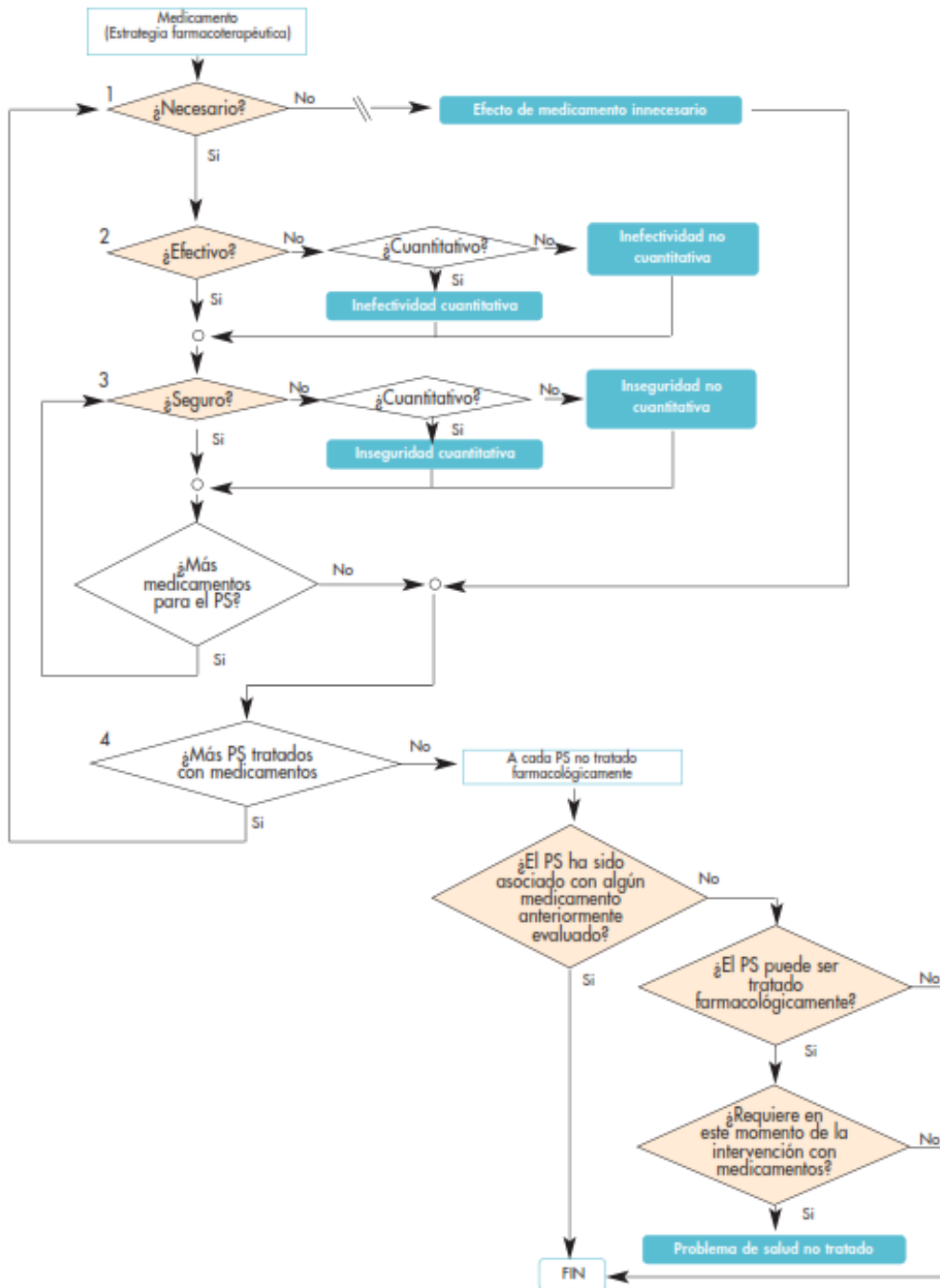



Figura 37: Proceso de identificación de RNM.



El farmacéutico registrará el resultado de su intervención, que podrá ser aceptada o no aceptada por el paciente o el médico. Además en entrevistas posteriores a la de intervención el farmacéutico debe registrar el resultado de la misma: resolución del PRM/RNM y actuación en prevención de RNM.

## Hoja de intervención

Resultados Negativos asociados a la Medicación



programa  
**DADER**

Identificación		Acción	
Fecha:	RNM:	Fecha:	Objetivo:
<b>Clasificación RNM (Marcar uno)</b>		<b>Que se pretende hacer para resolver el problema</b>	
Problema de Salud no tratado	Situación del PS (Marcar uno)	Intervenir sobre la cantidad de los medicamentos	Modificar la dosis
Efecto de medicamento innecesario	Problema manifestado	Intervenir sobre la estrategia farmacológica	Modificar la dosificación
Inefectividad no cuantitativa	Estrategia de aparición	Intervenir sobre la educación del paciente	Modificar la pauta (redistribución de la cantidad)
Inefectividad cuantitativa	Medición inicial:	Añadir un medicamento	Añadir un medicamento
Inseguridad no cuantitativa		Eliminar un medicamento	Eliminar un medicamento
Inseguridad cuantitativa		Sustituir un medicamento	Sustituir un medicamento
<b>Medicamento (s) implicado (s)</b>		Forma de uso y administración del medicamento	Forma de uso y administración del medicamento
Código	Nombre, Potencia, Forma Farmacológica	Aumentar la adherencia al tratamiento <i>(educación del paciente)</i>	Aumentar la adherencia al tratamiento <i>(educación del paciente)</i>
		Educar en medidas no farmacológicas	Educar en medidas no farmacológicas
		No está claro	No está claro
<b>Causa: identificación del PRM (seleccionar cuantas considere oportunas)</b>		Descripción:	
Administración errónea del medicamento		<b>Vía de comunicación</b>	
Características personales		Verbal con el paciente	Escrita con el paciente
Consumo inadecuado		Verbal paciente-médico	Escrita paciente-médico
Contraindicación		<b>Resultado</b>	
Dosis, pauta y/o duración no adecuada		¿Qué ocurrió con la intervención? Fecha: ___/___/___	
Duplicidad		¿Qué ocurrió con el problema de salud? Fecha: ___/___/___	
Errores en la dispensación		Resultado	
Errores en la prescripción		Intervención Aceptada	Intervención no aceptada
Incumplimiento		RNM resuelto	RNM no resuelto
Interacciones		Medición final:	
Otros problemas de salud que afectan al tratamiento			
Probabilidad de efectos adversos			
Problema de salud insuficientemente tratado			
Otros			
Descripción:			

Figura 38: Hoja de intervención farmacéutica (RNM). Fuente: Programa Dáder Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. CTS-131 Universidad de Granada.

El servicio de seguimiento farmacoterapéutico es concebido como una relación continua de carácter interdisciplinar y que afecta a todos los niveles asistenciales.

En este sentido, el Método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico desarrollado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada se presenta como una herramienta útil, que permite al farmacéutico seguir unas pautas claras y sencillas para realizar el SFT de forma sistematizada (137).

Por su parte algunos estudios muestran que la vinculación del farmacéutico en programas de educación y seguimiento de pacientes con factores de RCV:

- a) Favorece la adquisición de conocimientos (138).
- b) Favorece la adopción y los resultados logrados con cambios en estilos y hábitos de vida (139).
- c) Propicia resultados de intervenciones en prevención primaria de hipertensión y dislipemia (140) o secundaria (141).
- d) El aumento de porcentaje de pacientes con RCV alto en los que se alcanzan los objetivos terapéuticos relacionados con los lípidos (142), las cifras de PA (143) o en ambos (144). En la misma dirección existe evidencia del aporte del farmacéutico al logro de un mejor control metabólico de los pacientes con DM (145).

Por otra parte el estudio TOMCOR (Atención Farmacéutica en Pacientes que han sufrido episodios coronarios agudos) evaluó los efectos de la atención farmacéutica en una muestra de farmacias españolas, sobre pacientes que habían sufrido algún episodio coronario agudo (prevención secundaria), detectando PRM así como los resultados sanitarios no clínicos: conocimiento de factores de riesgo de enfermedad coronaria y el aumento y mejora de medicamentos usados por cada paciente. Es un estudio prospectivo con un grupo de intervención (330 personas) y un grupo control (405 personas), realizado en 83 farmacias de Asturias, Barcelona, Madrid y Vizcaya, en las que se hizo seguimiento durante un año del uso de medicamentos en 735 personas, de las cuales finalizaron el estudio 600. Hubo diferencias favorables al grupo intervención, respecto de: a) uso de

servicios sanitarios indicativos de mayor morbilidad, tales como la frecuencia de consultas hospitalarias urgentes por paciente o los días promedio de UCI por paciente hospitalizado, por causa cardiológica; b) calidad de vida con diferencia de 4,7 ( $p < 0,05$ ) en la dimensión de función física y c) conocimiento de factores de riesgo de enfermedad coronaria. Bajo el modelo de Atención Farmacéutica los pacientes conocen mejor las razones de su farmacoterapia y, por ello, utilizan mejor los servicios sanitarios del sistema, alcanzando un mayor nivel de salud (146).

Otro estudio elaborado por Clifford et al (147) llevado a cabo en Australia valora los efectos de la atención farmacéutica sobre los FRCV en personas con diabetes tipo 2. Dado que los pacientes con diabetes tipo 2 tienen mayor probabilidad de sufrir eventos cardiovasculares que los no diabéticos y que el control de la glucemia y otras intervenciones sobre el estilo de vida resultan esenciales para la prevención, estos autores diseñaron un programa específico de intervención reclutando a 198 pacientes diabéticos de la población general y los distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos, uno recibió atención farmacéutica y el otro no (grupo control). Ambos grupos fueron seguidos durante un año con determinaciones basales, a los 6 meses y a los 12 meses. Tras los 12 meses los autores concluyeron que los pacientes que habían recibido atención AF mejoraron su control glucémico y los FRCV relacionados en comparación con el grupo control que recibía una medicación similar pero sin AF.

El estudio de Skwron et al publicado en Polonia en 2011 (148) determina el impacto de la atención farmacéutica en pacientes con hipertensión y sus farmacéuticos. Se evaluó la influencia de la atención farmacéutica sobre el conocimiento de los pacientes, la calidad de vida y la tensión arterial, asignándose aleatoriamente farmacias comunitarias a grupos estudio y control, en el grupo estudio se proporcionó atención farmacéutica (educación, seguimiento farmacoterapéutico, detección y resolución de PRM), mientras que al grupo control se proporcionó servicio farmacéutico estándar (dispensación con o sin consejo). En la última visita se alcanzaron objetivos de PA en el 79% del grupo estudio y el 55% del grupo control, siendo la diferencia estadísticamente significativa. La atención farmacéutica mejoró el conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad, los farmacéuticos del grupo estudio, que proporcionaron

atención farmacéutica, tenían niveles más altos de conocimiento de la farmacoterapia y satisfacción personal que los del grupo control.

1.5 MODIFICACIÓN DE LOS ESTILOS DE VIDA. TERAPIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES. CUMPLIMIENTO TERAPÉUTICO.

La figura siguiente nos da una información novedosa sobre la intervención en el paciente con RCV, aunque se trata del tratamiento de diabetes tipo 2, por primera vez las modificaciones en el estilo de vida no están únicamente en el primer escalón del tratamiento, sino que están presentes en todas las fases de la enfermedad. El tono azul constituye un "saco envolvente" que debe acompañar al paciente durante toda su vida, reflejando la necesidad de una educación terapéutica estructurada y reforzada en todo el proceso terapéutico.

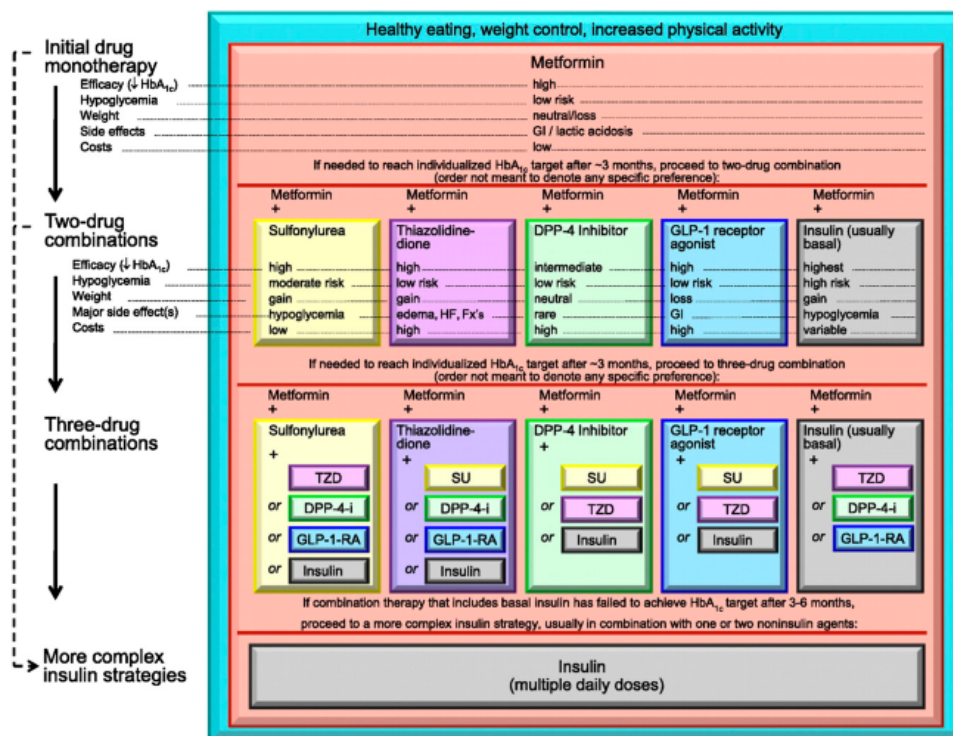


Figura 39: Terapia diabetes tipo 2. Recomendaciones generales. Fuente: Inzuchi et al (122).

Los estilos de vida terapéuticos son: mantenimiento y/o reducción del peso corporal, hábitos alimenticios saludables, realización de actividad física de forma regular, cese del tabaquismo y consumo moderado de alcohol.

### Tabaquismo

El tabaco es el producto final de la manipulación y transformación de las hojas curadas y fermentadas de una planta de la familia de las solanáceas, conocida científicamente como *Nicotiana Tabacum*. La combustión del tabaco genera alrededor de 12.000 compuestos, de los cuales han podido ser identificados cerca de 5000.

La nicotina es la sustancia más representativa y característica del tabaco. Está presente en sus hojas y en el humo de su combustión. La dosis tóxica en el hombre, vía intravenosa es de 40-60 mg. Es un alcaloide líquido, incoloro, oleaginoso, volátil y alcalino (pKa=8.5).

Una vez absorbida la nicotina cuando actúa sobre el sistema cardiovascular, ejerce una actividad simpaticomimética, produciendo un aumento de la frecuencia cardiaca (aumento de 10-20 latidos por minuto), aumento de la tensión arterial (aumento de 5-10 mmHg de promedio), incremento de la vasoconstricción cutánea y disminución de la temperatura corporal. Asimismo se ha demostrado que la nicotina posee un efecto facilitador de las arritmias.

Trastornos cardiovasculares, como los problemas coronarios, los accidentes cerebrovasculares, las arritmias (extrasístoles, ataques paroxísticos, inversión de la onda T en el electrocardiograma) son hallazgos regulares estrechamente relacionados con el consumo crónico del tabaco.

Otro de los componentes del tabaco es el monóxido de carbono (CO), se trata de un gas incoloro, de gran toxicidad y presente en el humo del tabaco. Su concentración en el humo del cigarrillo es del 1-3%. Al inhalar el humo, el CO penetra en los pulmones a través de la barrera alveolo-capilar, pasa a la sangre y allí se une a la hemoglobina, desplazando al oxígeno y formando la

carboxihemoglobina, siendo la afinidad del CO por la hemoglobina 240 veces superior a la del oxígeno.

Los gases irritantes presentes en la fase gaseosa del humo del tabaco son la acroleína, el formaldehído y el acetaldehído; estos gases producen irritación en la mucosa respiratoria, disminuyendo el movimiento ciliar. El benzopireno que se forma durante la combustión es una sustancia cancerígena presente en el humo del tabaco (149).

Según la OMS, un fumador es una persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. Un ex-fumador, según algunos protocolos clínicos y estudios, se define como aquella persona que habiendo sido fumadora, no ha consumido tabaco en los últimos 6-12 meses (150).

El Consejo Mínimo (CM) es la breve recomendación oportunista y sistemática de un miembro del personal sanitario, realizado de forma personalizada en función del estado de disponibilidad del fumador. Todo tipo de personal sanitario tendría que hacer intervención para dejar de fumar, el consejo ayuda al 20% de los fumadores a avanzar en su fase aunque no dejen de fumar (151).

El modelo de Intervención Mínima Sistematizada (IMS) propuesto por la OMS consiste en el seguimiento de las 5 "Aes" (en inglés), diseñadas para su aplicabilidad en el ámbito de la atención primaria (152).

- Preguntar (*ask*): identificar sistemáticamente a todos los fumadores en cualquier oportunidad.
- Valorar (*assess*): determinar el grado de adicción del paciente y su disponibilidad para abandonar el hábito.
- Aconsejar (*advice*): exhortar de forma inequívoca a todos los fumadores para que abandonen el tabaquismo.
- Asistir (*assist*): llegar a un acuerdo sobre la estrategia de abandono del tabaquismo que incluya asesoramiento sobre el comportamiento,

el tratamiento de sustitución de nicotina y/o la intervención farmacológica.

- Establecer (*arrange*): Instaurar un programa de visitas de seguimiento.

La figura siguiente constituye el algoritmo donde se determinan las distintas fases en la deshabituación tabáquica:

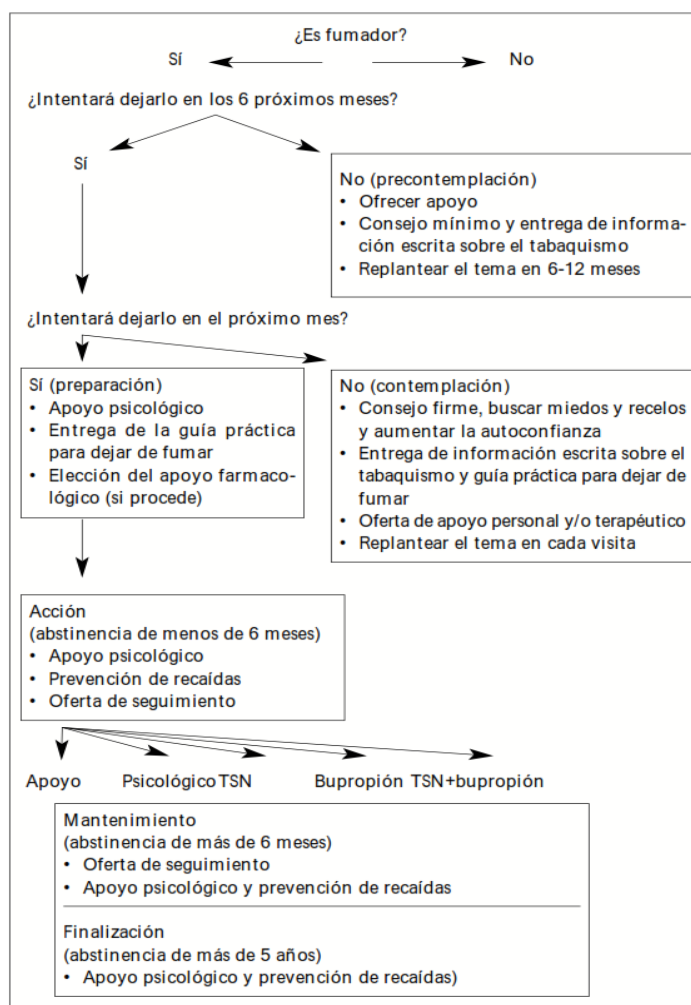


Figura 40: Actitud a tomar en función de la fase del proceso de abandono del tabaco de los fumadores.

El tabaquismo es el responsable del 50% de todas las muertes evitables en fumadores, la mitad de las cuales son por ECV. El tabaquismo se asocia a un aumento del riesgo de todos los tipos: EC, ACV isquémico, EAP y aneurisma de aorta. Según SCORE el riesgo de eventos cardiovasculares mortales a 10 años se multiplica por 2 en los fumadores. Sin embargo mientras que el riesgo relativo de infarto de miocardio en fumadores mayores de 60 años es el doble, el riesgo relativo de los fumadores menores de 50 años es 5 veces más alto que en los no fumadores (153) (154).

En respuesta a las dificultades para controlar este factor de riesgo, en Diciembre de 2010 se promulgó una nueva ley que regula la venta, el suministro, consumo y publicidad del tabaco (155). Esta norma prohíbe fumar en locales públicos cerrados, recintos educativos (patios incluidos), instalaciones sanitarias con sus patios, zonas de comunicación entre pabellones y áreas de acceso y zonas infantiles de los parques. Se valora además la posible inclusión en la cartera de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS), la deshabituación tabáquica en determinados casos.

Se debe recomendar a los fumadores el abandono del hábito, ofreciendo ayuda para lograrlo, la medida anteriormente referenciada de prohibición de fumar en lugares públicos, ha demostrado su eficacia en la reducción del hábito.

El predictor más importante del abandono tabáquico es la motivación (156) que aumenta con intervenciones grupales o individuales y el apoyo familiar. El asesoramiento médico, farmacéutico, y de enfermería sistematizado (157) y la ayuda farmacológica aumentan las posibilidades de éxito (158). La terapia de sustitución con nicotina, la vareniclina y el bupropión son eficaces.

### Nutrición

La alimentación saludable es la piedra angular de la prevención cardiovascular y las recomendaciones según la guía de Prevención Cardiovascular (versión 2012) (82) de una dieta saludable serían:



La ingesta de AG saturados debe ser < 10% de la ingesta total de energía sustituyéndolos por AG poliinsaturados. Son el factor dietético con mayor impacto en las concentraciones de c-LDL.

La ingesta de AG trans-insaturados debe ser la menor posible, preferiblemente no ingerir alimentos procesados y debe ser <1% de la ingesta total del contenido en alimentos naturales. Se encuentran en pequeñas cantidades en los productos lácteos y en carnes de rumiantes, sin embargo los ácidos grasos trans parcialmente hidrogenados de origen industrial representan la principal fuente de grasa trans de la dieta. Cuantitativamente las grasas trans tienen el mismo efecto en el aumento del c-LDL que los AGS (159). Un meta análisis de estudios prospectivos de cohortes ha demostrado que como media una ingesta superior al 2% de grasas trans aumenta el riesgo de EC en un 23% (160).

Los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI) de la serie n-3 no tienen un efecto hipocolesterolemizante directo; sin embargo el consumo habitual de pescado se asocia a una reducción del RCV, independientemente de cualquier efecto sobre los lípidos plasmáticos. Cuando se consumen en dosis farmacológicas (>2g/día) el efecto sobre el c-LDL es nulo o lo aumenta ligeramente, pero si producen una disminución de los TG. La evidencia recabada en estudios observacionales indica que la ingesta de pescado y AGPI de la serie n-3 de procedencia vegetal (ácido  $\alpha$ -linolénico en castañas, algunas verduras y aceites de semillas) puede reducir el riesgo de muerte cardiovascular e ictus, pero no tiene ningún efecto en las lipoproteínas plasmáticas. (161). Los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) representantes del grupo n-3, aun sin tener un impacto en las concentraciones séricas del colesterol, han demostrado que reducen la mortalidad por enfermedad coronaria y en menor cuantía por ictus (162).

Los alimentos funcionales que contienen fitosteroles (esteroles y estanoles de las plantas) son efectivos para la reducción de las concentraciones de c-LDL en una media del 10% cuando se consumen cantidades de 2 g/día. El efecto hipocolesterolemizante es adicional al obtenido mediante una dieta baja en grasa y el uso de estatinas (163).

El impacto del colesterol de la dieta en las concentraciones séricas de colesterol es bajo comparado con la composición de los ácidos grasos en la dieta. Disminuir la ingesta en grasas saturadas disminuye la ingesta de colesterol, por ello la guía de prevención cardiovascular (versión 2012) no establece recomendaciones específicas, otras guías recomiendan un límite < 300 mg/día.

- La ingesta de sal debe ser < 5g/día.
- La ingesta de fibra procedente de productos integrales, frutas y verduras debe ser de 30-45 g/día.
- La ingesta recomendada de fruta, 200 g/día (2-3 raciones).
- Pescado como mínimo dos veces a la semana, una de ellas de pescado azul.
- El consumo de bebidas alcohólicas debe limitarse a 2 copas al día (20g/día de alcohol) los varones y una copa al día (10 g/día de alcohol) las mujeres.
- La ingesta calórica debe limitarse a la cantidad de calorías necesarias para mantener o conseguir un peso saludable (IMC <25).
- Los refrescos azucarados son la fuente dietética de calorías más importante en EEUU y también es importante en Europa. Recientemente se ha informado de incrementos del 20% del RCV con el consumo de una bebida azucarada al día (164).

La guía europea de prevención cardiovascular (versión 2012) pone el énfasis en el patrón alimentario de la dieta mediterránea como modelo de referencia para la prevención cardiovascular (165).

La dieta mediterránea se define como el patrón de alimentación propio de los países del área mediterránea donde crecen los olivos (Grecia, Sur de Italia y España) de finales de la década de los 50 y principios de los 60. Aunque no existe una dieta mediterránea única, se considera que sus principales características son las siguientes:

- Alto consumo de grasas (incluso superior al 40% de la energía total), principalmente en forma de aceite de oliva (más del 20% de la energía total).

- Consumo elevado de cereales no refinados, fruta, verduras, legumbres, frutos secos.
- Consumo moderado-alto de pescado.
- Consumo moderado-bajo de carne blanca (aves y conejo) y productos lácteos, principalmente en forma de yogurt o queso fresco.
- Bajo consumo de carne roja y productos derivados de la carne.
- Consumo moderado de vino en las comidas.

Este patrón alimentario y las proporciones de los distintos alimentos que los componen se muestra gráficamente en forma de una pirámide alimentaria que se va actualizando (figura 41).



Figura 41: Pirámide de la dieta mediterránea confeccionada por la Fundación de la Dieta Mediterránea de Barcelona (2010) (166).

Este patrón dietético proporciona un perfil nutricional que reúne alimentos ricos en polifenoles, ácido  $\alpha$ -linolénico, fibra y vitaminas (ácido fólico y antioxidantes naturales), una relación alta entre grasa monoinsaturada y saturada, un consumo moderado de alcohol en forma de vino o cerveza y un aporte bajo de proteínas de origen animal. Merece también destacarse que esta pirámide incluye otros aspectos relacionados con hábitos de vida, como el ejercicio físico, la sociabilidad y compartir la mesa con familiares y amigos.

En las revisiones sobre dieta y riesgo de ECV, se resaltan los patrones ricos en grasas monoinsaturadas como fuente principal de lípidos, abundancia en cereales integrales como fuente principal de hidratos de carbono, y que incluyan una ingesta elevada de frutas, verduras y alimentos ricos en ácidos grasos omega-3 (pescado), características todas ellas de la dieta mediterránea, ya que el consumo de estos alimentos y nutrientes parece ejercer un mayor efecto protector frente a la cardiopatía isquémica y los accidentes vasculares cerebrales, que otros patrones como la dieta baja en grasa (167). Sin embargo estas conclusiones se basan en los resultados de estudios observacionales y no en los resultados de grandes ensayos de prevención primaria con episodios duros como variable final.

En Grecia, país que tradicionalmente ha consumido una dieta rica en grasas monoinsaturadas, frutas y verduras, pero baja en cárnicos, un estudio de una gran cohorte observó un papel protector de la dieta mediterránea frente a mortalidad total, enfermedad cardiovascular y cáncer (168).

Posteriormente estudios de cohortes observacionales han confirmado la asociación inversa entre adherencia a la dieta mediterránea y la incidencia de ECV fatal y no fatal en adultos de edad media sanos en España (169).

Sin embargo como estos resultados se han obtenido de estudios observacionales, el siguiente paso en la medicina basada en la evidencia es la realización de estudios aleatorizados de intervención ya que aportan un mayor grado de evidencia científica. A este respecto merece destacarse el estudio PREDIMED (Prevención con dieta mediterránea).

El ensayo clínico PREDIMED se diseñó para demostrar los efectos de una dieta mediterránea tradicional en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular (170) (171). De los 7447 participantes de edad entre 55-80 años y sin manifestaciones clínicas en el momento de la inclusión pero con alta probabilidad de presentarlas, la mitad eran diabéticos y la otra mitad tenía 3 ó más factores de riesgo cardiovasculares (tabaquismo, HTA, dislipemia, sobrepeso u obesidad, historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz). Estos pacientes se asignaron de forma aleatoria a 3 grupos de intervención dietética:

- ✓ Dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen.
- ✓ Dieta mediterránea suplementada con frutos secos.
- ✓ Dieta baja en todo tipo de grasa.

A todos ellos se les convocó a una sesión individual y grupal cada 3 meses y fueron evaluados anualmente. El estudio se inició en el año 2003 y finalizó en 2011, el seguimiento medio de los participantes fue de 6 años.

El objetivo principal del estudio fue la valoración de la eficacia de la dieta mediterránea en la prevención de variables primarias como mortalidad cardiovascular por infarto de miocardio o accidente vascular cerebral. Otras variables de carácter secundario fueron la incidencia de cáncer, diabetes y mortalidad global.

La dieta mediterránea más aceite y la dieta mediterránea suplementada con frutos secos reduce la PA, mejora el perfil lipídico y disminuye marcadores de inflamación relacionados con arteriosclerosis. También se observó una reducción de la incidencia de nuevos casos de síndrome metabólico, así como una disminución del síndrome en ambos grupos, aunque el efecto fue mayor en el grupo suplementado con frutos secos.

Los grupos que siguieron una dieta mediterránea más aceite o frutos secos presentaron una reducción del riesgo relativo de complicaciones cardiovasculares de aproximadamente un 30% (figura 42) (165).

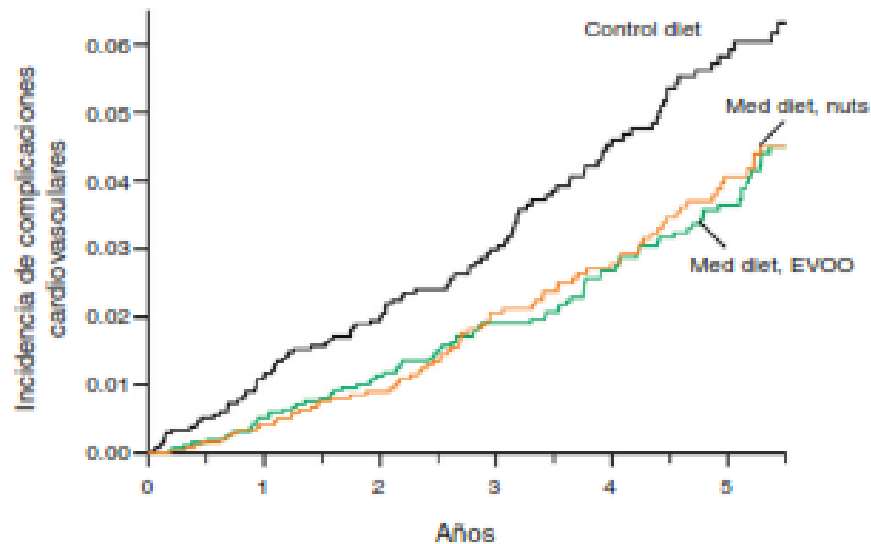


Figura 42: Incidencia de complicaciones cardiovasculares en los 7447 participantes del estudio PREDIMED según análisis de estimaciones de Kaplan-Meier. La variable final analizada es un agregado de complicaciones cardiovasculares que incluye muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio y/o accidente vascular cerebral. Modelo de regresión de Cox. Med diet (dieta mediterránea), EVOO (aceite de oliva virgen extra), nuts (frutos secos).

Se valoró en un subgrupo los efectos de la dieta mediterránea en la prevención de diabetes. Se planteó el estudio en 418 pacientes no diabéticos, seguidos durante 5 años y se observó que la incidencia de diabetes en los 2 grupos de dieta mediterránea se redujo en un 58%.

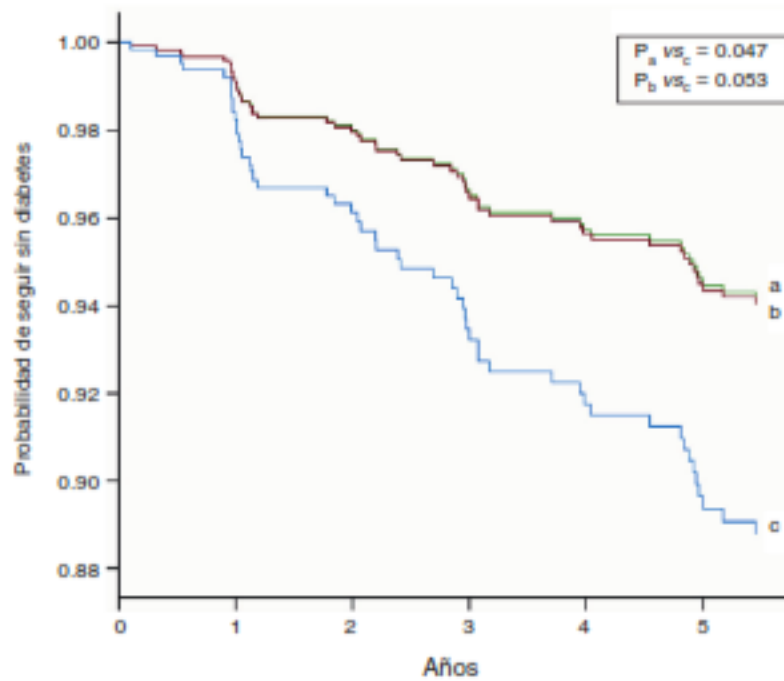


Figura 43: Incidencia de diabetes en los tres grupos de intervención (modelo de regresión de Cox). Dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva virgen extra, (a) línea verde, dieta mediterránea suplementada con frutos secos, (b) línea marrón y grupo control (c).

Obsérvese que la incidencia de nuevos caso de diabetes es mucho menor en el grupo de dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva extra y en el grupo de dieta mediterránea suplementado con frutos secos que en el grupo control. Así pues una intervención con dieta mediterránea es un instrumento altamente eficaz en la prevención de diabetes en sujetos con alto riesgo.

### Consumo moderado de alcohol.

La evidencia sugiere que la relación entre alcohol y RCV se puede representar en forma de J. El alcohol en pequeñas dosis (unos 10 g cada 2 días) reduce el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. El riesgo aumenta claramente con la ingesta de 3 ó más consumiciones al día y el consumo crónico de más de 40 g/día de alcohol da lugar a patologías graves como la miocardiopatía alcohólica, HTA, arritmias y accidentes cerebrovasculares.

Los resultados de estudios epidemiológicos muestran un efecto protector del consumo moderado de alcohol contra la incidencia de ECV, la relación tiene forma de J, en particular el vino tinto parece tener un efecto favorable, que se podría explicar por el efecto de los polifenoles (especialmente el resveratrol) (172).

Según los resultados de un meta análisis (173) publicado en 2004. El nivel óptimo de ingesta con respecto a la mortalidad por todas las causas es de 20 g/día en el caso de los varones y 10 g/ día las mujeres. Con respecto a la ECV la ingesta óptima es ligeramente superior aunque la recomendación para alcanzar el nivel más bajo de riesgo de enfermedad crónica es que se limite el consumo a 1 copa al día (10 g de alcohol) en el caso de las mujeres y 2 copas al día (20 g de alcohol). De los 561 estudios revisados inicialmente, 156 fueron seleccionados para el meta-análisis incluyendo un total de 116.702 sujetos. Se estudiaron 15 enfermedades (entre ellas las ECV) y el riesgo incrementado apareció con niveles de consumo de alcohol de 25 g/día. La relación de riesgo de curva en J se mostró sólo en la enfermedad coronaria (riesgo relativo mínimo de 0.8 a 20 g/día)

El alcohol es una sustancia con elevado contenido calórico pero con escaso valor nutritivo (7,1 Kcal/g).

La concentración de una bebida se expresa en grados. El grado alcohólico es el contenido de alcohol absoluto en 100 ml (vol%).

Teniendo en cuenta que la densidad del alcohol es de 0,8 gr/ml

$$\text{g de alcohol} = \text{volumen (ml)} \times \text{graduación} \left( \frac{\text{ml}}{100\text{ml}} \right) \times 0,8 \left( \frac{\text{g}}{\text{ml}} \right)$$



Así por ejemplo 250 ml de cerveza de 4,8° tendrían 9,6 g de etanol

$$g = 250 \text{ ml} \times 4,8 \frac{\text{ml}}{100 \text{ ml}} \times 0,8 \frac{\text{g}}{\text{ml}} = 9,6 \text{ g de alcohol}$$

En España 1 unidad de bebida estándar (UBE) es igual 10 g de etanol puro. Pudiéndose obtener las siguientes equivalencias: 1 copa vino (100ml)= 1 UBE, 1 caña cerveza (200ml)= 1UBE, 1 copa o combinado (50 ml)= 2UBE, 1 licor (25 ml)= 1UBE.

### Actividad física

Las guías insisten en la importancia de la actividad física para reducir la morbimortalidad cardiovascular (174). Además de la mejoría en la forma física, la perfusión miocárdica y la función endotelial, el ejercicio produce efectos antitrombóticos y antiarrítmicos.

Según la guía 2007 de la *American College of Sports Medicine (ACSM)* y la *American Heart Association (AHA)*, la cantidad mínima de actividad física/ejercicio aeróbico de intensidad moderada es de 2.5-5 horas por semana, siendo la cantidad mínima en el caso del ejercicio vigoroso de 1-2.5 horas por semana distribuidos en periodos intermitentes de duración superior a 10 minutos durante la mayoría de los días de la semana (175).

- Guía para adultos menores de 65 años:

Ejercicio moderadamente intenso aeróbico 30 minutos al día, 5 días a la semana. El ejercicio moderadamente intenso es aquel que eleva el sudor, aumenta la FC pero todavía somos capaces de mantener una conversación (test del habla).

- Guía para adultos mayores de 65 años o adultos de 50-64 con enfermedades crónicas (artritis):

Ejercicio moderadamente intenso aeróbico 30 minutos al día, 5 días a la semana. El ejercicio moderadamente intenso es aquel que supone para el que lo practica un esfuerzo de 6 sobre una escala de 10 y además se debe ser capaz de llevar una conversación durante el ejercicio.

En pacientes con ECV, la actividad física puede reducir hasta el 30% la mortalidad cardio-vascular (176), debiéndose adaptar las recomendaciones a las características clínicas de cada individuo. Los pacientes más limitados también deben realizar pequeñas cantidades de actividad física supervisada, que les permita mantener su independencia y mejorar el estado de ánimo.

#### Peso corporal

El IMC –peso (Kg)/ estatura (m<sup>2</sup>)- es una medida simple que tiene un gran valor epidemiológico y se ha utilizado para definir las categorías de peso corporal. En adultos el sobrepeso se define como un IMC entre 25 y 29.9 kg/m<sup>2</sup>, la obesidad como un IMC mayor o igual a 30 kg/m<sup>2</sup>.

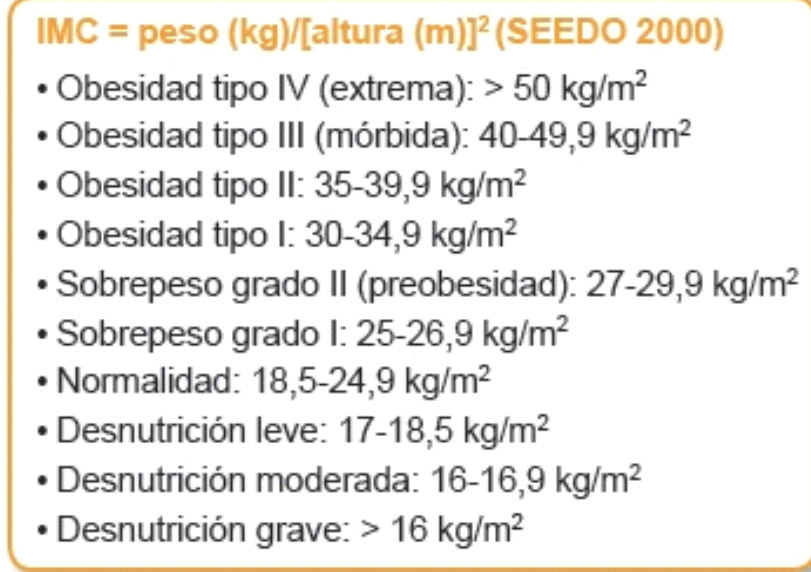


Figura 44: Clasificación de obesidad, sobrepeso, normalidad y desnutrición según IMC. SEEDO 2000.

La obesidad, dependiendo de la forma que desarrolle en el cuerpo humano la dividimos en:

- ✓ Obesidad ginoide o gluteofemoral: presenta forma de pera.
- ✓ Obesidad androide, central o abdominal: presenta forma de manzana.
- ✓ Obesidad de distribución homogénea.

La obesidad y el sobrepeso se asocian con el riesgo de muerte por ECV. Existe una asociación lineal positiva entre el IMC y todas las causas de mortalidad, siendo esta más baja con un IMC entre 20-25 Kg/m<sup>2</sup> (177), sin que pueda afirmarse que mayores reducciones sean protectoras frente a ECV.

Además, el incremento de peso tiene efectos adversos en numerosos factores de riesgo: dislipemia, HTA, aumento de la resistencia a insulina y del estado pro-inflamatorio y pro-trombótico, albuminuria, aumento de la actividad simpática, disfunción endotelial y alteraciones vasculares (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca).

Se ha planteado que la distribución corporal del tejido adiposo pueda ser más importante que el peso corporal total para la determinación del RCV, está claro que uno de los componentes de la grasa abdominal, el tejido adiposo visceral, es un órgano endocrino metabólicamente activo capaz de sintetizar y liberar a la corriente sanguínea una gran variedad de compuestos peptídicos y no peptídicos que pueden tener un papel en la homeostasis cardiovascular (178). Por tanto la medida del perímetro abdominal se convierte en un marcador de salud y el nivel óptimo para medir el perímetro de la cintura es el punto intermedio entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca superoanterior en posición de pie (figura 45).

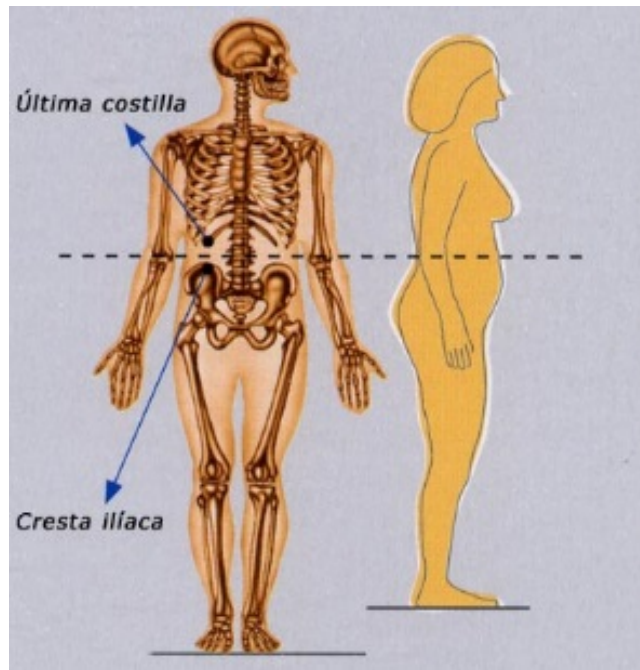


Figura 45: Medición del perímetro abdominal.

Se recomienda la reducción de peso en personas con sobrepeso y obesidad, pues se asocia con efectos favorables sobre la PA y el perfil lipídico que contribuyen a prevenir la ECV(177).

Los umbrales de la OMS para la circunferencia de cintura son los más aceptados en Europa y se recomiendan 2 niveles de acción (179).

Nivel de acción 1: Evitar ganar peso con perímetros de cintura  $\geq 94$  cm en varones o  $\geq 80$  cm en mujeres.

Nivel de acción 2: Aconsejar pérdida de peso con perímetros de cintura  $\geq 102$  cm en varones o  $\geq 88$  en mujeres.

La obesidad central definida como perímetro abdominal  $> 102$  cm en varones y  $> 88$  cm en mujeres, es uno de los 5 componentes que definen el

síndrome metabólico, según el NCEP-ATPIII. Para definir el síndrome metabólico de deben cumplir al menos 3 de los 5.

Por el momento no hay evidencia clara de que las mediciones de cintura o la medición directa de la masa adiposa deban reemplazar al IMC en la vigilancia de la salud pública o en la práctica clínica (180)

Las guías proponen mejoras en alimentación, actividad física, tolerancia al estrés y cumplimiento terapéutico mediante métodos cognitivo-conductuales, como la entrevista motivacional (181) (182). La entrevista motivacional tiene las siguientes fases:

1. Conexión
2. Fase de detección del problema
3. Fase de manejo del problema
4. Fase de seguimiento

En la entrevista motivacional se favorece el posicionamiento del paciente, se resumen sus puntos de vista, realizando una aproximación colaboradora y hay que tener en cuenta que es de aplicación progresiva. En cuanto a los elementos de comunicación utilizados:

- 1) Recibimiento cordial
- 2) Encuadre inicial. Pregunta motivo de consulta
- 3) Escucha activa: silencios, señalamiento y empatía
- 4) Información troceada, lenta y comprensible.
- 5) Se persuade para el cumplimiento
- 6) Cierre de entrevista ofreciendo continuidad en cuidados

En las intervenciones de refuerzo conductual cuando el paciente cree que el tratamiento indicado o bien la modificación de estilos de vida incidirán positivamente en la evolución de su proceso y cuando se considera responsable del mismo tiende a cumplir dicho tratamiento farmacológico o modificación de hábitos. Estrategias complementarias serían llamadas de teléfono o entrevistas recordatorias para poder realizar un adecuado seguimiento.

Otro tipo de intervención para mejorar el cumplimiento sería la dinámica de grupos. Las técnicas grupales suponen una estrategia eficaz para alcanzar objetivos de motivación y seguimiento de recomendaciones (183).

### **Cumplimiento**

La definición más comúnmente aceptada, clásica, es la de Haynes y Sackett (1976) (184), avalada posteriormente por un grupo de expertos de la OMS. Se define el cumplimiento como: el grado hasta el cual la conducta del paciente en términos de tomar medicamentos, seguir dietas o realizar cambios en el estilo de vida, coinciden con la prescripción clínica.

Este tipo de definición contiene connotaciones paternalistas y presenta al paciente como un simple seguidor de las instrucciones sobre su tratamiento, sin realizar ningún papel activo. Con la terminología adherencia (en lugar de cumplimiento) no se considera al paciente un mero cumplidor de las prescripciones médicas, sino una persona que toma decisiones autónomas y que requiere una alianza con el médico para mejorar la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos, estando por tanto ante un paciente que decide sobre su medicación en base a factores personales relativos a sus creencias sobre la salud y sobre percepciones personales sobre la causa de la enfermedad o la manera que cree debe hacerle frente.

La estrategia se basaría por tanto en el principio de autonomía del paciente y en la toma de decisiones compartidas (entrevista motivacional).

Existe un cierto acuerdo al considerar cumplidor aquel que sigue las recomendaciones prescritas en un rango de 80-110%.

El incumplimiento terapéutico lo podemos clasificar en función de su origen:

- ✓ Incumplimiento por omisión (suspensión del tratamiento por mejoría, olvido, efecto adverso)
- ✓ Incumplimiento por alteración en la posología (alteración de dosis, intervalo de duración)

- ✓ Incumplimiento por seguimiento de tratamientos no prescritos (automedicación)

La regla de los tercios propuesta por Sackett indica que 1/3 de los pacientes cumple bien, 1/3 regular y 1/3 mal.

Un reciente meta-análisis (185) ha demostrado la asociación entre la adherencia terapéutica y la disminución de la mortalidad; además el incumplimiento conlleva un problema en la correcta evaluación de los resultados terapéuticos obtenidos, siendo necesario un segundo fármaco para controlar un proceso que viene determinado por la falta de adherencia del primero.

Un reciente trabajo aporta que el cumplimiento terapéutico hipolipemiante disminuye al aumentar el copago, incluso en pacientes con riesgo alto de cardiopatía isquémica (186).

Son múltiples los estudios tanto en el ámbito internacional como el nacional, que sitúan el grado de incumplimiento farmacológico en cifras que oscilan entre el 30% y el 70%, existiendo datos de HTA, diabetes, dislipemia, asma bronquial, etc (187).

La adherencia se inicia con la aceptación del tratamiento que es un acto momentáneo y esta aceptación debe reeditarse a lo largo del tiempo, en la toma de cada dosis.

Existen 2 teorías que pueden explicar el incumplimiento:

Concepto de creencias en salud: el paciente cumple en función de su percepción de su propio nivel de salud (limitación funcional, gravedad...), los conocimientos de los riesgos potenciales del proceso padecido, el conocimiento de los riesgos de seguir o no la prescripción pautada y las dificultades encontradas en el seguimiento del mismo.

La teoría cognoscitiva se fundamenta en el principio de que muchos de los incumplimientos son de carácter involuntario.

El diagnóstico se puede realizar mediante:

A. Métodos directos: Determinación de niveles del fármaco de sus metabolitos o de marcadores bioquímicos específicos en alguna muestra de sangre, orina o sudor.

Tienen la ventaja de ser precisos y fiables pero son caros, la obtención de niveles sólo garantiza el correcto cumplimiento de las dosis previas a la determinación; se trata por tanto de un método poco útil en la práctica clínica diaria.

B.- Métodos indirectos: Presentan peores niveles de precisión y fiabilidad que los directos, pero por sus características son los más adecuados para el empleo de la práctica clínica diaria.

- **Recuento de comprimidos:** Es el método más fiable dentro de los métodos indirectos y por ello es utilizado como método de referencia para validar otros métodos.

Es igual al porcentaje de comprimidos tomados del total de prescritos. Cifras entre el 80% y 110% se consideran como de buen cumplimiento. Cuando el grado de incumplimiento es inferior al previsto puede deberse a otros motivos, pérdidas, tiradas y no consumidas, por lo que el método tiende a infravalorar el incumplimiento.

La fiabilidad del método aumenta si se realiza en el domicilio del paciente, si el paciente desconoce el motivo de la medición o si se realiza a través de dispositivos diseñados para este fin.

- **Cumplimiento autocomunicado:** Consiste en preguntar directamente al paciente sobre el seguimiento que realiza del tratamiento prescrito. Es importante realizar preguntas facilitadoras (que abren la puerta a una respuesta negativa del paciente). En general es difícil tomarse diariamente la medicación ¿es ese su caso?



Esta pregunta tiende a subestimar el incumplimiento aunque al presentar una elevada especificidad (menor número de falsos positivos), cuando el paciente afirma tomar menos de lo indicado con total seguridad nos encontramos ante un paciente incumplidor.

**- Cuestionario de Morisky-Green: (188)**

- 1.- ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos?
- 2.- ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?
- 3.- Cuando se encuentra bien, ¿deja alguna vez de tomarlos?
- 4.- Si alguna vez le sientan mal, ¿deja de tomar la medicación?

Para considerar una buena adherencia la respuesta debe ser no/si/no /no

Los resultados de validez son inferiores a los presentados por la pregunta facilitadora

**- Cuestionario sobre conocimientos de HTA de Batalla.**

- 1.- ¿Es la HTA una enfermedad para toda la vida?
- 2.- ¿Se puede controlar con dieta y/o medicación?
- 3.- Cite dos o más órganos que puedan afectarse por tener la TA elevada

Se define incumplidor, aquel que responde de forma errónea una o más de las cuestiones planteadas.

No existe un método perfecto, la mejor estrategia posible es la combinación de varios métodos.



Figura 46: Algoritmo diagnóstico del incumplimiento. Fuente: Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 29 N°2-2005.

No solo debemos tener en cuenta la adherencia farmacológica, ya que en las patologías crónicas como las que nos ocupan existe otro tipo de incumplimiento como es la falta de adherencia a los cambios de estilos de vida propuestos o la falta de asistencia a citas concertadas de control.

## **CAPÍTULO 2: HIPOTESIS**

El riesgo cardiovascular (RCV) poblacional está muy extendido, debido por una parte a la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV) considerados de alto impacto sobre la salud cardiovascular y por otra al control de los mismos, que en numerosas ocasiones es insuficiente y netamente mejorable.

Las causas del descontrol pueden ser atribuidas a la ignorancia del padecimiento de algunos de estos factores, a la aplicación de regímenes terapéuticos inapropiados o insuficientes para atajar la magnitud de los FRCV presentes, como consecuencia de la inercia médica y al incumplimiento terapéutico por parte de los pacientes.

Hoy día todas las guías internacionales y consensos hablan del control total de los FRCV por medio de intervenciones combinadas. Asimismo el control de RCV rebasa la actuación médica para necesitar una ayuda complementaria de otros estamentos sanitarios y sociales, es ahí donde reside implícitamente la importancia que el farmacéutico desde las oficinas de farmacia puede aportar al control del RCV. Este escenario planteado nos permite deducir la siguiente hipótesis:

La puesta en marcha de un Programa de Atención Farmacéutica en pacientes con RCV moderado-alto o con ECV, aumenta en un 10-15% el control de sus objetivos terapéuticos en los valores de presión arterial, colesterol total, colesterol-LDL, glucosa, IMC, cese del tabaquismo y adherencia al tratamiento, dando lugar a una disminución del RCV en la población estudiada.



## **CAPÍTULO 3: OBJETIVOS**

### **3.1 OBJETIVO PRIMARIO**

Evaluar la efectividad de la atención farmacéutica en el logro de los objetivos terapéuticos de los FRCV en pacientes con RCV moderado-alto o con ECV.

### **3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

**3.2.1. Evaluar el RCV en la población en estudio antes de aplicación del programa de atención farmacéutica y después.**

**3.2.2. Evaluar los FRCV en la muestra antes y después del programa de atención farmacéutica.**

**3.2.3. Detectar FRCV en la población (hipertensión, diabetes, hiperlipidemia...) no diagnosticados.**

**3.2.4. Analizar los tratamientos indicados para controlar el RCV, desde el punto de vista de la necesidad, efectividad y seguridad (Seguimiento Farmacoterapéutico).**

**3.2.5. Evaluar el grado de incumplimiento.**



## CAPÍTULO 4: MATERIAL Y MÉTODO

### 4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico con un grupo de intervención y un grupo control, siendo seleccionados al azar los individuos que han participado en cada grupo.

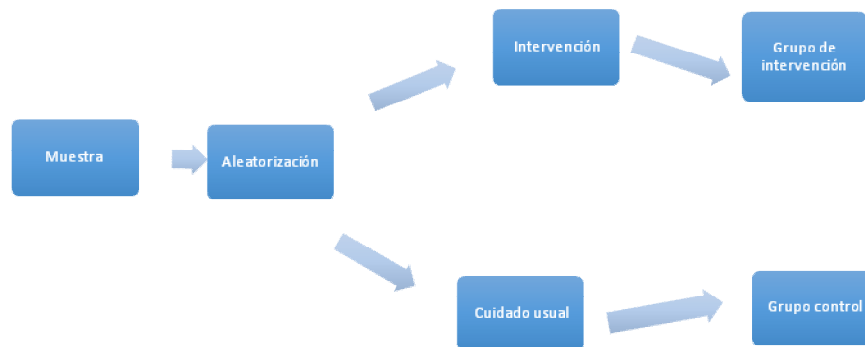


Figura 47: Esquema del estudio.

En cuanto al enmascaramiento, podemos decir que el ensayo es doble ciego pues el profesional encargado del análisis de los datos desconocía la pertenencia de los participantes a cada uno de los grupos y en el caso de los participantes, no sabían a qué grupo pertenecían (intervención o control). No fue posible el enmascaramiento del observador pues se trata de la autora del estudio, encargada no solo de valorar la inclusión de las personas en los diferentes grupos sino de gestionar la recogida de resultados y ordenación de los mismos durante el seguimiento del estudio.

#### 4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO. CRITERIOS DE SELECCIÓN MUESTRAL Y ASIGNACIÓN A GRUPOS

Población de estudio: Pacientes de Ricote con edad comprendida entre 25-85 años que presentan un RCV moderado-alto.

La captación de estos pacientes se realizó cuando acudían a la farmacia a retirar medicamentos antihipertensivos y/o hipolipemiantes y/o antiagregantes y/o anticoagulantes y/o antidiabéticos orales y/o insulinas y/o nitratos, con una receta médica a su nombre o aquellos que fuesen derivados por el médico de atención primaria (MAP) debido a la existencia de algún FRCV.

Ricote es un pueblo situado en el valle que da nombre al mismo, con unas ciertas connotaciones de aislamiento, pues se trata del último pueblo de la zona. Según el INE 2012 cuenta con 1452 habitantes y una única oficina de farmacia. La asistencia sanitaria se produce en el consultorio médico y en la oficina de farmacia, existiendo asimismo pacientes cuyo médico no es el MAP de Ricote, también existen pacientes que utilizan medicina privada.

Se llega a un acuerdo de colaboración con el MAP. La hipótesis de trabajo viene determinada por el convencimiento de la importancia del trabajo coordinado con el centro de salud. En nuestra farmacia queríamos saber y así se lo hicimos llegar a todos los pacientes, si podríamos ser capaces de disminuir el RCV desde la oficina de farmacia y siempre en colaboración con el consultorio. Por tanto se trató de un trabajo en equipo donde el médico de atención primaria solicitaba una batería de pruebas bioquímicas. Las determinaciones fueron realizadas en el laboratorio de análisis clínicos del Hospital Morales Meseguer, sin perjuicio de que otras analíticas procediesen de otros Hospitales o laboratorios de análisis (aquellos que procedían de la autorización de médicos distintos del MAP).

Por otro lado tuvimos una comunicación directa mediante reuniones presenciales o telefónicas, con respecto a determinados problemas que surgieron en el transcurso del trabajo. Dichos problemas fueron administrativos (pérdidas



de análisis, o bien pacientes olvidadizos). También problemas relacionados con la necesidad, efectividad o seguridad del tratamiento farmacológico.

Sin perjuicio de lo anteriormente descrito teníamos pacientes cuyo médico no era el asignado al trabajo en cuyo caso establecimos unas cartas de solitud de participación en el trabajo (anexos 1 y 2). Asimismo en estas situaciones, la relación del médico y el farmacéutico fue siempre vía documento escrito, a través del paciente.

#### Criterios de inclusión:

Pacientes de Ricote con edades entre 25 y 85 años, con RCV moderado-alto, que acudan a la farmacia comunitaria durante el período de estudio con una receta a su nombre de al menos un medicamento cuya indicación principal sea la hipertensión arterial, las dislipemias, la prevención cardiovascular, la diabetes tipo 2 o la enfermedad cardiovascular. Se trataría de una detección oportunista de individuos de moderado-alto riesgo seguido de una intervención sobre ellos y posterior seguimiento.

Los individuos con RCV moderado-alto quedan definidos en este trabajo de la siguiente manera:

- Aquellos pacientes con RCV moderado alto, según método SCORE  $\geq 1\%$ . Se utilizaron las tablas de riesgo SCORE calibradas para España (78).
- Aquellos con RCV SCORE= 0 pero con síndrome metabólico.
- Aquellos que tienen un RCV en la tabla de Riesgo Relativo (RR) aplicada a los jóvenes  $\geq 2$ . Por tanto, en este trabajo aquellos jóvenes con RCV absoluto bajo, cuyo RR sea el doble a otro paciente que se encuentra en la tabla en la casilla inferior izquierda (figura 20), son considerados con RCV moderado.
- También debido a que la tabla de RCV SCORE se aplica sólo hasta los 65 años, aquellos pacientes que presentaban una edad  $> 65$  años se les aplicó la estratificación de RCV según ESH/ESC Guidelines 2007 (figura 14).

- Aquellos que tengan directamente un RCV elevado por diabetes, insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular previa, se les asignó un RCV muy alto directamente.

Criterios de exclusión: Pacientes con historia de infarto de miocardio inferior a 3 meses, con enfermedad terminal, que no acepten participar en el estudio, o bien aquellos que por su nivel psicosocial consideremos su no inclusión.

#### 4.3 TAMAÑO MUESTRAL Y PROCEDIMIENTO DE MUESTREO

##### 4.3.1 Tamaño muestral. Cálculo de “n”

Asumiendo un riesgo en el grupo de expuestos del 45% y en el grupo de no expuestos del 26% con una razón de expuestos no expuestos igual a 1 y un intervalo de confianza del 95%, para conseguir una potencia del 85% son necesarios 124 participantes en cada uno de los grupos a comparar, 124 en el grupo experimental y 124 en el grupo de referencia, 248 individuos en total.

##### 4.3.2 Procedimiento de muestreo.

La población diana, población a la que va proyectado el estudio, serían los pacientes con RCV moderado-alto de Ricote. La población accesible, pacientes con RCV moderado-alto que acuden a la farmacia de Ricote. Los criterios de inclusión y exclusión definen a la población elegible

Se reclutan a todos los individuos de la población accesible que cumplan los criterios de inclusión durante el periodo de tiempo de reclutamiento fijado para el estudio o bien hasta alcanzar el número definido de pacientes.

Se trata de un tamaño muestral pequeño en términos absolutos, pero grande en términos relativos, pues participaría la mayoría de todos los voluntarios elegibles. Al ser un pueblo pequeño en el que prácticamente todos sus habitantes se conocen, un contacto directo con la investigadora responsable de la oficina de farmacia, aseguraría una mayor participación de los individuos

constituyentes de la muestra. En cambio una aleatorización simple en dos grupos y posterior abordaje podría presentar más inconvenientes en el momento de reclutar a los participantes, que explicar a cada persona y por separado de modo individual los motivos del estudio. Se creyó que con este sistema los abandonos serían muy bajos, punto muy importante por el pequeño número de habitantes de Ricote.

Dado que el sexo y la edad son dos factores de riesgo importantes para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, se procedió a realizar un muestreo estratificado por estos 2 factores de riesgo, mediante un muestreo sistemático (probabilístico), conforme los individuos elegibles se presentaban en la oficina de farmacia, eran asignados al grupo control o caso según una distribución estratificada por edad y sexo. Los pacientes eran colocados ordenadamente en orden ascendente de edad y se hace una asignación sistemática: hombre/caso, hombre/control, mujer/caso, mujer/control, permitiendo de esta manera una distribución estratificada por edad y sexo.

Por tanto, el sistema utilizado en este estudio presenta características de muestreo probabilístico (muestreo sistemático tras la estratificación por edad y sexo) y no probabilístico (el muestreo sistemático procede de un muestreo no probabilístico de casos consecutivos). Se consideró que este sistema era el más adecuado para minimizar el sesgo de selección y evitar pérdidas.

#### 4.4 SELECCIÓN Y DEFINICION DE LAS VARIABLES A ESTUDIO. CRITERIOS DE CUMPLIMENTACIÓN

##### **4.4.1 Variables determinadas en grupo control y grupo de intervención.**

Las variables del estudio se recogieron a través de la cumplimentación de la Historia Farmacoterapéutica (anexo 3) obtenida del método Dáder. Dicha historia nos da información por una parte de los problemas y preocupaciones de salud y por otro de los medicamentos que toma el paciente.

Mediante la cumplimentación de la Hoja de la Primera Entrevista (anexo 4) y de la cumplimentación del Test de Morisky-Green-Levine (anexo 5) al principio

y al final, de los datos bioquímicos del análisis solicitado al inicio y al final y de los datos de la entrevista final (anexo 14) obtenemos los datos de las siguientes variables:

- a) **VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS**
- b) **VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS**
- c) **VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS**
- d) **VARIABLES BIOQUÍMICAS**
- e) **VARIABLE RCV SEGÚN SCORE**
- f) **VARIABLE RCV SEGÚN FRAMINGHAM**

Estas variables se obtienen al principio y al final.

**a) VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS:**

-**Edad** en años.

-**Sexo**: hombre/mujer.

-**Hábito de fumar**: Variable categórica formada por 3 categorías: no fumador, exfumador y fumador. También se valoró la variable hábito de fumar binario, no fumador y fumador.

Según la OMS, se define fumador aquella persona que ha fumado diariamente durante el último mes cualquier cantidad de cigarrillos, incluso uno. Se define exfumador como aquella persona que habiendo sido fumadora, no ha consumido tabaco en los últimos 6 meses.

-**Actividad física**: Variable categórica dicotómica si/no según las recomendaciones básicas de *American College of Sports Medicine 2007* (ACSM) y la *American Heart Association* (AHA) (175).

Con el fin de que el paciente nos diga si realiza o no ejercicio se le informa sobre la definición de ejercicio moderadamente intenso para adultos mayores o menores de 65 años.

Para adultos menores de 65 años, se define ejercicio moderadamente intenso aeróbico 30 minutos al día, 5 días a la semana, aquel que eleva el sudor, aumenta la FC, pero todavía somos capaces de mantener una conversación.

Para adultos mayores de 65 años o adultos de 50-64 con enfermedades crónicas (artritis), se define el ejercicio moderadamente intenso aeróbico como aquel que se realiza 30 minutos al día, 5 días a la semana y que supone para el que lo practica un esfuerzo de 6 sobre una escala de 10 y además se debe ser capaz de llevar una conversación durante el ejercicio.

#### **b) VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS:**

**-Peso.** Variable cuantitativa. El peso de los pacientes se expresó en Kilogramos (Kg) y se realizó en la balanza electrónica *Myr modelo AQUILA II*, patente nº 8802582 de la farmacia. Calibrada al comienzo del trabajo y con posteriores revisiones y calibraciones a lo largo del mismo.

**-Talla.** Variable cuantitativa. La talla se midió en la misma balanza y se expresó en metros.

**-Índice de masa corporal (IMC).** Variable cuantitativa, se obtuvo dividiendo el peso en Kg por la altura del individuo al cuadrado y se expresó en Kg/m<sup>2</sup>.

**-Obesidad.** Variable categórica tricotómica dividida en 3 categorías normopeso, sobrepeso y obesidad según valores del IMC. En adultos el sobrepeso se define como un IMC entre 25 y 29.9 Kg/m<sup>2</sup> y la obesidad como un IMC mayor o igual a 30 Kg/m<sup>2</sup> (189).

**-Perímetro de cintura o perímetro abdominal (PA).** Variable cuantitativa, se expresó en cm. La medida del perímetro abdominal se determinó con una cinta métrica. Se midió en la línea media entre el margen costal inferior y la cresta iliaca a nivel de la espina iliaca anterosuperior tal y como indicaban las recomendaciones de la Sociedad española para el estudio de la obesidad (189).

**-Obesidad abdominal.** Variable categórica dicotómica sí/no. La medida del perímetro abdominal nos definió la obesidad abdominal: un perímetro abdominal > 88 cm en la mujer o mayor de 102 cm en el hombre (figura 48).

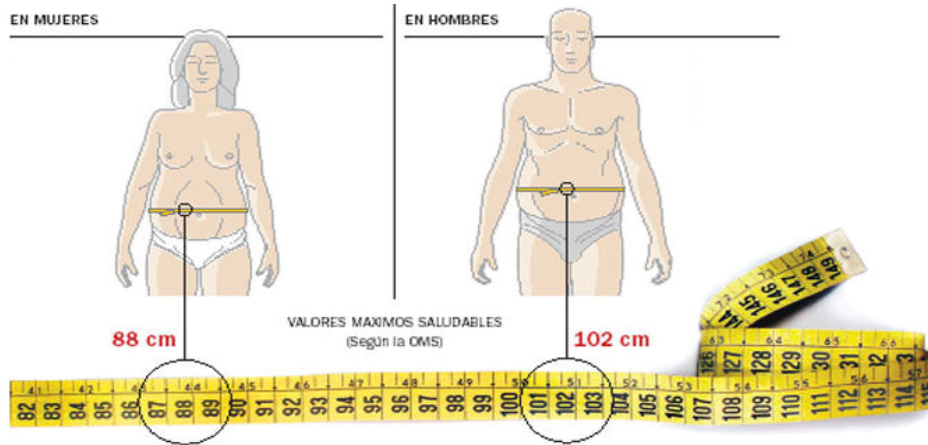


Figura 48: Valores máximos saludables del Perímetro Abdominal según la OMS.

### c) VARIABLES CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS

#### -Presión arterial.

La medición de la presión arterial en nuestro trabajo se realizó con el monitor de presión arterial digital automático oscilométrico de brazo OMRON MX3 PLUS (Figura 49), cuyo protocolo de validación comprobado en la lista de la SEH-LEHLA es válido según la siguiente referencia (190).



Figura 49: Tensiómetro oscilométrico OMRON MX3 PLUS.

Su medición se realizará según las guías internacionales, tras 5 minutos de reposo y utilizando un instrumento recientemente calibrado. Su valor correspondió al promedio de 2 medidas en posición de sentado, con una diferencia en el tiempo de unos 3-5 minutos:

-Presión Arterial Sistólica (PAS): variable cuantitativa (mmHg).

-Presión Arterial Diastólica (PAD): variable cuantitativa (mmHg).

-**Presión Pulso (PP)**: variable cuantitativa (mmHg). Se obtuvo restando la PAS y la PAD.

-**Frecuencia Cardíaca (FC)**: según registro del tensiómetro, variable cuantitativa (latidos/ minuto).

-**Hipertensión arterial (HTA)**: Variable categórica dicotómica si/no. Según informe médico o presente medicación antihipertensiva.

-**Dislipemia**: Variable categórica dicotómica si/no. Según informe médico o presente medicación hipolipemiente.

-**Diabetes**: Variable categórica dicotómica si/no. Según informe médico o siga tratamiento con medicación antidiabética.

-**Glucosa Basal Alterada (GBA)**: Variable categórica dicotómico si/no, según presentaron niveles de glucemia  $\geq 100$  mg/dl en pacientes no diabéticos.

-**LOD renal (Creatinina moderada y/o TFG 30-59 ml/min)**. Esta variable vino determinada por la presencia de elevación de creatinina moderada definida como valores de creatinina en hombres comprendidos entre 1.3-1.5 mg/dl y en mujeres entre 1.2-1.4 mg/dl y/o presencia de una TFG entre 30-59 ml/min. Variable categórica dicotómico si/no.

**-Derivación al MAP por HTA:** Variable categórica dicotómica si/no. Se derivaron aquellos que presentaron niveles de PAS $\geq$ 180 mmHg y/o PAD  $\geq$ 100 mmHg).

**-Arritmias:** Variable categórica dicotómica si/no. Según informe médico o presente medicación antiarrítmica.

**-Enfermedad cardiovascular o renal establecida:** Variable categórica dicotómica si/no. Según definición establecida por la guía 2007 para el manejo de la HTA (62) estaría comprendida por:

- a. Cerebrovascular: Ictus isquémico, hemorragia cerebral, ataque isquémico transitorio.
- b. Cardíaca: Infarto, angina, revascularización coronaria, insuficiencia cardíaca.
- c. Renal: Nefropatía diabética, proteinuria (>300 mg/24 horas), insuficiencia renal (creatinina en hombres > 1.5 mg/dl o creatinina en mujeres >1.4 mg/dl).

En base a esta definición se genera la variable **Enfermedad renal**. Variable categórica dicotómica si/no.

- d. Enfermedad arterial periférica.
- e. Retinopatía avanzada: hemorragias o exudados, edema de papila.

Según informe aportado por el paciente.

**-Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.** Variable categórica dicotómica si/no, según tengan historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (H antes de los 55 años y M antes de los 65 años). Se determina por tanto si un familiar masculino de primer grado, hermano o padre ha sufrido una enfermedad cardiovascular antes de los 55 años, o bien si un familiar femenino, madre o hermana ha sufrido una enfermedad cardiovascular antes de los 65 años. Según refiera el paciente.



**-Utilización de dispositivo CPAP.** (Sigla en inglés de “presión positiva continua en la vía aérea”) Variable categórica dicotómica, si/no. Según encuesta.

**-Variable síndrome metabólico.**

Variable categórica dicotómica Si/No. El Síndrome Metabólico según US National Cholesterol Education Program (NCEP-ATPIII) (52) versión original y revisada según American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/ NHLBI) se define como la presencia de 3 ó más de los 5 criterios siguientes:

-Obesidad central: perímetro de la cintura >102 cm en varones y >88 cm en mujeres.

-Triglicéridos elevados  $\geq 150$  mg/dl.

-HDL-colesterol bajo <40 mg/dl en varones y <50 mg/dl en mujeres.

-Aumento de la PA: PAS  $\geq 130$  mm HG y/o PAD  $\geq 85$  mmHg o tratamiento de HTA previamente diagnosticada.

-Alteración de la glucemia en ayunas: glucosa  $\geq 100$  mg/dl según revisión AHA/NHLBI.

**-Variable cumplimiento terapéutico.**

Se determina según el test de Morisky-Green-Levine. (anexo 5)

Consiste en una serie de 4 preguntas de contraste con respuesta dicotómica (sí/no), que refleja la conducta del enfermo respecto al cumplimiento, además presenta la ventaja de que proporciona información sobre las causas del incumplimiento.

- 1) ¿Deja de tomar alguna vez los medicamentos para tratar su enfermedad?
- 2) ¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?

- 3) Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?
- 4) Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarlo?

Se considera cumplidor si se responde de forma correcta a las 4 preguntas: no/sí/no/no.

#### **d) VARIABLES BIOQUÍMICAS**

**-Glucosa.** Variable cuantitativa (mg/dl).

**-Hemoglobina glicosilada.** (HbA1c). Variable cuantitativa (%).

Se determinó mediante el método estandarizado según DCCT cuyo resultado se expresa en porcentaje (Diabetes Control and Complications Trial) (117).

**-Iones Sodio (Na).** Variable cuantitativa (mmol/L).

**-Iones Potasio (K).** Variable cuantitativa (mmol/L).

**-Urea.** Variable cuantitativa (mg/dl).

**-Creatinina.** Variable cuantitativa (mg/dl). Método calibrado según estándar IDMS (Isotope Dilution Mass Spectrometry). Categorizamos la variable creatinina como **Nivel de creatinina** en suero en 3 categorías: normal, elevación moderada de creatinina definida en hombres entre 1.3-1.5 mg/dl y en mujeres determinada por valores comprendidos entre 1.2-1.4 mg/dl e insuficiencia renal definida por valores superiores a 1.5 mg/dl en hombres y superiores a 1.4 mg/dl en mujeres.

**-Ácido Úrico.** Variable cuantitativa (mg/dl).

**-Cociente albúmina/Creatinina.** (mg albúmina/g creatinina).

Se realiza en una muestra aislada, en primera orina de la mañana.

Categorizamos esta variable como **Presencia de Microalbuminuria** en tres categorías, no, presencia de microalbuminuria definida como 30-300 mg albúmina/g creatinina y proteinuria con valores por encima de 300 mg/g.

**-Tasa de Filtración Glomerular (TFG):** La determinamos mediante la fórmula: CKD-EPI. Variable cuantitativa (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) a partir de una calculadora en internet cuya dirección es <http://mdrd.com>. La calculadora utiliza los valores de creatinina en suero (mg/dl), edad, raza (africano-americano u otras razas) o género (masculino o femenino).

Es necesario que la determinación de creatinina presente trazabilidad frente al método de referencia espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS).

Categorizamos esta variable en 5 categorías que corresponden a distintos estadios de la función renal. Estadio 1, TFG ≥90, filtrado glomerular normal; estadio 2, TFG 60-89, ligero descenso del filtrado glomerular; estadio 3, TFG 30-59, descenso moderado del filtrado glomerular; estadio 4, TFG 15-29, descenso grave del filtrado glomerular; estadio 5, TFG <15 o diálisis.

Categorizamos de nuevo esta variable en una variable binaria definida como **TFG binaria**, dividida en 2 categorías: TFG <60 ml/min/1.73 m y TFG >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

**-Colesterol Total.** Variable cuantitativa (mg/dl)

**-Colesterol HDL.** Variable cuantitativa (mg/dl)

**-Colesterol LDL.** Variable cuantitativa. (mg/dl). Se obtiene a partir de la Fórmula de Friedwall:

$$cLDL = CT - cHDL - cVLDL = CT - cHDL - \frac{TG}{5}$$

Esta fórmula se puede aplicar en el caso de VLDL normales pero deja de cumplirse cuando la composición de lipoproteínas es anormal (como suele ocurrir en la disbetalipoproteinemia y otros tipos de hipertrigliceridemia).

-**Colesterol noHDL**. Variable cuantitativa (mg/dl). Se obtiene restando el colesterol Total al colesterol HDL.

-**Triglicéridos**. Variable cuantitativa (mg/dl).

-**Aspartato aminotransferasa (AST)**. Variable cuantitativa (UI/L).

-**Alanina aminotransferasa (ALT)**. Variable cuantitativa (UI/L).

-**Creatina-quinasa (CPK)**. Variable cuantitativa (UI/L).

#### e) VARIABLE RCV SEGÚN SCORE

Calculada según la tabla de SCORE calibrada para España (figura 25). Para estimar el riesgo de muerte cardiovascular de una persona en 10 años, se busca en la tabla el sexo, fumador/no fumador y edad, buscamos además la celda más cercana al valor de presión sanguínea y Colesterol Total de la persona. La estimación del riesgo debe ajustarse hacia arriba si la persona se acerca a la siguiente categoría de edad.

Los niveles de riesgo establecidos según la guía del quinto grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras Sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular (82) serían:

1. Riesgo muy alto: sujetos con cualquiera de los siguientes factores:

-ECV documentada en pruebas invasivas o no invasivas (como angiografía coronaria, imagen nuclear, ecocardiografía de estrés, placa carotídea por ultrasonidos), infarto de miocardio, SCA, revascularización coronaria (ICP, CABG) y otros procedimientos de revascularización arterial, ictus isquémico, enfermedad arterial periférica (EAP).

-DM1 o DM2 con uno o más FRCV o lesión de órgano diana (como microalbuminuria 30-300 mg/24 h).

-Una estimación SCORE  $\geq$  10%.

-ERC grave (TFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

2. Alto riesgo: sujetos con cualquiera de los siguientes factores:

-Factores de riesgo específicos marcadamente elevados, como dislipemia familiar e hipertensión grave.

-DM1 o DM2, pero sin FRCV, ni lesión de órgano diana.

-ERC moderada (TFG 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

-Una estimación SCORE  $\geq 5\%$  y < 10% para el riesgo a 10 años de ECV mortal.

3. Riesgo moderado

Una estimación SCORE  $\geq 1\%$  y < 5% para el riesgo a 10 años de ECV mortal.

Numerosas personas de mediana edad entran en esta categoría, este nivel de riesgo debe modularse con los modificadores de riesgo anteriormente descritos en la introducción.

4. Riesgo bajo

La categoría de bajo riesgo se aplica a individuos con una estimación SCORE < 1% y en ausencia de otros cualificadores que indicarían un riesgo moderado.

A aquellos pacientes que presentaban una edad > 65 años se les aplicó la estratificación de RCV según ESH/ESC Guidelines 2007 (62) (figura 14). Los pacientes que tenían directamente un RCV elevado por diabetes, insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular previa, se les asignó un RCV muy alto directamente. Aquellos pacientes con RCV=0 no fueron incluidos en el estudio.

Los términos bajo, moderado, alto y muy alto se refieren al riesgo aproximado de mortalidad y morbilidad cardiovascular en los siguientes 10 años, equivalente al nivel de RCV estimado por el modelo SCORE.

#### **f) VARIABLE RCV SEGÚN FRAMINGHAM.**

Se determinó por un lado la puntuación del RCV según Framingham y por otro lado el RCV en porcentaje calculada con la función D'Agostino para hombres y mujeres (53).

Se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros: edad, colesterol HDL, colesterol Total, valores de PAS no tratada, valores de PAS tratada, hábito de fumar, y presencia de diabetes. Se obtuvo una puntuación para hombres o mujeres. Dicha puntuación determinó el RCV.

#### **4.4.2 Variables determinadas en grupo de intervención**

**-Variables peso, talla, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, obesidad abdominal, hábito de fumar, presión arterial sistólica (PAS), presión arterial diastólica (PAD) y presión pulso (PP).** La cumplimentación de la hoja de intervención (anexo 6) nos permitió obtener de nuevo estas variables ya definidas en el anterior apartado, sólo en el grupo de intervención y durante la fase de intervención.

**-Variables relacionadas con el Seguimiento Farmacoterapéutico. Problemas relacionados con los medicamentos (PRM).**

Cualquier INCIDENCIA que ocurrió en el transcurso del procedimiento, relacionado con la farmacoterapia o con el cumplimiento de objetivos terapéuticos sobre todo con los FRCV, nos permitió abrir un EPISODIO de SEGUIMIENTO, un proceso de evaluación de los posibles Problemas Relacionados con los Medicamentos (PRMs).

Este proceso es una parte puntual del procedimiento del seguimiento farmacoterapéutico ampliamente comentado en la introducción. Consiste en la elaboración del primer estado de situación del paciente teniendo en cuenta los

problemas de salud por un lado y por otro los fármacos utilizados, (figura 28) evaluación e identificación de PRM e intervención para resolverlos.

Los PRMs no los establecimos por paciente, pues se trataría de episodios de seguimiento. Un mismo paciente pudo tener varios incumplimientos, efectos adversos, interacciones, problemas de ineffectividad etc. con distintos medicamentos o enfermedades y en distintos momentos del estudio. Los clasificamos de la siguiente forma:

PRM1 Episodios de incumplimiento.

PRM2 Probable Problema de salud insuficientemente tratado.

PRM3 Probabilidad de Efecto Adverso y Farmacovigilancia (tarjeta amarilla), retirada de medicamentos por cambio en indicaciones o modificaciones del balance beneficio/riesgo.

PRM4 Duplicidades.

PRM6 Errores en la prescripción. Falta de coordinación de tratamientos en las distintas especialidades

PRM7 Contraindicaciones

PRM8 Interacciones

Las intervenciones realizadas tuvieron que ver con:

- La educación sanitaria enfocada a la adherencia terapéutica, vía farmacéutico-paciente.
- Se informó de los posibles problemas con efectos adversos, contraindicaciones, duplicidades e ineffectividad de tratamientos mediante llamadas telefónicas al MAP o bien vía carta (vía farmacéutico-paciente-médico).

Los PRMs pudieron aparecer durante todo el procedimiento: al inicio, durante la intervención o en el recordatorio.

#### 4.5 DISEÑO DEL ESTUDIO Y PROGRAMA DE INTERVENCIÓN (ANEXO 10)

1. Paciente de edad comprendida entre 25 y 85 años que acude a la oficina de farmacia con prescripciones del ámbito cardiovascular. Con receta de antihipertensivo, antidiabético oral, insulina, hipolipemiente, antiagregante plaquetario, anticoagulante o nitratos. Asimismo se incorporaron al trabajo aquellos que el MAP derivó a la farmacia. Se les informó del estudio y se solicitó el consentimiento informado (anexo 8).
2. Si el paciente no acepta participar no se incluirá en el estudio.
3. Si el paciente acepta participar, se le realiza una batería de pruebas bioquímicas, así como el RCV (según método Score). Aquellos que presentaban una edad > 65 años se les aplicó la estratificación de RCV según las guías ESH/ESC 2007 (62). Aquellos que tenían directamente un RCV elevado por diabetes, insuficiencia renal o enfermedad cardiovascular previa, se les asigna un RCV muy alto. Aquellos pacientes con RCV=0 no serán incluidos.
4. Incorporamos en el trabajo aquellos que a pesar de tener RCV según SCORE=0 tenían SM (síndrome metabólico) y también aquellos que tenían un RCV en la tabla de RR aplicado a los jóvenes  $\geq 2$ . A los pacientes que reunían los criterios de inclusión se les realizó una primera entrevista donde preguntamos por un lado los problemas de salud y por otro los fármacos utilizados para ello. Se midió el perímetro abdominal, el IMC y el grado de cumplimiento.
5. Los pacientes que reúnen los criterios de inclusión, se someten a aleatorización. La asignación al grupo intervención o grupo control se realiza según una distribución estratificada por edad y sexo.
6. En el diagrama de flujo (anexo 9) representamos 276 evaluados como elegibles. De estos fueron excluidos 20 pacientes: No reunieron criterios de inclusión 14. Se trata de pacientes jóvenes y su RCV es bajo. También rehusaron participar 5 y hubo una persona no localizable.



Nos quedan 256 que aleatorizamos de los cuales 128 fueron asignados a la intervención y 128 asignados al cuidado usual.

Los pacientes se colocan ordenadamente en orden ascendente de edad y se hace una asignación al azar hombre caso/hombre control, mujer caso/mujer control (distribución balanceada por edad y sexo).

En el grupo de intervención, se pierden en el seguimiento debido a que faltaron variables de estudio, 3 pacientes que rehusaron participar, completan el estudio por tanto 125 sujetos. En el grupo control, perdimos en el seguimiento porque faltaron variables de estudio, 7 sujetos. Fallecieron 2 personas, se excluyó 1 control por acudir a la charla grupal y rehúsan participar 4, completan el estudio 121 sujetos. Se perdieron en el seguimiento un total de 10 pacientes, lo que supone un 3.9%. Dado que uno solo de los participantes del grupo control se pasó al grupo experimental, se decidió excluirlo del análisis final de modo que no se realizó por "intención de tratar" sino por "eficacia biológica", es decir aquellos que completaron el tratamiento en el grupo experimental frente a aquellos que completaron el tratamiento en el grupo control. Al ser un solo individuo el que realizó el cambio, y siendo una muestra pequeña, el análisis por eficacia biológica se aproximaría mejor a la realidad sucedida.

7. Al grupo control se le realizó el cuidado habitual en la farmacia durante el transcurso del estudio que consistió en el servicio profesional del farmacéutico encaminado a garantizar tras una evaluación individual, que los pacientes reciban y utilicen los medicamentos de forma adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis precisas según sus requerimientos individuales, durante el periodo de tiempo adecuado, con la información para su correcto uso y de acuerdo con la normativa vigente. Cualquier paciente que presentó algún tipo de problema fue derivado al MAP, teniendo en cuenta por supuesto los postulados éticos de cualquier profesional sanitario.

En la figura siguiente presentamos el esquema de actividades en el grupo de intervención.

### **ESQUEMA DE ACTIVIDADES EN EL GRUPO DE INTERVENCIÓN**

#### **1. Charla grupal realizada por la cátedra de RCV de la UCAM**

#### **2. Estrategia individual integrada en el marco de la atención farmacéutica**

##### **2.1. Diseño de un plan de modificación de estilos de vida terapéuticos.**

**a) Mantenimiento y/o reducción del peso corporal**

**b) Hábitos alimenticios (alimentación cardiosaludable)**

**c) Realización de actividad física de forma regular**

**d) Cese del tabaquismo.**

**e) Consumo moderado de alcohol**

##### **2.2. Información de objetivos terapéuticos relacionados con FRCV**

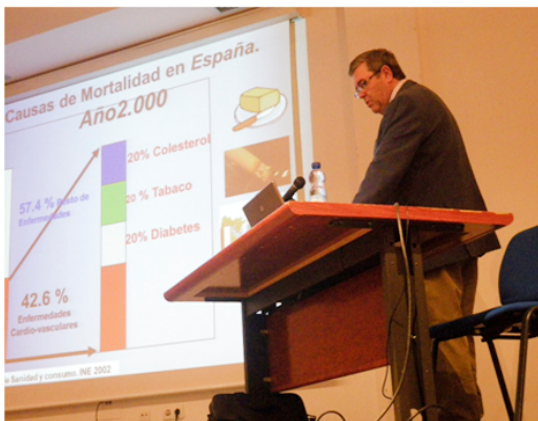
##### **2.3. Intervención mediante un plan de atención farmacéutica**

Figura 50: Esquema de actividades en el grupo de intervención.

8. En el grupo de intervención se realizaron 2 tipos de actividades:

1.-Charla grupal realizada por la cátedra de RCV de la UCAM (Universidad Católica de Murcia), dicha charla fue impartida en 2 ocasiones por el Dr. D. José Abellán, Director de la cátedra de RCV de la UCAM. Mediante técnicas grupales se desarrollaron conceptos relacionados con la epidemiología de la enfermedad cardiovascular (ECV) y con los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

La primera charla grupal tuvo lugar el 7 de Febrero de 2013. Previamente a la misma se repartieron unas invitaciones con el día, la hora y el lugar, la segunda charla grupal tuvo lugar el 6 de Junio de 2013 (anexo 11).



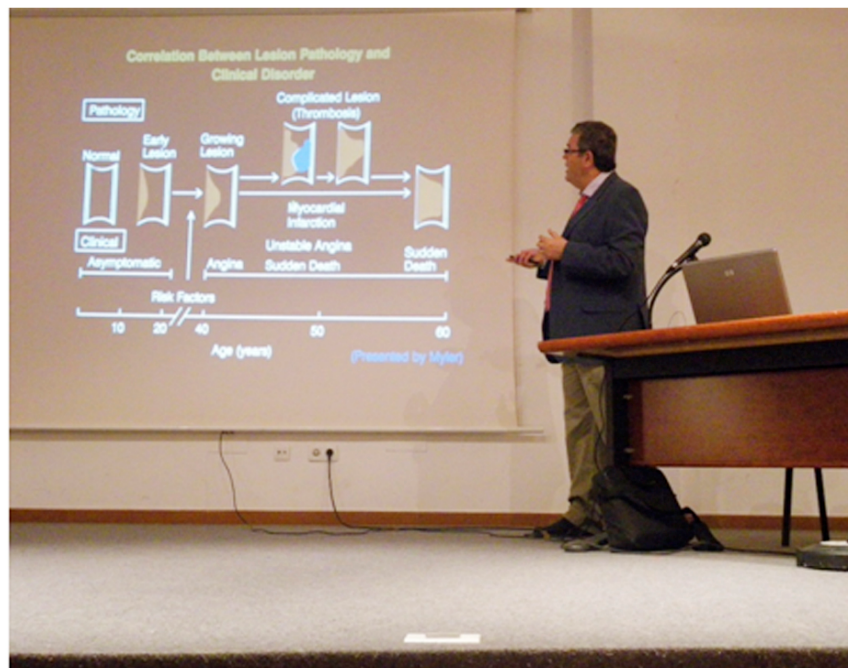


Figura 51: Fotos de la Charla grupal.

## 2.-Estrategia individual integrada en el marco de la atención farmacéutica





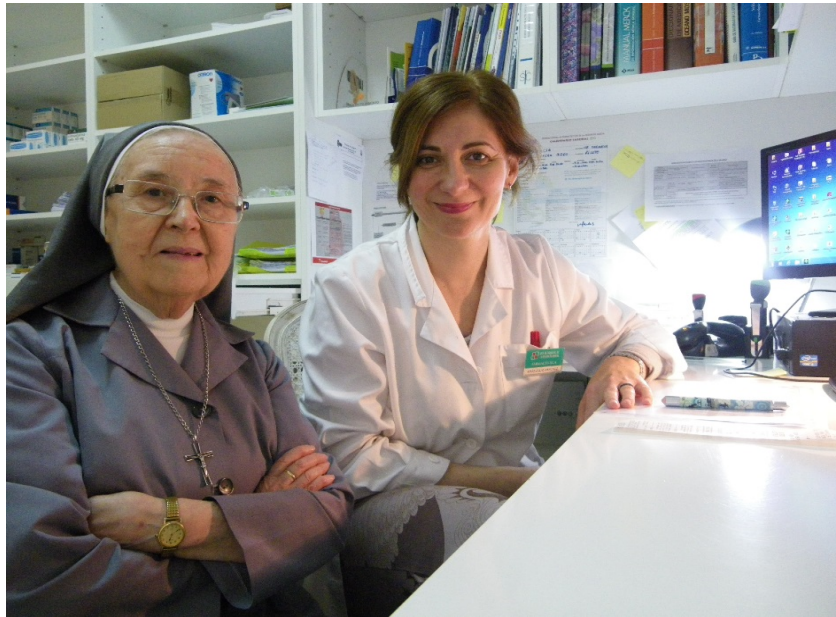


Figura 52: Entrevista motivacional

## 2.1 Diseño de un plan de modificación de estilos de vida terapéuticos

Se les diseña un plan de modificación de estilos de vida que refuerce los siguientes aspectos según la Guía europea de prevención cardiovascular en la práctica clínica 2008 (79).

a) Mantenimiento y/o reducción del peso corporal.

b) Hábitos alimenticios (alimentación cardiosaludable):



Figura 53: Diapositivas sobre alimentación.

Se les informó sobre los siguientes aspectos:

-La dieta debe ser variada y la ingesta calórica adecuada para mantener el peso ideal.

-La dieta mediterránea, constituye un patrón de alimentación saludable, considerado ideal para la prevención de enfermedades cardiovasculares. Se fomenta el consumo de vegetales frescos (legumbres, cereales integrales frutas y verduras), pescado y aceite de oliva.

-La ingesta de sal se debe reducir a < 3,8 g/día (ingesta de sodio <1,5 g/día), fomentando el consumo de alimentos frescos en detrimento de los alimentos procesados.

-Se aconseja limitar la ingesta de grasa al 35 % de la ingesta calórica total, siempre que exista un claro predominio de los AG monoinsaturadas procedentes del aceite de oliva, mantener un consumo lo más bajo posible de ácidos grasos saturados (<7% de ingesta calórica total) y colesterol menor de 300 mg al día, tratar de eliminar y reducir al mínimo la ingesta de grasas hidrogenadas y estimular la ingesta de AGE (ácidos grasos esenciales), particularmente los omega 3 procedentes del pescado.

-Sobre la base de la tabla sobre recomendaciones dietéticas para la prevención de aterosclerosis en la población general (191) (anexo 12), se trabajó sobre hábitos nutricionales y como cambiarlos. La tabla divide a los alimentos según consumo diario, consumo moderado (2-3 veces semanales o diario con moderación) y consumo muy esporádico.

c) Realización de actividad física de forma regular.

Se aconsejó a los adultos sanos menores de 65 años un ejercicio aeróbico moderadamente intenso realizado 30 minutos/día 5 días a la semana (definiendo dicho ejercicio como aquel en el cual aumentemos el sudor y la frecuencia cardíaca, pero seamos capaces de mantener una conversación).

Se aconsejó a los adultos mayores de 65 (o bien 50-64 con enfermedades crónicas, tales como artritis) un ejercicio aeróbico moderadamente intenso durante 30 minutos al día, 5 días a la semana (definiendo dicho ejercicio como aquel que supone un trabajo fuerte nivel 6 en una escala de 10, pudiendo llevar a cabo una conversación durante el mismo), según la American College of Sports Medicine (ACSM) en la guía 2007(175).

a) Cese del tabaquismo.

Todos los fumadores recibieron ayuda profesional para dejar de fumar. Se identificó sistemáticamente a todos los fumadores, se intentó determinar el grado de adicción del paciente y su disponibilidad para dejar de fumar y además se exhortó o aconsejó de forma inequívoca a todos los fumadores para que abandonasen el tabaquismo.

Por tanto se llevaron a cabo las 3 primeras aes (en inglés: *ask, assess y advice*) de deshabituación tabáquica

En cuanto a estrategia de abandono del tabaquismo y el establecimiento de un programa de visitas de seguimiento (las 2 últimas aes: *assist y arrange*), se debe decir que ningún paciente accedió a trabajar en este sentido.

b) Consumo moderado de alcohol.

Se aconsejó restringir el consumo de alcohol a no más de 10-30 g de etanol por día en hombres: 1-3 medidas estándar (1-3 copas de vino o 1-3 "cañas" de cerveza) y 10-20 g de etanol por día en mujeres: 1-2 de estas bebidas al día.

2.2 Información de objetivos terapéuticos relacionados con FRCV:

-Partimos de la base de la definición de RCV, como la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular (infarto, derrame etc.) en los próximos diez años.



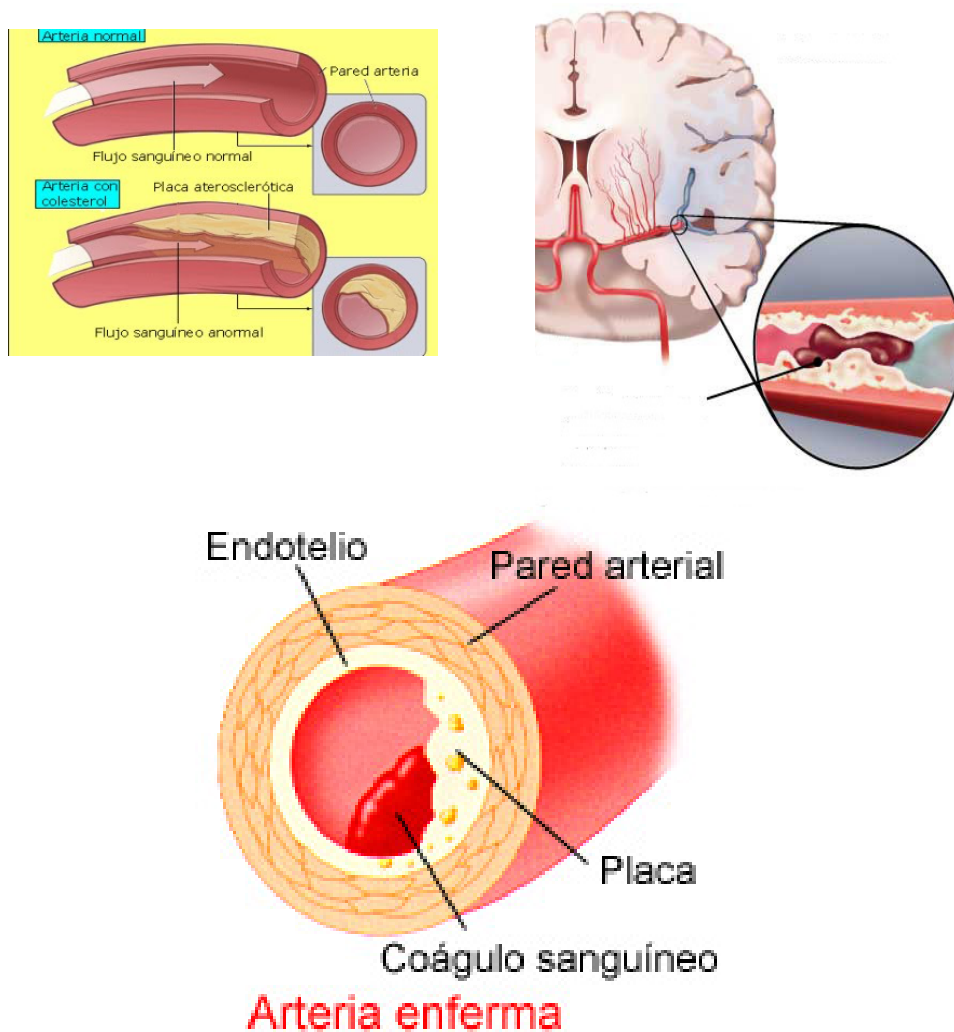


Figura 54: Aterosclerosis

- Se introdujo el concepto de modificación de los estilos de vida (MEV). La MEV no debe producirse sólo al comienzo de los tratamientos crónicos, debe ser un saco envolvente que acompañe al paciente en todo su recorrido.
- Los protocolos de actuación no son sólo tratamientos e intervenciones generales, sino que se centran en el paciente.



Figura 55: Actuación sinérgica de los FRCV.

- La actividad física, el control del peso, la alimentación, el control de la HTA, no fumar, las revisiones médicas, el control de la diabetes, el control del colesterol, constituyen las piezas de nuestro puzle. A los pacientes se les informó sobre la importancia de controlar todos y cada uno de sus FR, la "metáfora" del puzle es interesante por la visión de integración de los diferentes factores de riesgo y de la actuación sinérgica de los mismos que desde el punto de vista motivacional puede producir.

### 2.3 Intervención mediante un plan de atención farmacéutica

Atención individualizada al paciente con entrevistas y visitas de seguimiento.: para detectar PRM en episodios de seguimiento relacionados con la necesidad, efectividad y seguridad del tratamiento, pudiéndose determinar: incumplimientos; problemas de seguridad, reacciones adversas, potenciales interacciones. Realizar farmacovigilancia (tarjeta amarilla); problemas de efectividad y duplicidades.

#### 4.6 LABOR DE CAMPO

El equipo estaría constituido por la farmacéutica doctoranda, un farmacéutico ayudante y una auxiliar de farmacia, con la colaboración del médico de atención primaria y el ATS asignado a dicha zona rural.

#### 4.7 CRONOGRAMA

La duración del trabajo fue de 39 meses, desde Diciembre de 2010 hasta Febrero de 2014, llevando a cabo las siguientes entrevistas: la entrevista inicial (anexo 4), la intervención (anexo 6), visitas de seguimiento (recordatorios, anexo 14) y entrevista final (anexo 14).

Primera fase: Recogida de bibliografía y periodo de inclusión de pacientes. Las primeras entrevistas comenzaron en Diciembre de 2010 y acabaron en Octubre de 2012.

Segunda fase: Periodo de intervención, recordatorios, charla grupal y entrevista final. Las intervenciones comenzaron en Abril de 2012 y acabaron en Febrero de 2013. Los recordatorios comenzaron en Julio de 2012 y acabaron en Octubre de 2013. En Febrero de 2013 se produce la primera charla grupal (asisten 60) y en Junio una segunda (asisten 21 más y 6 repiten). El porcentaje de asistencia a la charla grupal fue del 63%. En Febrero de 2013 comienzan las entrevistas finales y acaban en Febrero de 2014. La diferencia de meses entre intervención y recuerdos es de aproximadamente 6 meses.

Tercera fase: Recogida de datos de la entrevista final a partir de los 3 meses de la charla grupal, las primeras entrevistas finales se realizan por tanto a los controles para poder llevar una secuencia metodológica.

Cuarta fase: Redacción de la tesis (A lo largo del año 2014 y 2015) y lectura de la misma. En la siguiente figura (figura 56) aparece resumido el calendario y la programación



Figura 56: Calendario y programación.

#### 4.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos, recogidos en papel, han sido transcritos a una base de datos informática. Esta base se ha depurado con pruebas de rango y distribución de valores desconocidos. Los valores desconocidos han sido evaluados para determinar si podían ser recuperados, se imputaban o se eliminaban del análisis.

Para el análisis estadístico se ha empleado el programa SPSS, versión 15.0 el programa STATA, versión 13.1 y el paquete estadístico EPIDAT 3.1.

Las variables cuantitativas se han expresado como media y desviación estándar (DE), las cualitativas como valor exacto y porcentaje.

La comparación de las variables se realizó al comienzo del estudio entre el grupo de intervención (GI) y el grupo control (GC) para determinar la idoneidad de la aleatorización del ensayo. Para la comparación de proporciones se utiliza la prueba de la **Ji-cuadrado de Pearson**. Para pruebas en las que alguna frecuencia esperada fuese menor a 5 se analizó la tabla mediante la **prueba exacta de Fisher**. En las variables cuantitativas, la comparación de 2 medias se hecho mediante la prueba **t de student** para variables independientes.

Se evaluó el cambio que se produjo en la respuesta como consecuencia de la exposición, mediante estudios de asociación con medidas intrasujeto. En el caso del análisis de variables cuantitativas hayamos la diferencia entre las respuestas final e inicial como medida del cambio y aplicamos la prueba **t de Student Fisher**. En el caso de variables categóricas se realiza una prueba de simetría exacta, prueba de **McNemar**. En el caso de las variables binarias comparamos 2 proporciones en la misma muestra de individuos que presentan un determinado síntoma antes y después de la intervención. Se realiza una tabla de 2x2 donde solo se tienen en cuenta los sujetos con cambio de respuesta en ambos sentidos. Se determinó la diferencia de porcentajes de casos que cambian de negativo a positivo y el porcentaje de casos que cambian de positivo a negativo. El estadístico de contraste de esta prueba es la **Ji-cuadrado**. Si el número de casos que cambian de negativo a positivo o de positivo a negativo es <10 se aplicó la **prueba exacta binomial de McNemar**. Si se trata de variables con más de 2

categorías, realizamos la prueba de simetría de **McNemar-Bowker**. Los sujetos que no cambian de categoría, no intervienen.

La comparación de las variables al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control se realizó mediante la **Ji-cuadrado** para variables categóricas y la **t de Student-Fisher** para muestras independientes en las variables cuantitativas. Se ha considerado significativo en todo el análisis un valor de  $p \leq 0.05$  en pruebas bilaterales.

La forma recomendada de presentar los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, debe incluir además del riesgo relativo (RR), la reducción relativa del riesgo (RRR), la reducción absoluta del riesgo (RAR) y el número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento (NNT) (192) (193).

La reducción relativa del riesgo (RRR) es el complemento del RR, la reducción absoluta del riesgo (RAR) sería la diferencia entre la proporción de casos en no expuestos frente a la proporción de casos en expuestos. El NNT sería el inverso de RAR y representa el nº de pacientes a tratar de manera experimental a fin de evitar que uno de ellos desarrolle un resultado negativo, nos permite por tanto determinar la significación clínica de un ensayo que además sea estadísticamente significativo. Cuanto más reducido es NNT el efecto de la magnitud del tratamiento es mayor.

#### 4.9 ASPECTOS ÉTICOS

Los pacientes firmarán un consentimiento informado.

Al ser un ensayo clínico lo correcto sería contar con la aprobación de un comité ético, pero las intervenciones que se realizaron fueron en el marco de promoción de la salud, con recomendaciones saludables nivel de evidencia I, grado de recomendación A, siendo las intervenciones en el marco de la farmacoterapia, consensuadas y aprobadas siempre por el MAP.

## CAPÍTULO 5: RESULTADOS

### 5.1. ANÁLISIS DE VARIABLES CUANTITATIVAS Y CATEGÓRICAS AL COMIENZO DEL ESTUDIO

La muestra inicial estaba constituida por 256 individuos, con una media de edad en años cumplidos de 62.7 (DE=11.8). La edad en años cumplidos estaba comprendida entre 35 y 87 años. El 57.0% de los participantes eran mujeres, la edad media fue de 64.6 años (DE=10.5 años), frente al 43.0% de varones con una edad media de 60.2 años (DE=13.0 años). Un total de 45 individuos (17.6 %), presentaban antecedentes familiares de ECV precoz.

La prevalencia de HTA fue del 71.1% (intervalo de confianza al 95%: 65.3% a 76.3%). La prevalencia de la dislipemia fue también del 71.1% (intervalo de confianza al 95% (IC):65.3% a 76.3%). La prevalencia de la diabetes fue del 25% (IC: 20.1% a 30.6%). La prevalencia de GBA fue de 36.5% (IC: 30.0% a 43.5%). La prevalencia de enfermedad renal (ER) fue del 3.1% (IC: 1.6% a 6.0%). La de fumador fue de 22.7% (IC: 18.0% a 28.2%). La de actividad física fue de 36.3% (IC: 30.7% a 42.4%). La de obesidad abdominal fue de 68.4% (IC: 62.4% a 73.7%). La de obesidad 50% (IC: 43.9% a 56.1%). El IMC presentó una media de 30.5 Kg/m<sup>2</sup> (IC: 29.9 Kg/m<sup>2</sup> a 31.1 Kg/m<sup>2</sup>). La de sobrepeso fue de 39.1% (IC 33.3% a 45.2%). La de arritmias 6.2% (IC: 3.9% a 9.9%). Presentaron ECV o renal establecida un 16 % (IC: 12.0% a 21.0%). Presentaron cumplimiento terapéutico positivo 46.5% (IC: 40.5% a 52.6%) y presentaron un 53.1% síndrome metabólico (IC: 47.0% a 59.1%).

El tiempo de seguimiento fue de 23.5 meses (DE= 6.5) con un mínimo de 9 meses y un máximo de 34 meses.

### 5.1.1 Análisis descriptivo de variables cuantitativas y categóricas al comienzo del estudio.

Tabla 1: Variables cuantitativas. Descriptivo de edad, variables antropométricas y variables clínicas al comienzo del estudio.

Variabes	n	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad (años cumplidos)	256	62.7	11.8	35	87
Peso (Kg)	256	76.1	15.0	45.7	146.5
Altura (m)	256	1.6	0.1	1.3	1.9
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	256	30.5	5.1	19.8	48.4
Perímetro de la cintura (cm)	256	102.7	11.8	71	153
PAS (mm Hg)	256	141.7	19.4	103	193
PAD (mmHg)	256	79.7	11.0	46	110
PP (mmHg)	256	62.1	18.1	30	112.5
Frecuencia cardíaca (pulsaciones/minuto)	256	73.3	11.6	45	111

Las variables cuantitativas se presentan como media, desviación estándar y valores máximo y mínimo. La media del IMC en diabéticos es de 30.8 Kg/m<sup>2</sup>, la desviación estándar es 5.1 Kg/m<sup>2</sup> con un valor mínimo de 19.8 y un máximo de 47.1.



Tabla 2: Variables cuantitativas. Descriptivo de las principales variables bioquímicas al comienzo del estudio.

Variable	n	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Glucosa (mg/dl)	256	112.4	39.5	66.6	394
HbA1C (%)	256	6.4	1.2	4.9	14.1
Na (mEq/L)	256	141.5	2.1	126	146
K (mEq/L)	256	4.9	0.51	3.6	6.7
Urea (mg/dl)	256	39.9	14.6	4	138
Úrico (mg/dl)	256	5.6	1.5	2.8	10.5
Creatinina suero (mg/dl)	256	0.80	0.33	0.44	4.32
Cociente albúmina/creatinina (mg/g)	254	20.2	97.7	0.9	1322.2
CKD-EPI-TFG ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	256	88.9	18.4	9	119
Colesterol Total (mg/dl)	256	196.3	67.3	115	1098
Colesterol LDL (mg/dl)	245	111.9	29.8	42	203
Colesterol HDL (mg/dl)	256	53.9	13.1	17	102
Colesterol no HDL(mg/dl)	256	142.4	68.3	67	1081
Triglicéridos (mg/dl)	256	171.5	489.0	44	7788
GOT/AST (U/L)	256	25.4	11.4	11	116
GPT/ALT en (U/L)	256	26.1	16.1	8	130
CPK (U/L)	256	98.8	59.2	24	438
Puntuación Framingham (puntos)	256	15.3	4.7	0	28
RCV Framingham (%)	256	18.4	9.7	1.6	31

Las variables cuantitativas se presentan como media, desviación estándar y valores mínimo y máximo.

Tabla 3: Variables cualitativas. Descriptivo de las principales variables categóricas al inicio del estudio.

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia (nº absoluto)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Sexo</b>		
-Masculino	110	43.0
-Femenino	146	57.0
<b>Antecedentes familiares</b>		
-No	211	82.4
-Si	45	17.6
<b>Utilización de CPAP</b>		
-No CPAP	248	96.9
-Si CPAP	8	3.1
<b>Hábito de fumar</b>		
-No fumador	160	62.5
-Exfumador	38	14.8
-Fumador	158	22.7
<b>Hábito de fumar binario</b>		
-No Fumador	198	77.3
-Fumador	58	22.7
<b>Actividad Física</b>		
-No	163	63.7
-Sí	93	36.3
<b>Obesidad Abdominal</b>		
-No	81	31.6
-Sí	175	68.4
<b>Obesidad (IMC)</b>		
-Normopeso	28	10.9
-Sobrepeso	100	39.1
-Obesidad	128	50.0
<b>Obesidad binaria</b>		
-No Obeso	128	50.0
-Obeso	128	50.0
<b>HTA (n=256)</b>		
-No	74	28.9
-Si	182	71.1

Variables	Frecuencia (n <sup>o</sup> absoluto)	Porcentaje (%)
<b>Dislipemia (n=256)</b>		
-No	74	28.9
-Sí	182	71.1
<b>Diabetes (n=256)</b>		
-No	192	75.0
-Sí	64	25.0
<b>GBA (prediabetes) (n=192)</b>		
-No	122	63.5
-Si	70	36.5
<b>Enfermedad Renal (n=256)</b>		
-No	248	96.1
-Si	8	3.1
<b>Nivel de creatinina (n=256)</b>		
-Normal	247	96.5
-Elevación moderada	4	1.6
-IR	5	1.9
<b>LOD(Creatinina moderada y/o TFG 30-59) (n=256)</b>		
-No	237	92.6
-Si	19	7.4
<b>TFG (n=256)</b>		
-Normal	141	55.1
-FG ligeramente disminuida	93	36.3
-FG moderadamente disminuida	19	7.4
-FG gravemente disminuida	2	0.8
-Fallo renal	1	0.4
<b>TFG binaria (n=256)</b>		
-FG <60	22	8.6
-FG >60	234	91.4
<b>Presencia Microalbuminuria (n=256)</b>		
-No	233	91.7
-Microalbuminuria	18	7.1
-Proteinuria	3	1.2
<b>Arritmias (n=256)</b>		
-No	240	93.8
-Sí	16	6.2

<b>Derivación al MAP por HTA (n=256)</b>		
-No	228	89.1
-Sí	28	10.9
<b>ECV o ER establecida (n=256)</b>		
-No	215	84.0
-Sí	41	16.0
<b>RCV (Score) (n=256)</b>		
-Riesgo moderado	107	41.8
-Riesgo alto	49	19.1
-Riesgo muy alto	100	39.1
<b>Cumplimiento Terapéutico (n=256)</b>		
-No	137	53.5
-Sí	119	46.5
<b>Síndrome Metabólico (n=256)</b>		
-No	120	46.9
-Sí	136	53.1

Las variables cualitativas se presentan como nº exacto y porcentaje, siendo n el número de participantes. La obesidad en diabéticos presenta los siguientes porcentajes: 7.8% normopeso, 37.5% sobrepeso y 54.7%obesidad.

### 5.1.2 Análisis descriptivo de grupos de estudio: grupo de intervención y grupo control. Comparación de grupos después de la aleatorización.

Tabla 4: Comparación de la edad, medidas antropométricas y clínicas entre los grupos de intervención y control, después de la aleatorización.

<b>Variables</b>	<b>Intervención</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
<b>Edad en años cumplidos</b>	62.1 (11.6)	63.4 (12.0)	0.358
<b>Peso en Kg</b>	75.3 (14.3)	76.9 (15.6)	0.407
<b>Altura en m</b>	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	0.437
<b>IMC en kg/m<sup>2</sup></b>	30.5 (5.1)	30.6 (5.2)	0.844
<b>Perímetro cintura en cm</b>	102.1 (11.3)	103.2 (12.3)	0.480
<b>PAS en mm Hg</b>	141.2 (19.1)	142.3 (19.8)	0.655
<b>PAD en mm Hg</b>	79.3 (10.7)	80.0 (11.3)	0.602
<b>PP en mm Hg</b>	61.9 (17.7)	62.2 (18.6)	0.870
<b>FC en pulsaciones/min</b>	74.4 (12.5)	72.3 (10.6)	0.151

Los datos se exponen como media y (desviación estándar). La comparación entre medias se realiza con la *t de student* para grupos independientes.

Tabla 5: Comparación de los principales parámetros analíticos entre los grupos de intervención y control, después de la aleatorización

	Intervention	Control	p
Glucosa en mg/dl	116.1 (45.8)	108.7 (31.9)	0.136
Hb A1C en %	6.5 (1.4)	6.4 (0.9)	0.554
Na en mEq/L	141.5 (2.3)	141.6 (1.8)	0.649
K en mEq/L	4.9 (0.4)	4.9 (0.5)	0.860
Urea en mg/dl	38.9 (13.9)	40.9 (15.2)	0.273
Úrico en mg/dl	5.6 (1.6)	5.6 (1.4)	0.808
Creatinina en mg/dl	0.77 (0.22)	0.84 (0.40)	0.097
Cociente albúmina/creatinina en mg/g	19.6 (69.4)	20.8 (120.2)	0.925
CKD-EPI-TFG en ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	90.9 (16.1)	87.0 (20.2)	0.089
Colesterol Total en mg/dl	202.2 (87.9)	190.4 (36.2)	0.161
Colesterol LDL en mg/dl	112.9 (28.6)	110.9 (31.0)	0.602
Colesterol HDL en mg/dl	54.3 (13.2)	53.6 (13.0)	0.643
Colesterol no HDL en mg/dl	147.9 (90.5)	136.8 (33.2)	0.196
Triglicéridos en mg/dl	207.3 (685.5)	135.7 (87.7)	0.242
GOT/AST en U/L	25.8 (13.0)	25.0 (9.4)	0.582
GPT/ALT en U/L	26.4 (17.7)	25.7 (14.3)	0.755
CPK en U/L	101.4 (68.8)	96.3 (47.9)	0.490
Puntuación Framingham	15.2 (4.7)	15.5 (4.7)	0.644
RCV Framingham	18.2 (9.9)	18.7 (9.6)	0.723

Los datos se exponen como media y (desviación estándar). La comparación entre medias se realiza con la *t de student* para grupos independientes.

Se observó que ninguna comparación presentaba diferencias estadísticamente significativas después de la aleatorización, siendo ambos grupos: intervención y control homogéneos para cada una de las variables.

Tabla 6: Comparación entre los grupos de intervención y control en las variables cualitativas después del proceso de aleatorización.

<b>Variables</b>	<b>Intervención</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>			
-Masculino	55 (43)	55 (43)	
-Femenino	73 (57)	73 (57)	1.000
<b>Antecedentes familiares</b>			
-No	105 (82.0)	106 (82.8)	
-Si	23 (18.0)	22 (17.2)	0.870
<b>Utilización de CPAP</b>			
-No CPAP	123 (96.1)	125 (97.7)	
-Si CPAP	5 (3.9)	3 (2.3)	0.472
<b>Hábito de fumar</b>			
-No fumador	83 (64.8)	77 (60.2)	
-Exfumador	18 (14.1)	20 (15.6)	
-Fumador	27 (21.1)	31 (24.2)	0.739
<b>Hábito de fumar binario</b>			
-No Fumador	101(78.9)	97 (75.8)	
-Fumador	27 (21.1)	31 (24.2)	0.550
<b>Actividad Física</b>			
-No	79 (61.7)	84 (65.6)	
-Sí	49 (38.3)	44 (34.4)	0.516
<b>Obesidad Abdominal</b>			
-No	45 (35.2)	36 (28.1)	
-Sí	83 (64.8)	92 (71.9)	0.226
<b>Obesidad (IMC)</b>			
-Normopeso	15 (11.7)	13 (10.2)	
-Sobrepeso	47 (36.7)	53 (41.4)	
-Obesidad	66 (51.6)	62 (48.4)	0.731

Variables	Intervención	Control	p
<b>HTA</b>			
-No	40 (31.3)	34 (26.6)	0.408
-Sí	88 (68.8)	94 (73.4)	
<b>Dislipemia</b>			
-No	38 (29.7)	36 (28.1)	0.783
-Sí	90 (70.3)	92 (71.9)	
<b>Diabetes</b>			
-No	92 (71.9)	100 (78.1)	0.248
-Sí	36 (28.1)	28 (21.9)	
<b>GBA</b>			
-No	61(56.3)	61 (61.0)	0.445
-Si	31 (33.7)	39 (39.0)	
<b>Enfermedad Renal</b>			
-No	125 (97.7)	123 (96.1)	0.472
-Si	3 (2.3)	5 (3.9)	
<b>Nivel de creatinina</b>			
-Normal	126 (98.4)	121 (94.6)	0.116
-Elevación moderada	0 (0.0)	4 (3.1)	
-IR	2 (1.6)	3 (2.3)	
<b>LOD(Creatinina moderada y/o GFR 30-59)</b>			
-No	122 (95.3)	115 (89.8)	0.095
-Sí	6 (4.7)	13 (10.2)	
<b>TFG</b>			
-Normal	74 (57.8)	67 (52.3)	0.415
-FG ligeramente disminuida	47 (36.7)	46 (35.9)	
-FG moderadamente disminuida	6(4.7)	13 (10.2)	
-FG gravemente disminuida	1 (0.8)	1 (0.8)	
-Fallo renal	0 (0)	1 (0.8)	
<b>TFG binaria</b>			
-FG <60	7 (5.5)	15 (11.7)	0.074
-FG >60	121(94.5)	113 (88.3)	



<b>Variables:</b>	<b>Intervención</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
<b>Presencia de Microalbuminuria</b>			
-No	116 (90.6)	117 (92.9)	
-Microalbuminuria	10 (7.8)	8 (6.4)	
-Proteinuria	2 (1.6)	1 (0.8)	0.762
<b>Arritmias</b>			
-No	120 (93.8)	120 (93.8)	
-Sí	8 (6.3)	8 (6.3)	1.000
<b>Derivación al MAP por HTA</b>			
-No	111 (86.7)	117 (91.4)	
-Sí	17 (13.3)	11(8.6))	0.230
<b>ECV o ER establecida</b>			
-No	111 (86.7)	104 (81.3)	
-Sí	17 (13.3)	24 (18.8))	0.233
<b>RCV</b>			
-Riesgo moderado	52 (40.6)	55 (43)	
-Riesgo alto	25 (19.5)	24 (18.8)	
-Riesgo muy alto	51 (39.8)	49 (38.3)	0.930
<b>Cumplimiento Terapéutico</b>			
-No	71 (55.5)	66 (51.6)	
-Sí	57 (44.5)	62 (48.4)	0.531
<b>Síndrome Metabólico</b>			
-No	61 (47.7)	59 (46.1)	
-Sí	67 (52.3)	69 (53.9)	0.802

Los datos se presentan como número exacto y (porcentaje) en grupo de intervención y grupo control. La asociación se realiza mediante la prueba de *Ji-cuadrado*.

Se observó que ninguna comparación presentaba diferencias estadísticamente significativas después de la aleatorización siendo ambos grupos: intervención y control homogéneos para cada una de las variables.

## 5.2. DATOS EVOLUTIVOS

### 5.2.1 Comparación global de las principales variables categóricas al principio y al final del seguimiento. Prueba de Simetría exacta de McNemar.

La prueba determina el nº de casos que cambian y su porcentaje, también la diferencia de porcentaje y su intervalo de confianza 95%. Cuando la diferencia de porcentajes es positiva el porcentaje de cambio de evento negativo a positivo es mayor que de positivo a negativo.

Tabla 7: Cambio de variables binarias entre análisis inicial y final. Datos globales

Variable	Diferencia de porcentaje (IC95%)	p (ji cuadrado McNemar) * McNemar binomial exacta
Hábito de fumar binario	-0.02 (-0.03 a 0.004)	*p=0.1250
Inicial/Final		
Actividad Física	0.28 (0.22 a 0.35)	p<0.001
Inicial/Final		
Obesidad Abdominal	0.08 (0.03 a 0.11)	p<0.001
Inicial/Final		

Variable	Diferencia de porcentaje (IC95%)	p (ji cuadrado McNemar) *McNemar binomial exacta
Obesidad Binaria	0.0 (-0.03 a 0.03)	p=1
Inicial/Final		
GBA (Glucosa Basal alterada)	-0.01 (-0.08 a 0.06)	p=0.873
Inicial/Final		
LOD (Creatinina moderada y/o GFR 30-59)	0.01 (-0.02 a 0.05)	p=0.439
Inicial/Final		
TFG binaria	0.02 (-0.01 a 0.05)	p=0.248
Inicial/Final		
Cumplimiento Terapéutico	0.14 (0.07-0.21)	p<0.001
Inicial/Final		
Síndrome Metabólico	0.01 (-0.05 a 0.07)	p=0.786
Inicial/Final		

Diferencia de porcentaje: diferencia entre el porcentaje de casos que cambian de negativo a positivo y el porcentaje de casos que pasan de positivo a negativo. El estadístico de contraste de esta prueba es la *Ji-cuadrado*. Si el nº de casos que cambian de negativo a positivo o de positivo a negativo es <10 se aplica la prueba exacta binomial de McNemar (\*)

Los datos del análisis de la variable Fumador binario determinaron que existió un 2% más de cambio de fumador a no fumador que de no fumador a fumador y esta diferencia no fue significativa.

La variable LOD (Creatinina moderada y/o GFR 30-59), determinó que un 1% más cambió de evento negativo a positivo, no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Los resultados obtenidos en la práctica de la actividad física informaron que obtuvimos un 28% más de aumento de actividad física que de disminución y esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

Sin embargo los datos que ofreció el análisis de la obesidad abdominal determinaron un 8% más de cambio de obesidad abdominal negativa a positiva y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Con respecto a la variable obesidad binaria. El mismo porcentaje de pacientes cambió de no ser obeso a obeso y al contrario, no aparecieron por tanto diferencias significativas.

Se realizó el análisis con la GBA, eliminando del análisis a los pacientes diabéticos. Un 1% más de pacientes pasan de GBA positiva a negativa que al contrario, aunque la diferencia no es estadísticamente significativa.

En cuanto a la variable TFG binaria, un 2% de pacientes cambiaron de una TFG  $>60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> a  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup> frente al cambio contrario, siendo la diferencia no significativa ( $p=0.248$ ).

La variable LOD (Creatinina moderada y/o GFR 30-59), determinó que un 1% más cambió de evento negativo a positivo, no siendo la diferencia estadísticamente significativa.

La variable cumplimiento terapéutico determinó que un 14% más de pacientes cambiaron de no cumplidores a cumplidores que al contrario, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).

En cuanto a la variable síndrome metabólico, prácticamente el mismo porcentaje de pacientes cambiaron de SM positivo a negativo que de negativo a positivo, no existió por tanto diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.786$ ).

Tabla 8: Cambio de variables binarias entre análisis inicial y final. Grupo de intervención y grupo control.

Variable	Diferencia de porcentaje (IC95%)	p (ji cuadrado McNemar) * McNemar binomial exacta
<b>Hábito de fumar binario</b>		
Inicial/Final		
-GI	-0.02 (-0.06 a 0.02)	*p=0.625
-GC	-0.02 (0.06 a 0.01)	*p=0.250
<b>Actividad Física</b>		
Inicial/Final		
-GI	0.30 (0.20 a 0.40)	p<0.001
-GC	0.27 (0.18 a 0.36)	p<0.001
<b>Obesidad Abdominal</b>		
Inicial/Final		
-GI	0.09 (0.02 a 0.15)	p<0.001
-GC	0.07 (-0.006 a 0.14)	p=0.046
<b>Obesidad Binaria</b>		
Inicial/Final		
-GI	0.00 (-0.05 a 0.05)	*p=1
-GC	0.00 (-0.05 a 0.05)	*p=1
<b>GBA (Glucosa Basal alterada)</b>		
Inicial/Final		
-GI	-0.07 (-0.17 a 0.02)	P=0.133
-GC	0.05 (-0.05 a 0.16)	P=0.405
<b>LOD(Creatinina moderada o GFR 30-59)</b>		
Inicial/Final		
-GI	0.01 (-0.04 a 0.06)	*P=1
-GC	0.02 (-0.04 a 0.07)	*P=0.723
<b>TFG binaria</b>		
Inicial/Final	0.01 (-0.04 a 0.05)	*p=1
-GI	0.02 (-0.02 a 0.05)	*p=0.453
-GC		

Variable	Diferencia de porcentaje (IC95%)	p (ji cuadrado McNemar) * McNemar binomial exacta
<b>Cumplimiento Terapéutico</b>		
<b>Inicial/Final</b>		
<b>-GI</b>	<b>0.28 (0.17 a 0.38)</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<b>-GC</b>	<b>-0.01 (-0.1 a 0.08)</b>	<b>p=0.857</b>
<b>Síndrome Metabólico</b>		
<b>Inicial/Final</b>		
<b>-GI</b>	<b>-0.01 (-0.08 a 0.07)</b>	<b>p=0.835</b>
<b>-GC</b>	<b>0.02 (-0.07 a 0.11)</b>	<b>p=0.420</b>

Diferencia de porcentaje: diferencia entre el porcentaje de casos que cambian de negativo a positivo y el porcentaje de casos que pasan de positivo a negativo. El estadístico de contraste de esta prueba es la Ji-cuadrado. Si el nº de casos que cambian de negativo a positivo o de positivo a negativo es <10 se aplica la prueba exacta binomial de McNemar (\*). El análisis se realiza en los 2 grupos, grupo intervención y grupo control.

El único análisis reseñable al realizar el estadístico de contraste por grupo de intervención y grupo control es el cumplimiento terapéutico. En el grupo intervención un 34.4% cambió de incumplimiento a cumplimiento frente a un 6.4% que hace el cambio contrario. Esta diferencia fue del 28% y resultó ser estadísticamente significativa, mientras en el grupo control los cambios fueron prácticamente iguales en un sentido y en otro. En cuanto a la actividad física, ambos grupos intervención y control, presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor de aumentar la actividad física.

En el caso de la obesidad abdominal ocurrió lo mismo, ambos grupos con diferencias estadísticamente significativas, pero a favor de un aumento de la obesidad abdominal.

El resto de variables no presentaron diferencias estadísticamente significativas al igual que los datos globales.

Tabla 9: Cambio de variables con más de 2 categorías entre análisis inicial y final. Datos globales.

Variable	p ( <i>Ji-cuadrado</i> McNemar-Bowker)
HF inicio/final	P=0.159
RCV score inicio/final	<b>P=0.0013</b>
Obesidad inicio/final	P=0.223
Nivel de creatinina	P=0.247
TFG	P=0.217
Presencia de Microalbuminuria	P=0.556

El estadístico de contraste utilizado es la *Ji-cuadrado* de McNemar-Bowker para variables con más de 2 categorías.

Tabla 10: Valoración del cambio de la variable RCV score inicial/final.

RCV final	RCV inicial				Total
	CV bajo	RCV moderado	RCV alto	RCV muy alto	
RCV bajo	0	9	1	0	10
RCV moderado	0	81	25	4	110
RCV alto	0	8	17	3	28
RCV muy alto	0	3	6	89	98
Total	0	101	49	96	246

Prueba McNemar-Bowker de simetría.  $p=0.0013$ .

Los sujetos que no cambiaron de categoría aparecen de color rojo. La primera columna sólo tiene valores 0, pues nosotros partimos en el análisis inicial sólo de pacientes con RCV moderado. Los sujetos situados por encima de la diagonal roja son aquellos que bajaron de categoría o sea que disminuyeron el RCV. Los que se encuentran por debajo de la diagonal roja aumentaron de categoría, por lo tanto aumentaron el RCV. Se puede afirmar que los cambios de categoría que disminuyeron el RCV fueron mayores que los cambios de categoría que aumentaron el RCV y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Veinticinco pacientes cambiaron de riesgo moderado a riesgo alto, 9 pasaron de riesgo moderado a riesgo bajo, 3 cambiaron de riesgo muy alto a riesgo alto, 4 pasaron de riesgo muy alto a riesgo moderado y 1 individuo cambió de riesgo alto a riesgo bajo. En total: 17% de disminución de RCV. Ocho pacientes cambiaron de riesgo moderado a riesgo alto, 6 pasaron de riesgo alto a riesgo muy alto y 3 sujetos cambiaron de Riesgo moderado a riesgo muy alto.

Aproximadamente un 7 % de pacientes aumentaron el RCV.



Tabla 11: Valoración del cambio de la variable hábito de fumar inicial /final.

Hábito de fumar final	Hábito de Fumar inicial			
	No Fumador	Exfumador	Fumador	Total
No Fumador	156	0	0	156
Exfumador	0	36	6	42
Fumador	0	1	47	48
Total	156	37	53	246

Prueba McNemar-Bowker de simetría.  $P = 0.159$ .

Los sujetos que no han cambiado de categoría aparecen de color rojo. Seis fumadores dejan de hacerlo y cambian a exfumadores y un exfumador inicial vuelve a fumar. Las diferencias en los cambios de categorías en un sentido o en otro no son estadísticamente significativas.

Tabla 12: Valoración del cambio de la variable Obesidad inicial /final

Obesidad final	Obesidad inicial			
	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	Total
Normopeso	25	9	0	34
Sobrepeso	3	77	9	89
Obesidad	0	9	114	123
Total	28	95	123	246

Prueba McNemar-Bowker de simetría.  $p=0.223$

Los sujetos que no cambiaron de categoría aparecen de color rojo. Nueve pacientes que inicialmente tenían sobrepeso cambiaron a normopeso, 9 pacientes con obesidad cambiaron a la categoría sobrepeso. Por otro lado 9 sujetos con sobrepeso cambiaron a obesidad y 3 pasaron de normopeso a sobrepeso. Aunque ha habido un mayor porcentaje de cambio de categorías de obesidad hacia abajo que de obesidad hacia arriba, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Tabla 13: Cambio de variables con más de 2 categorías entre análisis inicial y final. Grupo de intervención y grupo control.

Variable	p ( <i>Ji cuadrado McNemar-Bowker</i> )
<b>HF inicio/final</b>	
-GI	p=0.368
-GC	p=0.091
<b>RCV score inicio/final</b>	
-GI	<b>p=0.112</b>
-GC	<b>p=0.012</b>
<b>Obesidad inicio/final</b>	
-GI	p=0.526
-GC	p=0.407
<b>Creatinina plasmática</b>	
-GI	p=0.172
-GC	p=0.846
<b>TFG</b>	
-GI	p=0.558
-GC	p=0.504
<b>Presencia de Microalbuminuria</b>	
-GI	p=0.287
-GC	p=0.368

El estadístico de contraste utilizado es *Ji-cuadrado* de McNemar-Bowker para variables con más de 2 categorías.

Tabla 14: Valoración del cambio de la variable RCV score inicial /final en el grupo intervención.

RCV Final Grupo intervención	RCV inicial Grupo Intervención				Total
	CV bajo	RCV moderado	RCV alto	RCV muy alto	
RCV bajo	0	4	1	0	5
RCV moderado	0	41	11	3	55
RCV alto	0	5	9	2	16
RCV muy alto	0	1	4	44	49
Total	0	51	25	49	125

Prueba McNemar-Bowker de simetría.  $p=0.1124$

Tabla 15: Valoración del cambio de la variable RCV score inicial/final en el grupo control.

RCV Final Grupo control	RCV inicial Grupo control				
	RCV bajo	RCV moderado	RCV alto	RCV muy alto	Total
RCV bajo	0	5	0	0	5
RCV moderado	0	40	14	1	55
RCV alto	0	3	8	1	12
RCV muy alto	0	32	2	45	49
Total	0	50	24	47	121

Prueba McNemar-Bowker de simetría.  $p=0.012$

En el grupo intervención tuvimos un 17% de bajada de RCV frente a un 8% de incremento, siendo esta diferencia no significativa. En el grupo control hubo un 17% de disminución del RCV frente a un 31% de incremento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En el grupo control donde no hubo intervención la diferencia del porcentaje de cambios se produjo a favor del aumento del RCV y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

Tabla 16: Valoración del cambio de la variable hábito de fumar inicial/final en el grupo de intervención.

Hábito de fumar Final Grupo intervención	Hábito de Fumar inicial Grupo intervención			
	No Fumador	Exfumador	Fumador	Total
No Fumador	82	0	0	82
Exfumador	0	17	3	20
Fumador	0	1	22	23
Total	82	18	25	125

Prueba McNemar-Bowker de simetría.  $p=0.368$

Tabla 17: Valoración del cambio de la variable hábito de fumar inicial/final en el grupo control.

Hábito de fumar Final Grupo control	Hábito de Fumar inicial Grupo Control			
	No Fumador	Exfumador	Fumador	Total
No Fumador	74	0	0	74
Exfumador	0	19	3	22
Fumador	0	0	25	25
Total	74	19	28	121

Prueba McNemar-Bowker de simetría.  $p=0.091$

Tabla 18: Valoración del cambio de la variable Obesidad (IMC) inicial/final en el grupo intervención.

<b>Obesidad (IMC) Final Grupo intervención</b>	<b>Obesidad (IMC) inicial Grupo intervención</b>			
	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	Total
Normopeso	13	5	0	18
Sobrepeso	2	35	5	42
Obesidad	0	5	60	65
Total	15	45	65	125

Prueba McNemar-Bowker de simetría.  $p=0.526$

Tabla 19: Valoración del cambio de la variable Obesidad (IMC) inicial/final en el grupo control.

<b>Obesidad Final Grupo control</b>	<b>Obesidad inicial Grupo control</b>			
	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	Total
Normopeso	12	4	0	16
Sobrepeso	1	42	4	47
Obesidad	0	4	54	58
Total	13	50	58	121

Prueba McNemar-Bowker de simetría.  $p=0.407$

Las últimas variables analizadas, hábito de fumar y obesidad no presentaron diferencias estadísticamente significativas al igual que ocurrió con los datos globales.

Al enfrentar las variables HTA, Dislipemias, Diabetes y ECV o renal establecida al inicio y al final con la prueba de simetría exacta de McNemar se determinaron los siguientes nuevos casos: 12 casos de HTA, 13 casos de dislipemias, 8 casos de diabetes y 9 casos de ECV o renal establecida.



### 5.2.2 Comparación de las principales variables cuantitativas al principio y al final del estudio.

Estudio del efecto de la intervención sobre las variables cuantitativas comparando los cambios. Se crean nuevas variables que representan la diferencia de valores de cada uno de los pacientes al final del estudio y al inicio del mismo.

Tabla 20: Medida del cambio del IMC, perímetro de la cintura, PAS, PAD, PP y FC en el grupo de intervención y grupo control.

	Intervención	Control	p	Dif de medias	95% IC	
	Media y (DE)	Media y (DE)			Inferior	Superior
IMC en Kg/m <sup>2</sup>	-0.3(2.4)	0.0 (2.2)	0.259	-0.3	-0.9	0.2
Perímetro de cintura en cm	2.3 (6.6)	1.9 (6.7)	0.586	0.4	-1.2	2.1
PAS en mmHg	-14.2 (20.4)	-9.9 (20.5)	0.097	-4.3	-9.5	0.8
PAD en mmHg	-5.2 (9.7))	-4.7 (10.5)	0.687	-0.5	-3.1	2.0
PP en mmHg	-9.0 (15.5))	-5.2 (15.7)	0.057	-3.8	-7.7	0.1
FC en pulsaciones/min	0.2(11.3)	0.1(10.0)	0.980	0.1	-2.6	2.7

Los datos se exponen como media y (desviación estándar) de la nueva variable generada diferencia final/inicio y se presenta por grupo de intervención y control, diferencia de medias e IC 95%. El estadístico de contraste es *la t de Student*.

La media de la variable diferencia PAS final menos PAS inicial en grupo intervención disminuye 4.3 mmHg más con respecto al grupo control, sin significación estadística. La media de la variable diferencia PP también disminuyó 3.8 mmHg con respecto al grupo control, también sin significación estadística ( $p=0.057$ ).

Tabla 21: Medida del cambio de las principales variables bioquímicas en el grupo de intervención y grupo control.

	Intervención	Control	p	Dif de medias	95%IC	
					Inferior	Superior
<b>Glucosa en mg/dl</b>	<b>-9.0 (31.9)</b>	<b>1.9 (26.2)</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>-10.9</b>	<b>-18.1</b>	<b>-3.7</b>
Hb A1C en %	-0.4 (1.1)	-0.3 (0.6)	0.156	-0.1	-0.4	0.1
Na en mEq/L	0.2(2.8)	2.6 (25.5)	0.289	-2.5	-7.1	2.1
K en mEq/L	-0.1 (0.5)	-0.1 (0.5)	0.575	0.0	-0.1	0.1
Urea en mg/dl	-1.0 (11.1)	0.5 (12.4)	0.323	-1.5	-4.5	1.5
Úrico en mg/dl	-0.1 (1.4)	-0.1 (1.0)	0.832	0.0	-0.3	0.3
Creatinina suero en mg/dl	0.0(0.3)	0.0 (0.3)	0.290	0.0	0.0	0.1
Cociente albumina/creatinina en mg/g	13.5 (98.9)	-1.4 (76.9)	0.199	14.9	-8.0	37.9
CKD-EPI-GFR en ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	0.1 (9.7)	1.2 (9.4)	0.399	-1.3	-3.4	1.4
Colesterol Total en mg/dl	-12.4 (85.8)	-4.9 (38.7)	0.378	-7.5	-24.5	9.3
Colesterol LDL en mg/dl	-4.3 (30.1)	-8.5 (328)	0.316	4.2	-4.1	12.6
<b>Colesterol HDL en mg/dl</b>	<b>-1.1 (9.1)</b>	<b>2.1 (8.7)</b>	<b>0.0071</b>	<b>-3.2</b>	<b>-5.4</b>	<b>-0.8</b>

	Intervención	Control	p	Dif de medias	95%IC	
					Inferior	Superior
Colesterol no HDL en mg/dl	-11.7 (88.5)	-6.9 (37.4)	0.584	-4.8	-22.2	12.5
Triglicéridos en mg/dl	-56.0(674.1)	9.2 (59.1)	0.293	-65.2	-186.9	56.5
GOT/AST en U/L	-0.7 (11.7)	-0.9 (8.4)	0.887	0.2	-2.4	2.8
GPT/ALT en U/L	-1.7 (13.0)	-2.2 (12.7)	0.787	0.5	-2.8	3.7
CPK en U/L	-1.1 (51.8)	0.1 (49.0)	0.849	-1.2	-14.5	11.9
Framingham puntuación	-1.2 (3.1)	-0.8(3.3)	0.369	-0.3	-1.2	0.4
RCV Framingham	-2.1 (5.8)	-1.9 (6.2)	0.709	-0.2	-1.8	1.2

Los datos se exponen como media y (desviación estándar) de la nueva variable generada por diferencia final/inicial y se presenta por grupo de intervención y control, diferencia de medias e IC 95%. El estadístico de contraste es *la t de Student*.

La media de la variable diferencia de glucemia final/inicial disminuyó 10.9 mg/dl más en el grupo intervención que en el grupo control. Con una confianza del 95%, la diferencia oscila entre 3.7 y 18.1 mg/dl, sin embargo la media de la variable diferencia de colesterol HDL disminuyó 3.2 mg/dl más en el grupo intervención que en el control con un intervalo de confianza al 95 % entre 0.8 y 5.4mg/dl.

Tabla 22: Medida del cambio de las principales variables clínicas y bioquímicas en pacientes diabéticos en el grupo de intervención y grupo control.

	Intervención media y DE	Control media y DE	p	Dif de medias	95% IC	
					Inferior	Superior
IMC en Kg/m <sup>2</sup>	-0.06 (1.8)	0.4 (3.3)	0.484	-0.5	-1.8	0.9
Perímetro de cintura en cm	1.4 (7.0)	1.0(7.0)	0.833	0.4	-3.2	4.0
PAS en mmHg	-12.3 (20.4)	-4.0 (23.4)	0.145	-8.2	-19.4	2.9
PAD en mmHg	-3.4 (10.2)	-2.0 (12.2)	0.619	-1.4	-7.1	4.3
PP en mmHg	-8.9 (14.9)	-2.1 (19.2)	0.121	-6.8	-15.5	1.9
<b>Glucosa en mg/dl</b>	<b>-23.3 (55.0)</b>	<b>5.4 (48.0)</b>	<b>0.035</b>	<b>-28.7</b>	<b>-55.4</b>	<b>-2.03</b>
Hb A1C en %	-0.8 (1.7)	-0.1 (1.2)	0.064	-0.7	-1.5	0.04
Cociente albúmina/creatinina en mg/g	37.7 (179.7)	-0.7 (8.7)	0.221	38.5	-24.3	101.2
CKD-EPI-GFR en ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	4.3 (9.2)	-1.2 (10.2)	0.0289	5.5	0.6	10.4
Creatinina suero en mg/dl	-0.03 (0.11)	0.01 (0.18)	0.241	-0.04	-0.11	0.03
<b>Colesterol Total en mg/dl</b>	<b>-11.7 (36.8)</b>	<b>8.2 (40.7)</b>	<b>0.049</b>	<b>-19.9</b>	<b>-39.9</b>	<b>-0.1</b>
Colesterol LDL en mg/dl	-4.3 (24.0)	5.0 (37.5)	0.282	-9.3	-26.5	7.9

	Intervención media y DE	Control media y DE	p	Dif de medias	95% IC	
					inferior	Superior
<b>Colesterol HDL en mg/dl</b>	0.1 (7.9)	2.1 (9.1)	0.376	-2.0	-6.4	2.4
<b>Colesterol no HDL en mg/dl</b>	-10.5 (35.0)	9.1 (42.0)	0.052	-19.6	-39.3	0.2
<b>Triglicéridos en mg/dl</b>	-22.2 (114.1)	21.5 (80.3)	0.098	-43.7	-95.5	8.2
<b>Framingham puntuación</b>	-1.0 (3.3)	0.9 (3.1)	0.034	-1.9	-3.6	-0.2
<b>RCV Framingham</b>	-2.0 (7.2)	1.0 (5.4)	0.076	-3.0	-6.5	0.3

Los datos se exponen como media y (desviación estándar) de la nueva variable generada diferencia final/inicial y se presenta por grupo de intervención y control, diferencia de medias e IC 95%. El estadístico de contraste es la t de Student.

La media de la variable diferencia de glucemia final/inicial en pacientes diabéticos disminuyó 28,7 mg/dl más en el grupo intervención que en el grupo control con un intervalo de confianza al 95 % entre 55,4 y 2.0 mg/dl. Existe una disminución también de la Hb glicosilada de 0.7% más en el grupo de intervención frente al grupo control con tendencia a la significación ( $p=0.064$ ).

La media de la variable diferencia de colesterol total final/inicial disminuyó 19.9 mg/dl más en el grupo de intervención que en el grupo control, con un intervalo de confianza al 95% entre 39.9 y 0.1 mg/dl.

La media de la variable diferencia de la puntuación Framingham final/inicial disminuyó 2 puntos más en el grupo de intervención que en el grupo control con un intervalo de confianza al 95% entre 3.6 y 0.2 puntos. Tendencia parecida presenta el RCV Framingham, sin ser estadísticamente significativo.

Las variables generadas a partir de PAS, PAD, PP, IMC, Colesterol LDL, colesterol no HDL y Triglicéridos presentaron disminuciones con respecto al grupo control pero no fueron estadísticamente significativas.

### 5.2.3 Control de los principales factores de riesgo

Tabla 23: Control HTA inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control. Control HTA en pacientes diabéticos y por grupos de intervención y control.

HTA	Inicial		Controlados		Final		Controlados	
	n (256)	%	n	%	n (246)	%	n	%
Población Total	182	71	74	<b>41</b>	185	75	142	<b>77</b>
<b>GI</b>	88	69	37	42	90	72	81	90
<b>GC</b>	94	73	37	39	95	79	61	64
<b>Condiciones control</b>	PAS<140mmHg PAD<90 mmHg)							
	n (64)	%	n	%	n (70)	%	n	%
Diabéticos	43	67	15	<b>35</b>	54	77	32	<b>59</b>
<b>GI</b>	24	67	9	38	31	78	23	74
<b>GC</b>	19	68	6	32	23	77	9	39
<b>Condiciones control</b>	PAS<140mmHg PAD<85 mmHg)							

Los datos se expresan como nº y porcentaje al inicio del estudio y al final y como nº y porcentaje de controlados al inicio y al final del estudio. Los criterios de control para la población total fueron PAS<140 mmHg y PAD<90 mmHg. Los criterios de control para los diabéticos fueron PAS<140 mmHg y PAD<85 mmHg. El control de la HTA al inicio en no diabéticos fue del 42%.

Tabla 24: Control Dislipemias inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control.

DISLIPEMIAS	Inicial		Controlados		Final		Controlados	
	n (256)	%	n	%	n (244)	%	n	%
Población Total	182	71	111	61	183	75	118	64
GI	90	70	52	58	92	74	57	62
GC	92	72	59	64	91	76	61	67
Condiciones control	Colesterol Total <200 mg/dl							
	n(245)	%	n	%	n (115)	%	n	%
Población Total	172	70	103	60	185	74	110	66
GI	83	69	48	58	84	73	51	61
GC	89	71	55	62	83	74	59	71
Condiciones control	c-LDL<115 mg/dl							
	n(256)	%	n	%	n(242)	%	n	%
Población Total	182	71	124	68	182	75	111	61
GI	90	70	65	72	91	75	55	60
GC	92	72	59	64	91	76	56	61
Condiciones control	TG<150 mg/dl							

Los datos se expresan como nº y porcentaje al inicio del estudio y al final y como nº y porcentaje de controlados al inicio y al final del estudio. Los criterios de control fueron Colesterol total <200 mg/dl, c-LDL<115 mg/dl y TG<150 mg/dl. El control de dislipemias al inicio en no diabéticos es del 58%.

Tabla 25: Control Dislipemias inicial/final en muestra con RCV alto, grupo de intervención y grupo control. Control Dislipemias en muestra con RCV muy alto.

<b>DISLIPEMIAS</b>	<b>Inicial</b>		<b>Controlados</b>		<b>Final</b>		<b>Controlados</b>	
	n(170)	%	n	%	n(156)	%	n	%
Muestra RCV alto	112	70	50	45	109	77	59	54
<b>GI</b>	55	73	24	44	51	75	24	47
<b>GC</b>	57	68	26	46	58	79	35	60
<b>Criterios RCV alto</b>	PAS >180 y/o PAD>110; TFG<60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ; RCV alto según Score; Presencia de síndrome metabólico; Presencia de microalbuminuria.							
<b>Criterios de control</b>	c-LDL<100 mg/dl							
Muestra RCV alto	n(170)	%	n	%	n(153)	%	n	%
Muestra RCV alto	122	72	51	42	121	79	60	50
<b>GI</b>	62	75	26	42	58	77	25	43
<b>GC</b>	60	69	25	42	63	81	35	56
<b>Criterios de control</b>	c-noHDL<130 mg/dl							
Muestra RCV muy alto	n(107)	%	n	%	n(102)	%	n	%
Muestra RCV muy alto	77	77	11	14	77	82	23	30
<b>GI</b>	40	78	1	3	39	81	11	28
<b>GC</b>	37	76	10	27	38	83	12	32
<b>Criterios RCV muy alto</b>	PAS >180 y/o PAD>110; ECV o Renal establecida; TFG<30 ml/min/1.73m <sup>2</sup> ; RCV muy alto según SCORE o presencia de DM tipo 2.							
<b>Criterios de control</b>	c-LDL<70 mg/dl							



Los datos se expresan como nº y porcentaje al inicio del estudio y al final y como nº y porcentaje de controlados al inicio y al final del estudio.

Los criterios para definir la muestra de alto RCV fueron: PAS >180 y/o PAD>110; TFG<60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>; RCV alto según Score; presencia de síndrome metabólico y presencia de microalbuminuria. Los criterios de control fueron c-LDL <100 mg/dl y colesterol noHDL <130 mg/dl.

Los criterios para definir la muestra de muy alto RCV fueron PAS >180 y/o PAD>110; ECV o Renal establecida; TFG<30 ml/min/1.73m<sup>2</sup>; RCV muy alto según SCORE o presencia de DM tipo 2. Los criterios de control fueron c-LDL< 70 mg/dl (82)

Tabla 26: Control Diabetes inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control.

DIABETES	INICIAL		Controlados		FINAL		Controlados	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Población Total	64	25	25	<b>39</b>	70	29	30	<b>43</b>
	36	28	12	33	40	32	18	45
	<b>GI</b>	28	22	13	46	30	25	12
<b>GC</b>								
<b>Condiciones control</b>	Glucemia preprandial < 130 mg/dl							
<b>N=64</b>	n	%	n	%	n	%	n	%
Población Total	64	25	26	<b>41</b>	70	29	39	<b>56</b>
	36	28	14	39	40	33	21	53
	<b>GI</b>	28	22	12	43	30	25	18
<b>GC</b>								
<b>Condiciones control</b>	HbA1C < 7%							
	n	%	n	%	n	%	n	%
Población Total	58	24	35	<b>60</b>	64	28	38	<b>59</b>
	32	27	17	53	38	33	21	55
	<b>GI</b>	26	21	18	69	26	23	17
<b>GC</b>								
<b>Condiciones control</b>	c-LDL < 100 mg/dl							

Los datos se expresan como nº y porcentaje al inicio del estudio y al final y como nº y porcentaje de controlados al inicio y al final del estudio. Los criterios de control fueron glucemia < 130 mg/dl, HbA1C < 7 % y c-LDL < 100 mg/dl.

Tabla 27: Control Obesidad inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control.

OBESIDAD (IMC)	INICIAL N=256		Controlados		FINAL N=246		Controlados	
	n	%	n	%	n	%	n	%
NORMAL	Población Total				34	14		
	28	11			18	14		
	15	12			16	13		
<b>GI</b>	13	10						
<b>GC</b>								
SOBREPESO	Población Total		<b>28</b>	<b>11</b>	89	36	<b>34</b>	<b>14</b>
	100	39	<b>15</b>	<b>12</b>	42	34	<b>18</b>	<b>14</b>
	47	37	<b>13</b>	<b>10</b>	47	39	<b>16</b>	<b>13</b>
<b>GI</b>	53	41						
<b>GC</b>								
OBESIDAD	Población Total				123	50		
	128	50			65	52		
	66	52			58	48		
<b>GI</b>	62	48						
<b>GC</b>								

Los datos se expresan como nº y porcentaje al inicio del estudio y al final y como nº y porcentaje de controlados al inicio y al final del estudio. El criterio de control fue obesidad normal.

Tabla 28: Control Tabaquismo inicial/final en población total, grupo de intervención y grupo control.

TABAQUISMO	INICIAL N=256		Controlados		FINAL N=246		Controlados	
	n	%	n	%	n	%	n	%
No Fumador								
Población Total	160	63			155	63		
<b>GI</b>	83	65			84	67		
<b>GC</b>	77	60			71	59		
Exfumador								
Población Total	38	15	160	63	43	17	155	63
<b>GI</b>	18	14	83	65	18	14	84	67
<b>GC</b>	20	16	77	60	25	21	71	59
Fumador								
Población Total	58	23			48	20		
<b>GI</b>	27	21			23	18		
<b>GC</b>	31	24			25	21		

Los datos se expresan como nº y porcentaje al inicio del estudio y al final y como nº y porcentaje de controlados al inicio y al final del estudio. Los controlados son los no fumadores.

Al inicio del estudio teníamos un 41% de pacientes controlados en HTA pasando a un 77% de pacientes controlados al final, en el grupo de intervención se controló al 90% y en el grupo control al 64%. En cuanto a los pacientes diabéticos pasamos de un 35% a un 59%, en el grupo de intervención se controló

al 74% y en el grupo control al 39%. Al inicio del estudio teníamos un 61% de pacientes controlados en dislipemias pasando a un 64% de pacientes controlados al final. En la muestra de RCV alto pasamos de un 44 a un 54 % de control y en la muestra de RCV muy alto pasamos de un 14 a un 29 % de control. Al inicio del estudio teníamos un 41% de pacientes diabéticos controlados y al final el resultado fue de un 56% de control (criterio de control HbA1c). En el caso de la obesidad pasamos de un 11 a un 14% de control y en el caso del tabaquismo no hubo diferencias en el porcentaje.

Tabla 29: Comparación entre los grupos de intervención y control en las variables controlados después de la aleatorización.

	<b>Intervención</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
<b>Controlados HTA</b>	37 (42.1)	37 (39.4)	p=0.713
<b>Controlados HTA diabéticos</b>	9 (37.5)	6 (31.6)	p=0.686
<b>Controlados Dislipemias</b>	52 (57.8)	59 (64.1)	p=0.380
<b>Controlados Dislipemias RCV alto</b>	24 (43.6)	26 (45.6)	p=0.833
<b>Controlados Dislipemias RCV muy alto</b>	1 (2.5)	10 (27.0)	*p=0.002
<b>Controlados Diabetes Colesterol</b>	17 (53.1)	18 (69.2)	p=0.212
<b>Controlados Diabetes Glucosa</b>	12 (33.3)	13 (46.4)	p=0.287
<b>Controlados Diabetes HBA1c</b>	14 (38.9)	12 (42.9)	p=0.748
<b>Controlados Obesidad</b>	15 (11.7)	13 (10.2)	p=0.689
<b>Controlados tabaquismo</b>	83 (64.8)	77 (60.2)	p=0.439

Los datos se presentan como número exacto y (porcentaje) en grupo de intervención y grupo control. La asociación se realiza mediante la prueba de Ji-cuadrado. Cuando alguna de las frecuencias esperadas es inferior a 5 se utiliza como estadístico la prueba exacta de Fisher (\*)

Se observó que ninguna comparación presentaba diferencias estadísticamente significativas después de la aleatorización, siendo ambos grupos: intervención y control homogéneos para cada una de las variables, excepto la variable controlados dislipemias RCV muy alto, con un mayor número de controlados en el grupo control.

Tabla 30: Comparación entre los grupos de intervención y control en las variables controlados al final del estudio.

	<b>Intervención</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
<b>Controlados HTA</b>	<b>81 (90.0)</b>	<b>61 (64.2)</b>	<b>P&lt;0.001</b>
<b>Controlados HTA diabéticos</b>	<b>23(74.2)</b>	<b>9 (39.1)</b>	<b>p=0.010</b>
<b>Controlados Dislipemia</b>	57 (62.0)	61 (67.0)	p=0.473
<b>Controlados Dislipemias RCV alto</b>	24 (47.1)	35 (60.3)	p=0.165
<b>Controlados Dislipemias RCV muy alto</b>	11 (28.2)	12 (31.6)	p=0.746
<b>Controlados Diabetes Colesterol</b>	21 (55.3)	17 (65.4)	p=0.418
<b>Controlados Diabetes Glucosa</b>	18 (45.0)	12 (40.0)	p=0.676
<b>Controlados Diabetes HBA1c</b>	21 (52.5)	18 (60.0)	p=0.532
<b>Controlados Obesidad</b>	18 (14.4)	16 (13.2)	p=0.789
<b>Controlados tabaquismo</b>	84 (67.2)	71 (58.7)	p=0.166

Los datos se presentan como número exacto y (porcentaje) en grupo de intervención y grupo control. La asociación se realiza mediante la prueba de Ji- cuadrado. Cuando alguna de las frecuencias esperadas es inferior a 5 se utiliza como estadístico la prueba exacta de Fisher (\*)

El grupo de intervención presenta un control del 90.0% de la tensión arterial y el grupo control presenta un control del 64.2%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

El grupo de intervención en diabéticos presenta un control del 74.2% de la tensión arterial y el grupo control presenta un 39.1% de controlados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. No existe diferencias estadísticamente significativas al final del estudio entre los grupos intervención y control en las variables controlados para el resto de los FRCV.



Tabla 31: Cambio de variables controlados entre análisis inicial y final. Datos globales.

Variable	Diferencia de porcentaje (IC95%)	p (Ji-cuadrado McNemar) *McNemar binomial exacta
<b>Controlados HTA</b>	<b>0.36(0.28 a 0.44)</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Controlados HTA diabéticos</b>	<b>0.21 (0.01 a 0.38)</b>	<b>p=0.039</b>
Controlados Dislipemia	0.05 (-0.03 a 0.13)	p=0.248
Controlados Dislipemias RCV alto	0.04 (-0.08 a 0.15)	p=0.531
<b>Controlados Dislipemias RCV muy alto</b>	<b>0.13 (-0.01 a 0.26)</b>	<b>p=0.059</b>
Controlados Diabetes Colesterol	-0.02 (-0.17 a 0.14)	p=0.808
Controlados Diabetes Glucosa	0.03 (-0.11 a 0.17)	p=0.655
Controlados Diabetes HBA1c	0.13 (-0.02 a 0.27)	p=0.088
Controlados Obesidad	0.02 (-0.005 a 0.06)	p=0.08
Controlados tabaquismo	-0.004 (-0.03 a 0.02)	*p=1

Diferencia de porcentaje: diferencia entre el porcentaje de casos que cambian de negativo a positivo y el porcentaje de casos que pasan de positivo a negativo. El estadístico de contraste de esta prueba es la ji cuadrado. Si el n° de casos que cambian de negativo a positivo y de positivo a negativo es <10 se aplica la prueba exacta binomial de McNemar (\*)

En el caso de la variable HTA un 39.8% cambió de no tener controlada la TA a tenerla controlada, frente a un 3.5% que pasó de tenerla controlada a no tenerla. La diferencia fue de un 36% de pacientes a favor del control de la TA y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

En el caso de la variable controlados HTA diabéticos, un 56% cambió de no tener controlada la tensión arterial a tenerla controlada. Un 35% cambió de estar controlado a no estarlo. Esta diferencia fue del 21% (IC95%: 1-38%). En el caso de los controlados de dislipemias con RCV muy alto, presentaron un 13% de diferencia de cambio, sin llegar a la significación.

Tabla 32: Cambio de variables controlados entre análisis inicial y final. Grupo de intervención y Grupo Control.

Variable	Diferencia de porcentaje (IC95%)	p (ji cuadrado McNemar) *McNemar binomial exacta
<b>Controlados HTA</b>		
-GI	0.47 (0.35 a 0.57)	p<0.001
-GC	0.26(0.14 a 0.34)	p<0.001
<b>Controlados HTA diabéticos</b>		
-GI	0.33(0.06 a 0.55)	p=0.021
-GC	0.05 (-0.22 a 0.32)	*p=1
<b>Controlados Dislipemia</b>		
-GI	0.07 (-0.04 a 0.18)	p=0.221
-GC	0.02 (-0.1 a 0.14)	p=0.683
<b>Controlados Dislipemias RCV alto</b>		
-GI	-0.05 (-0.21 a 0.11)	p=0.527
-GC	0.11 (-0.04 a 0.26)	p=0.165
<b>Controlados Dislipemias RCV muy alto</b>		
-GI	0.16 (0.01 a 0.33)	*p=0.063
-GC	0.10 (-0.14 a 0.32)	p=0.405
<b>Controlados Diabetes colesterol</b>		
-GI	-0.03 (-0.23 a 0.17)	*p=1
-GC	0 (-0.24 a 0.24)	*p=1

Variable	Diferencia de porcentaje (IC95%)	p (ji cuadrado McNemar) * McNemar binomial exacta
<b>Controlados Diabetes</b>		
<b>Glucosa</b>		
-GI	0.11 (-0.08 a 0.30)	p=0.248
-GC	-0.07 (-0.27 a 0.13)	*p=0.727
<b>Controlados Diabetes</b>		
<b>HBA1c</b>		
-GI	0.11 (-0.08 a 0.30)	p=0.248
-GC	0.15 (-0.08 a 0.36)	p=0.206
<b>Controlados Obesidad</b>		
-GI	0.02 (-0.02 a 0.05)	*p=0.453
-GC	0.02 (-0.02 a 0.07)	*p=0.375
<b>Controlados tabaquismo</b>		
-GI	0.02 (-0.02 a 0.05)	*p=0.625
-GC	-0.02 (-0.06 a 0.01)	*p=0.375

Diferencia de porcentaje: diferencia entre el porcentaje de casos que cambian de negativo a positivo y el porcentaje de casos que pasan de positivo a negativo. El estadístico de contraste de esta prueba es la Ji-cuadrado. Si el nº de casos que cambian de negativo a positivo y de positivo a negativo es <10 se aplica la prueba exacta binomial de McNemar (\*)

Al realizar el análisis por grupo de intervención y control. La variable controlados HTA presenta diferencias estadísticamente significativas a favor de aumentar el control de la HTA tanto en el grupo de intervención como en el grupo control. Con respecto a la variable controlados HTA diabetes, el grupo intervención presenta diferencias estadísticamente significativas a favor de aumentar el control de la HTA, con una diferencia de porcentaje para el grupo intervención de 33% (IC95%: 6-55%), no siendo la diferencia estadísticamente significativa para el grupo control.

En el caso de la variable controlados dislipemias RCV muy alto, la diferencia fue estadísticamente significativa en el grupo de intervención con una diferencia a favor del control de la dislipemia de un 16%. El cambio en el grupo control no fue estadísticamente significativo.

#### 5.2.4 Detección de nuevos factores de riesgo cardiovascular

En el primer análisis se comprobó que 26 pacientes (10.2%) sin HTA diagnosticada presentaban una PAS >140 mmHg y/o PAD >90 mmHg. Se detectó que 58 pacientes (22.7%) sin diagnóstico de dislipemia presentaron un c-LDL  $\geq$  100 mg/dl. También se observó que 25 pacientes (9.8%) sin diagnóstico de diabetes presentaron un análisis de HbA1c > 6.5%.

### 5.3 COMPARACIÓN AL FINAL DEL ESTUDIO DE LAS VARIABLES CUANTITATIVAS Y CATEGÓRICAS ENTRE EL GRUPO DE INTERVENCIÓN Y EL GRUPO CONTROL

#### 5.3.1 Análisis descriptivo de las variables cuantitativas al final del estudio

Tabla 33: Análisis global de las variables cuantitativas al final del estudio.

Variable	n	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
Edad (años cumplidos)	246	65.0	11.7	36	90
Peso (Kg)	246	75.8	15.5	45.1	137.5
Altura (m)	246	1.58	0.1	1.34	1.89
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	246	30.4	5.3	19.9	48.7
Perímetro de la cintura (cm)	246	104.9	11.4	74	153
PAS (mm Hg)	246	130.0	15.5	92	181

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>PAD (mmHg)</b>	246	74.6	8.7	49	99
<b>PP (mmHg)</b>	246	55.5	14.5	21	102
<b>Frecuencia cardíaca (pulsaciones/minuto)</b>	246	73.4	12.4	41	111
<b>Glucosa (mg/dl)</b>	245	109.8	32.8	64.8	325.8
<b>HbA1C (%)</b>	240	6.1	1.0	4.2	10.5
<b>Na (mEq/L)</b>	236	141.8	2.3	124	147
<b>K (mEq/L)</b>	235	4.8	0.5	3.4	6.7
<b>Urea (mg/dl)</b>	235	39.8	13.2	19	113
<b>Úrico (mg/dl)</b>	242	5.5	1.4	2.2	10.5
<b>Creatinina suero (mg/dl)</b>	246	0.81	0.41	0.43	4.47
<b>Cociente albúmina/creatinina(mg/g)</b>	234	27.2	123.2	0.9	1414.5
<b>CKD-EPI-TFG (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>	246	89.3	20.5	11	144
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>	244	188.3	40.9	87	376
<b>Colesterol LDL (mg/dl)</b>	227	105.1	32.5	31	212
<b>Colesterol HDL (mg/dl)</b>	239	54.5	12.7	28	96
<b>Colesterol no HDL(mg/dl)</b>	241	134.3	39.2	57	321
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>	242	150.2	118.6	49	1173
<b>GOT/AST (U/L)</b>	241	24.2	8.2	9	71
<b>GPT/ALT en (U/L)</b>	240	23.8	12.0	8	96
<b>CPK (U/L)</b>	226	94.9	54.7	12	348

<b>Puntuación Framingham (puntos)</b>	239	14.4	4.8	1	27
<b>RCV Framingham (%)</b>	239	16.5	9.6	1.5	31
<b>Tiempo seguimiento (meses cumplidos)</b>	246	23.5	6.5	9	34

Las variables cuantitativas se presentan como media, desviación estándar y valores máximo y mínimo.

Tabla 34: Análisis descriptivo de variables cuantitativas según grupo de intervención (GI) y grupo control (GC)

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Desviación estándar</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Edad (años cumplidos)</b>					
-GI	125	64.2	11.8	36	85
-GC	121	65.8	11.5	37	90
<b>Peso (Kg)</b>					
-GI	125	74.9	14.5	46.8	137.5
-GC	121	76.8	16.5	45.1	130
<b>Altura (m)</b>					
-GI	125	1.57	0.1	1.37	1.89
-GC	121	1.58	0.1	1.34	1.75
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>					
-GI	125	30.2	4.8	19.9	45.4
-GC	121	30.6	5.7	21.1	48.7
<b>Perímetro de la cintura (cm)</b>					
-GI	125	104.6	11.1	74	142
-GC	121	105.2	11.7	83	153
<b>PAS (mm Hg)</b>					
-GI	125	126.9	13.8	92	172
-GC	121	133.3	16.4	98	181

Variable	n	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
<b>PAD (mmHg)</b>					
-GI	125	73.8	8.9	49	99
-GC	121	75.3	8.4	53	98
<b>PP (mmHg)</b>					
-GI	125	53.1	12.3	21	89
-GC	121	58.0	16.1	32	102
<b>Frecuencia cardíaca (pulsaciones/minuto)</b>					
-GI	125	74.4	13.5	41	111
-GC	121	72.3	11.2	50	101
<b>Glucosa (mg/dl)</b>					
-GI	125	107.7	27.9	64.8	212.4
-GC	120	111.9	37.2	72	325.8
<b>HbA1C (%)</b>					
-GI	122	6.1	1.0	4.2	9.3
-GC	118	6.2	1.0	4.8	10.5
<b>Na (mEq/L)</b>					
-GI	120	141.7	2.4	124	146
-GC	116	141.9	2.2	128	147
<b>K (mEq/L)</b>					
-GI	119	4.8	0.5	3.6	6.3
-GC	116	4.8	0.5	3.4	6.7
<b>Urea (mg/dl)</b>					
-GI	119	38.1	10.9	19	70
-GC	116	41.6	15.1	19	113
<b>Úrico (mg/dl)</b>					
-GI	122	5.5	1.5	2.2	10.5
-GC	120	5.5	1.3	2.9	9.4
<b>Creatinina suero (mg/dl)</b>					
-GI	125	0.79	0.39	0.43	4.47
-GC	121	0.83	0.42	0.45	3.71
<b>Cociente albúmina/creatinina (mg/g)</b>					
-GI	120	34.0	153.4	1.2	1414.5
-GC	114	20.0	80.0	0.9	603.2
<b>CKD-EPI-TFG (ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)</b>					
-GI	125	90.8	18.6	12	126
-GC	121	87.7	22.3	11	144
<b>Colesterol Total (mg/dl)</b>					
-GI	124	190.9	40.6	87	376
-GC	120	185.6	41.1	95	316



Variable	n	Media	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
<b>Colesterol LDL (mg/dl)</b>					
-GI	115	107.6	33.0	31	212
-GC	112	102.6	32.0	39	202
<b>Colesterol HDL (mg/dl)</b>					
-GI	122	53.4	10.9	28	84
-GC	117	55.7	14.3	29	96
<b>Colesterol no HDL(mg/dl)</b>					
-GI	123	138.1	38.9	59	321
-GC	118	130.4	39.4	27	279
<b>Triglicéridos (mg/dl)</b>					
-GI	122	155.0	113.1	52	808
-GC	120	145.4	124.1	49	1173
<b>GOT/AST (U/L)</b>					
-GI	122	24.8	8.2	14	61
-GC	119	23.5	8.1	9	71
<b>GPT/ALT en (U/L)</b>					
-GI	123	24.3	12.8	8	96
-GC	117	23.3	11.1	9	69
<b>CPK (U/L)</b>					
-GI	113	96.2	61.7	15	348
-GC	113	93.6	47.0	12	294
<b>Puntuación Framingham (puntos)</b>					
-GI	122	14.0	4.5	6	27
-GC	117	14.8	5.0	1	26
<b>RCV Framingham (%)</b>					
-GI	122	16.0	9.7	3.3	31
-GC	117	17.1	9.6	1.5	31
<b>Tiempo seguimiento (meses cumplidos)</b>					
-GI	125	24.4	6.5	10	34
-GC	121	23.0	6.4	9	34

Las variables cuantitativas se presentan como media, desviación estándar y valores máximo y mínimo, por grupo de intervención y grupo control.

### 5.3.2. Análisis descriptivo de las principales variables categóricas al final del estudio.

Tabla 35: Análisis descriptivo de las principales variables categóricas al final del estudio.

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia (n° absoluto)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Sexo (n=246)</b>		
-Masculino	105	42.7
-Femenino	141	57.3
<b>Utilización de CPAP (n=246)</b>		
-No CPAP	239	97.2
-Si CPAP	7	2.8
<b>Hábito de fumar (n=246)</b>		
-No fumador	155	63.0
-Exfumador	43	17.5
-Fumador	48	19.5
<b>Hábito de fumar binario (n=246)</b>		
-No Fumador	198	80.5
-Fumador	48	19.5
<b>Actividad Física (n=246)</b>		
-No	88	35.8
-Sí	158	64.2
<b>Obesidad (IMC) (n=246)</b>		
-Normopeso	34	13.8
-Sobrepeso	89	36.2
-Obesidad	123	50.0
<b>Obesidad Abdominal (n=246)</b>		
-No	58	23.6
-Sí	188	76.4
<b>Obesidad binaria (n=246)</b>		
-No Obeso	123	50.0
-Obeso	123	50.0
<b>HTA (n=246)</b>		
-No	61	24.8
-Si	185	75.2

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia (n° absoluto)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Dislipemia (n=246)</b>		
-No	61	24.8
-Sí	185	75.2
<b>Diabetes (n=246)</b>		
-No	176	71.5
-Sí	70	28.5
<b>GBA (prediabetes) (n=176)</b>		
-No	115	65.3
-Si	61	34.7
<b>Enfermedad Renal (n=246)</b>		
-No	238	96.8
-Si	8	3.2
<b>Nivel de creatinina (n=246)</b>		
-Normal	232	94.3
-Elevación moderada	8	3.3
-IR	6	2.4
<b>LOD Creatinina moderada y/o TFG 30-59 (n=246)</b>		
-No	224	91.4
-Si	22	8.6
<b>TFG (n=246)</b>		
-Normal	140	56.9
-FG ligeramente disminuida	80	32.6
-FG moderadamente disminuida	22	8.9
-FG gravemente disminuida	2	0.8
-Fallo renal	2	0.8
<b>TFG binaria (n=246)</b>		
-FG <60	26	10.6
-FG >60	220	89.4
<b>Presencia Microalbuminuria (n=234)</b>		
-No	213	91.0
-Microalbuminuria	15	6.4
-Proteinuria	6	2.6
<b>Arritmias (n=246)</b>		
-No	226	91.9
-Sí	20	8.1

<b>Variables</b>	<b>Frecuencia (nº absoluto)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>Derivación al MAP por HTA (n=246)</b>		
-No	236	95.9
-Sí	10	4.1
<b>ECV o ER establecida (n=246)</b>		
-No	199	80.9
-Sí	47	19.1
<b>RCV (Score) (n=246)</b>		
-Riesgo bajo	10	4.1
-Riesgo moderado	110	44.7
-Riesgo alto	28	11.4
-Riesgo muy alto	98	39.8
<b>Cumplimiento Terapéutico (n=246)</b>		
-No	97	39.4
-Sí	149	60.6
<b>Síndrome Metabólico (n=246)</b>		
-No	111	45.1
-Sí	135	54.9

Las variables cualitativas se presentan como nº exacto y porcentaje, siendo n el número de participantes.

### 5.3.3 Comparación de variables cuantitativas al final del estudio

Tabla 36: Comparación de la edad, medidas antropométricas y clínicas al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control.

	Intervención	Control	p	Dif de medias	95% IC	
					Inferior	Superior
Edad en años	64.3 (11.9)	65.6 (11.6)	0.396	1.3	-1.7	4.2
Peso en Kg	74.9 (14.5)	76.8 (16.5)	0.329	1.9	-2.0	5.8
Altura en m	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	0.547	0.01	-0.02	0.03
IMC en Kg/m <sup>2</sup>	30.2 (4.8)	30.6 (5.7)	0.533	0.42	-0.9	1.7
Perímetro de cintura en cm	104.6 (11.1)	105.2 (11.7)	0.691	0.6	-2.3	3.4
<b>PAS en mmHg</b>	<b>126.9 (13.8)</b>	<b>133.3 (16.4)</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>6.4</b>	<b>2.6</b>	<b>10.2</b>
PAD en mmHg	73.8 (9.0)	75.3 (8.4)	0.182	1.5	-0.7	3.7
<b>PP en mmHg</b>	<b>53.1 (12.3)</b>	<b>58.0 (16.1)</b>	<b>&lt;0.01</b>	<b>5.0</b>	<b>1.3</b>	<b>8.5</b>
FC en pulsaciones/min	74.5 (13.5)	72.3 (11.2)	0.176	-2.15	-5.3	1.0

Los datos se presentan como media, (desviación estándar), diferencia de medias e intervalo de confianza 95% límites inferior y superior. La comparación entre medias se realiza con la *t de student* para grupos independientes.

La media de la PAS en el grupo de intervención disminuye 6.4 mmHg con respecto a la media del grupo control (IC95%: 2.6-10.2 mmHg).

La media de la PP en el grupo de intervención disminuye 5.0 mmHg con respecto a la media del grupo control (IC95%: 1.3-8.5 mmHg).

Tabla 37: Comparación de los parámetros analíticos entre los grupos de intervención y control, al final del estudio.

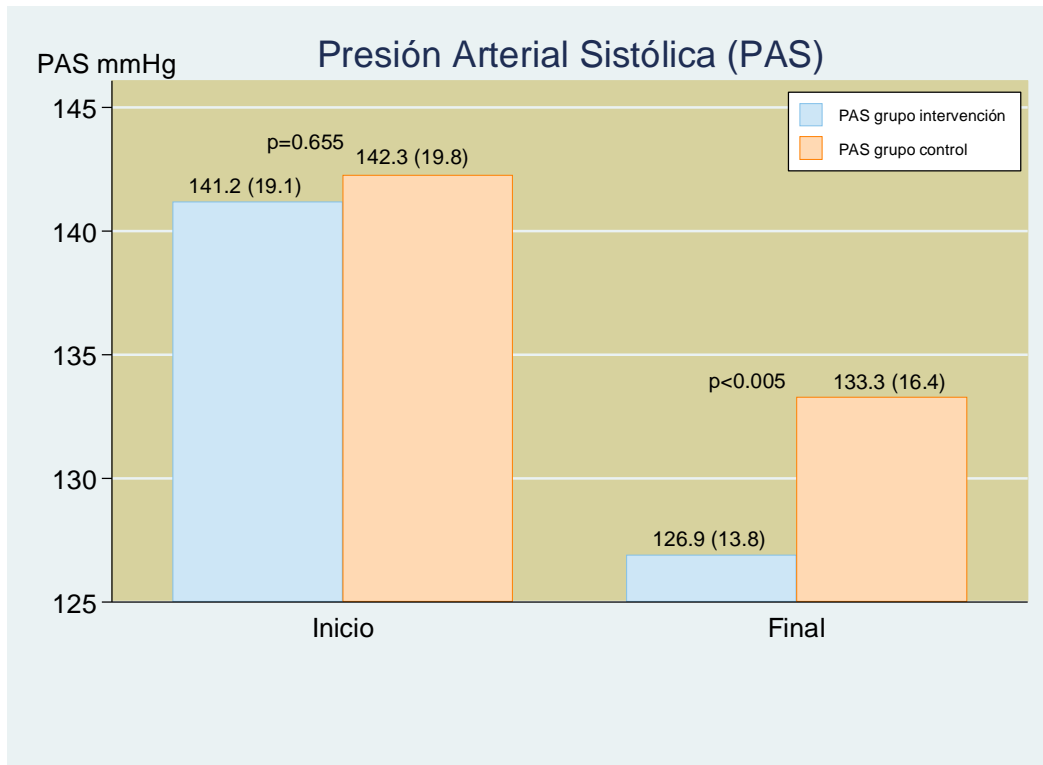
	Intervención	Control	p	Dif de medias	95%IC	
					Inferior	Superior
Glucosa en mg/dl	107.7(27.9)	111.1 (38.3)	0.437	3.3	-5.1	11.7
Hb A1C en %	6.1 (1.0)	6.2 (1.0)	0.467	0.1	-0.2	0.3
Na en mEq/L	141.7 (2.4)	144.3 (25.4)	0.271	2.6	-2.0	7.2
K en mEq/L	4.8 (0.5)	4.8 (0.5)	0.861	0	-0.1	0.1
Urea en mg/dl	38.1(10.9)	41.6 (15.1)	<0.05	3.5	0.1	6.9
Úrico en mg/dl	5.5 (1.5)	5.5 (1.3)	0.925	0	-0.3	0.4
Creatinina suero en mg/dl	0.79 (0.39)	0.83 (0.42)	0.457	0.04	-0.06	0.14
Cociente albúmina/creatinina en mg/g	33.5 (152.2)	19.8 (79.3)	0.386	-13.76	-45.0	17.5
CKD-EPI-GFR en ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	90.8(18.6)	87.7 (22.3)	0.231	-3.1	-8.3	2.0
Colesterol Total en mg/dl	190.9 (40.6)	185.6 (41.1)	0.307	-5.4	-15.7	4.9
Colesterol LDL en mg/dl	107.9 (32.9)	102.4 (32.1)	0.209	-5.5	-14.0	3.1
Colesterol HDL en mg/dl	53.4 (10.9)	55.7(14.3)	0.167	2.3	-1.0	5.5
Colesterol no HDL en mg/dl	138.0 (39.0)	130.2 (39.5)	0.127	-7.8	-17.8	2.2

	Intervención	Control	p	Dif de medias	95%IC	
					Inferior	Superior
Triglicéridos en mg/dl	154.6 (113.6)	145.6 (124.1)	0.556	-9.0	-39.1	21.1
GOT/AST en U/L	24.8 (8.2)	23.5 (8.1)	0.206	-1.3	-3.4	0.7
GPT/ALT en U/L	24.4 (12.8)	23.3 (11.1)	0.491	-1.1	-4.1	2.0
CPK en U/L	96.2 (61.7)	93.8 (47.2)	0.739	-2.4	-16.9	12.0
Framingham puntuación	14.0 (4.5)	14.85 (5.0)	0.158	0.871	-0.3	2.1
RCV Framingham	16.0 (9.7)	17.1 (9.6)	0.395	1.1	-1.4	3.5

Los datos se exponen como media y (desviación estándar), diferencia de medias e intervalo de confianza 95% límites inferior y superior. La comparación entre medias se realiza con la *t de student* para grupos independientes.

No existen diferencias estadísticamente significativas en los grupos intervención y control para cada una de las variables bioquímicas, exceptuando la media de la variable urea que fue menor en el grupo intervención ( $p < 0.05$ ).

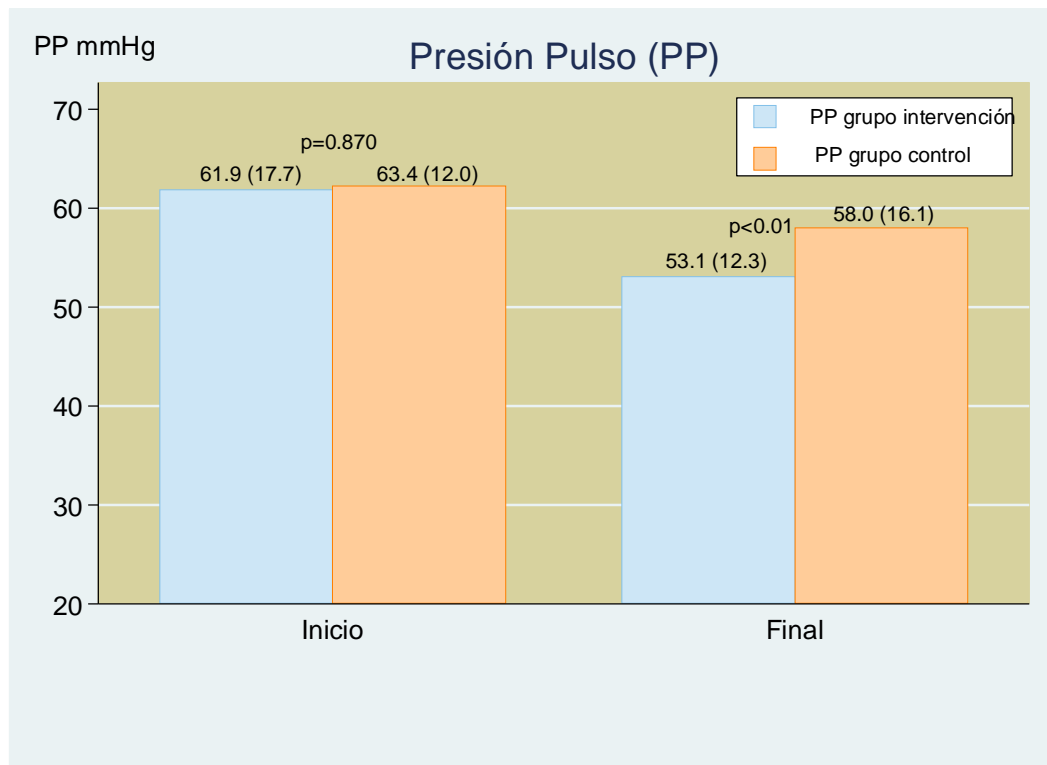
Figura 57: PAS al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control.



Los datos se expresan como media y (desviación estándar). La PAS al final del estudio en el GI es inferior al grupo control ( $p<0.005$ ).



Figura 58: PP al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control.



Los datos se expresan como media y (desviación estándar). La PP al final del estudio en el GI es inferior al grupo control ( $p < 0.01$ ).

### 5.3.4 Comparación de variables cuantitativas al final del estudio en pacientes diabéticos

Tabla 38: Comparación de la edad, medidas antropométricas y clínicas al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control, en pacientes diabéticos.

	Intervención	Control	p	Dif de medias	95% IC	
					Inferior	Superior
Edad en años	65.4 (12.0)	69.1 (9.4)	0.166	3.7	-1.6	9.0
Peso en Kg	74.4 (13.0)	79.6 (14.5)	0.117	5.2	-1.3	11.8
Altura en m	1.6 (0.1)	1.6 (0.1)	0.823	0	-0.05	0.04
IMC en Kg/m <sup>2</sup>	29.8 (4.7)	32.2 (6.0)	0.067	2.4	-0.2	4.9
Perímetro de cintura en cm	104.2 (10.5)	107.5 (10.4)	0.202	3.2	-1.8	8.3
<b>PAS en mmHg</b>	<b>128.8 (16.9)</b>	<b>141.5 (14.6)</b>	<b>&lt;0.005</b>	<b>12.7</b>	<b>5.0</b>	<b>20.4</b>
PAD en mmHg	74.0 (10.1)	74.7 (8.6)	0.769	0.7	-3.9	5.2
<b>PP en mmHg</b>	<b>54.8 (13.1)</b>	<b>66.8 (12.5)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>12</b>	<b>5.8</b>	<b>18.2</b>
FC en pulsaciones/min	76.7 (12.6)	71.6 (10.8)	0.078	-5.1	-10.8	0.6

Los datos se exponen como media y (desviación estándar). La comparación entre medias se realiza con la t de student para grupos independientes.

Los pacientes diabéticos del grupo de intervención presentaron una PAS media de 128.8 mmHg, frente a los pacientes diabéticos del grupo control que presentaron una PAS de 141.5 mmHg. Con una confianza del 95 % los sujetos pertenecientes al grupo de intervención disminuyen la PAS entre 5.0 y 20.4 mmHg.

La media de la PP en pacientes diabéticos disminuye con respecto al grupo control 12 mm. Con una confianza del 95% los sujetos del grupo de intervención disminuyen la PP entre 5.8 y 18.2 mmHg.

El peso, el IMC, y el perímetro de la cintura en pacientes diabéticos, mejoran en el grupo de intervención.

Tabla 39: Comparación de los parámetros analíticos entre los grupos de intervención y control, al final del estudio en pacientes diabéticos.

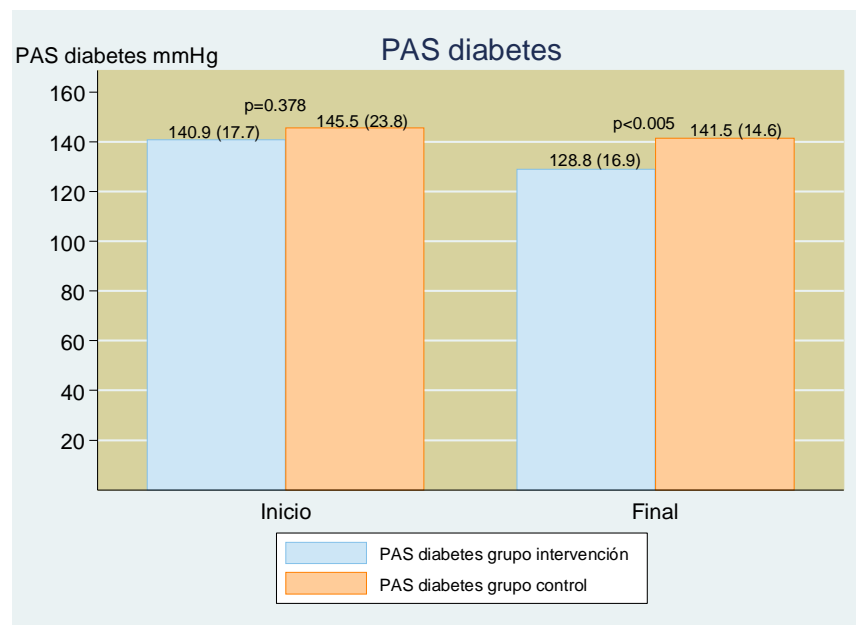
	Intervención	Control	p	Dif de medias	95%IC	
					Inferior	Superior
Glucosa en mg/dl	135.9 (30.6)	155.0 (51.4)	0.077	19.1	-2.2	40.4
Hb A1C en %	6.9 (1.0)	7.2 (1.3)	0.277	0.3	-0.3	0.9
Na en mEq/L	141.2 (2.1)	141.4 (2.1)	0.671	0.2	-0.8	1.2
K en mEq/L	5.0 (0.5)	5.0 (0.6)	0.553	0	-0.3	0.2
Urea en mg/dl	39.1 (11.5)	43.2 (20.2)	0.308	4.0	-3.8	11.9
Úrico en mg/dl	5.3 (1.2)	5.9 (1.4)	0.074	0.6	-0.1	1.2
Creatinina suero en mg/dl	0.78 (0.27)	0.83 (0.31)	0.447	0.05	-0.08	0.19
Cociente albúmina/creatinina en mg/g	69.7 (243.5)	13.8 (29.7)	0.158	-55.9	-134.4	22.6
CKD-EPI-GFR en ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	91.9 (19.7)	85.5 (19.7)	0.184	-6.4	-15.9	3.1
Colesterol Total en mg/dl	176.3 (29.9)	182.5 (49.4)	0.546	6.2	-14.3	26.7
Colesterol LDL en mg/dl	97.0 (28.6)	99.9 (37.0)	0.731	2.9	-13.7	19.4
Colesterol HDL en mg/dl	50.1 (9.6)	53.6 (12.5)	0.206	3.5	-1.9	8.8
Colesterol no HDL en mg/dl	126.7 (29.6)	130.8 (49.0)	0.696	4.1	-16.9	25.1
Triglicéridos en mg/dl	152.8 (65.9)	173.4 (219.7)	0.581	20.6	-53.5	94.6
GOT/AST en U/L	25.3(8.4)	22.1 (7.1)	0.102	-3.2	-7.0	0.6

	Intervención	Control	p	Dif de medias	95%IC	
					Inferior	Superior
GPT/ALT en U/L	24.6 (10.6)	22.3 (12.7)	0.428	-2.2	-7.8	3.3
CPK en U/L	75.5 (30.5)	78.2 (38.8)	0.762	2.7	-14.9	20.3
<b>Framingham puntuación</b>	<b>17.2 (4.1)</b>	<b>19.5 (4.0)</b>	<b>0.025</b>	<b>-2.3</b>	<b>-4.3</b>	<b>-0.3</b>
RCV Framingham en %	22.9 (8.9)	25.1 (8.0)	0.309	-2.2	-6.4	2.1

Los datos se exponen como media y (desviación estándar). La comparación entre medias se realiza con la t de student para grupos independientes.

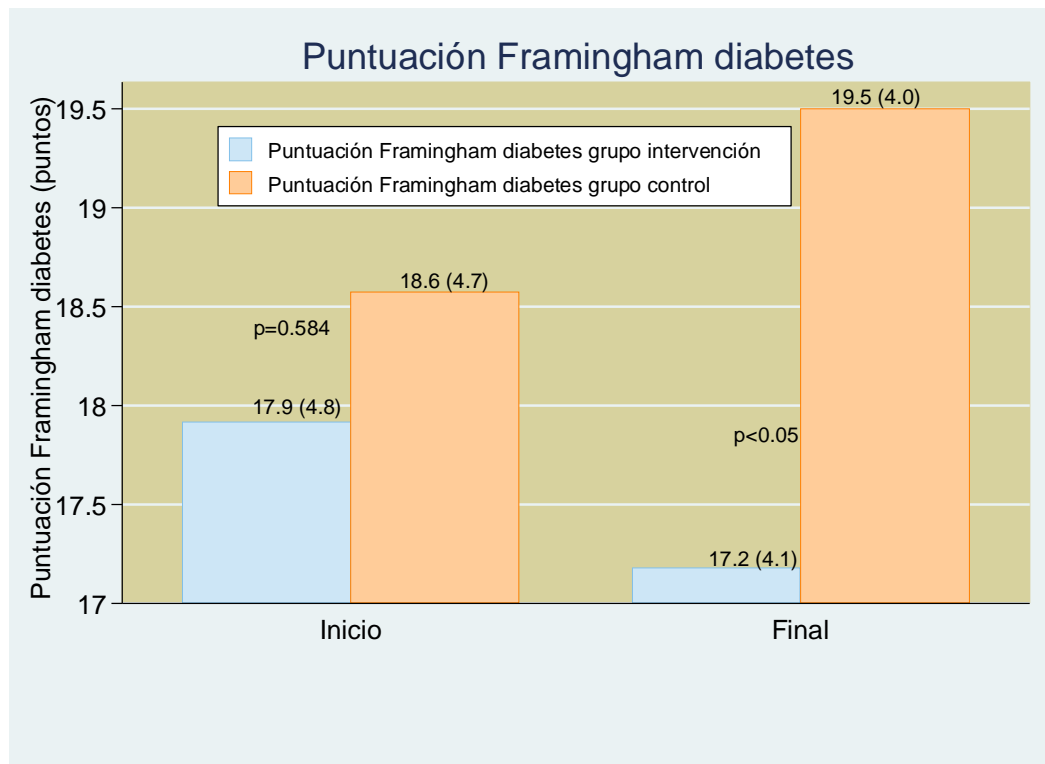
La media de la puntuación Framingham disminuye 2 puntos con respecto al grupo control, en el rango de porcentajes de 23% y 25% de probabilidad de sufrir un evento cardiovascular en los próximos 10 años.

Figura 59: PAS en diabetes al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control.



Los datos se expresan como media y (desviación estándar). La PAS en diabetes al final del estudio en el GI es inferior al grupo control ( $p < 0.005$ ).

Figura 60: Puntuación Framingham en diabetes al inicio y al final por grupos de intervención y control.



Los datos se expresan como media y (desviación estándar). La Puntuación Framingham en diabetes al final del estudio en el GI es inferior al grupo control ( $p < 0.05$ ).

### 5.3.5 Comparación de variables cuantitativas al final del estudio en pacientes con alto riesgo cardiovascular

Se define un grupo de pacientes con alto riesgo cardiovascular según el quinto grupo de trabajo de la sociedad Europea de cardiología y otras sociedades sobre la Prevención de la Enfermedad cardiovascular con las siguientes condiciones: PAS>180 o PAD>110, presencia de microalbuminuria, TFG=30-59, RCV Score $\geq$  5 y <10% y presencia de síndrome metabólico.(82)

Tabla 40: Comparación de la edad, medidas antropométricas y clínicas al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control, en pacientes con alto RCV.

	Intervención	Control	p	Dif de medias	95% IC	
					Inferior	Superior
Edad en años	65.1 (12.5)	68.1 (10.0)	0.093	-3.0	-6.5	0.5
IMC en Kg/m <sup>2</sup>	31.4 (4.5)	31.9 (5.7)	0.569	-0.5	-2.1	1.1
Perímetro de cintura en cm	107.8 (9.1)	108.2 (11.5)	0.819	-0.4	-3.6	2.9
PAS en mmHg	128.6 (14.4)	136.2 (16.5)	0.0024	-7.6	-12.4	-2.7
PAD en mmHg	74.7 (8.3)	76.1 (8.1)	0.298	-1.4	-3.9	1.2
PP en mmHg	53.9 (13.1)	60.1 (15.4)	0.0069	-6.2	-10.7	-1.7
FC en pulsaciones/min	75.3 (1.6)	72.2 (1.2)	0.115	3.1	-0.8	7.0

Los datos se exponen como media y (desviación estándar). La comparación entre medias se realiza con la t de student para grupos independientes.

Tabla 41: Comparación de los principales parámetros bioquímicos al final del estudio entre el grupo de intervención y el grupo control, en pacientes con alto RCV.

	Intervención	Control	p	Dif de medias	95%IC	
					Inferior	Superior
Glucosa en mg/dl	113.7(28.6)	117.9 (34.0)	0.401	-4.2	-14.1	5.7
Hb A1C en %	6.2 (1.0)	6.3 (1.0)	0.641	-0.1	-0.4	0.2
Na en mEq/L	142.0 (1.9)	142.1 (2.0)	0.840	-0.1	-0.7	0.5
K en mEq/L	4.8 (0.5)	4.8 (0.5)	0.649	0.0	-0.1	0.2
Urea en mg/dl	38.5 (12.1)	43.5 (16.0)	0.032	-5.0	-9.5	-0.4
Úrico en mg/dl	5.5 (1.4)	5.6 (1.3)	0.699	-0.1	-0.5	0.3
Creatinina suero en mg/dl	0.76 (0.24)	0.85 (0.39)	0.076	-0.09	-0.19	0.01
Cociente albúmina/creatinina en mg/g	43.5 (181.4)	19.7 (71.0)	0.286	23.8	-20.1	67.8
CKD-EPI-GFR en ml/min/1.73 m <sup>2</sup>	90.6 (19.3)	84.2 (22.3)	0.054	6.4	-0.1	12.9
Colesterol Total en mg/dl	192.9 (41.9)	187.9 (43.7)	0.458	5.0	-8.4	18.5
Colesterol LDL en mg/dl	106.9 (33.9)	103.7 (33.4)	0.569	3.2	-7.9	14.2
Colesterol HDL en mg/dl	50.7 (10.4)	54.5 (13.9)	0.056	-3.8	-7.7	0.1
Colesterol no HDL en mg/dl	142.9 (40.6)	134.4 (41.2)	0.196	8.5	-4.4	21.4
Triglicéridos en mg/dl	183.5 (126.6)	162.3 (141.9)	0.326	21.2	-21.3	63.7
GOT/AST en U/L	25.4 (9.2)	22.7 (8.0)	0.052	2.7	-0.03	5.4
GPT/ALT en U/L	24.9 (14.2)	22.3 (1.1)	0.187	2.6	-1.3	6.5
CPK en U/L	93.4 (62.0)	89.3 (46.0)	0.645	4.1	-13.5	21.8
Framingham puntuación	14.5 (4.8)	16.2 (4.3)	0.022	-1.7	-3.1	-0.2
RCV Framingham	16.2 (9.7)	19.1 (9.4)	0.059	-2.9	-5.9	0.1

Los datos se exponen como media y (desviación estándar). La comparación entre medias se realiza con la t de student para grupos independientes.

Los pacientes del grupo de intervención presentaron una PAS media de 128.8 mmHg, frente a los pacientes del grupo control que presentaron una PAS de 136.2 mmHg. Con una confianza del 95 % los sujetos pertenecientes al grupo de intervención disminuyen la PAS entre 2.7 y 12.4 mmHg.

La media de la PP disminuye con respecto al grupo control 6.2 mmHg. Con una confianza del 95% los sujetos del grupo de intervención disminuyen la PP entre 1.7 y 10.7mmHg.

La puntuación Framingham disminuye 1.7 puntos en el rango de 16 a 19% de probabilidad de ocurrencia de un evento cardiovascular en los próximos 10 años.



### 5.3.6 Comparación de variables cualitativas al final del estudio.

Tabla 42: Comparación de variables cualitativas al final del estudio en el grupo de intervención y grupo control.

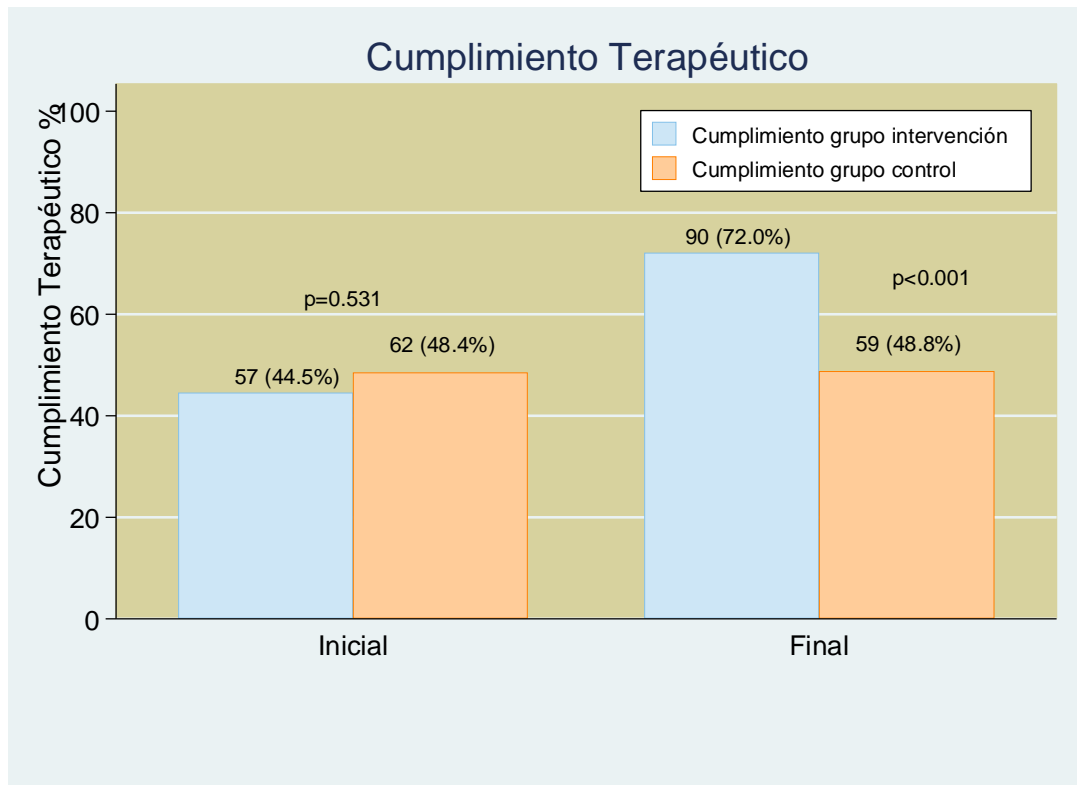
Variables	Intervención	Control	p
<b>Sexo</b>			
-Masculino	53 (42.4)	52 (43.0)	p=0.927
-Femenino	72 (57.6)	69 (57.0)	
<b>Utilización de CPAP</b>			
-No CPAP	120 (96.0)	119 (98.3)	p=0.268
-Si CPAP	5 (4.0)	2 (1.7)	
<b>Hábito de fumar</b>			
-No fumador	84(67.2)	71 (58.7)	p=0.325
-Exfumador	18 (14.4)	25 (20.7)	
-Fumador	23 (18.4)	25 (20.6)	
<b>Hábito de fumar binario</b>			
-No Fumador	102 (81.6)	96 (79.3)	p=0.655
-Fumador	23 (18.4)	25 (20.7)	
<b>Actividad Física</b>			
-No	40 (32.0)	48 (39.7)	p=0.210
-Sí	85 (68)	73 (60.3)	
<b>Obesidad Abdominal</b>			
-No	32 (25.6)	26 (21.5)	p=0.447
-Sí	93 (74.4)	95 (78.5)	
<b>Obesidad (IMC)</b>			
-Normopeso	18 (14.4)	16 (13.2)	p=0.693
-Sobrepeso	42 (33.6)	47 (38.9)	
-Obesidad	65 (52.0)	58 (47.9)	
<b>Obesidad binaria</b>			
-No Obeso	60 (48.0)	63 (52)	p=0.524
-Obeso	65 (52.0)	58 (48)	

Variables	Intervención	Control	p
<b>HTA</b>			
-No	35 (28)	26 (21.5)	
-Sí	90 (72)	95 (78.5)	p=0.237
<b>Dislipemia</b>			
-No	32 (25.6)	29 (24.0)	
-Sí	93 (74.4)	92 (76.0)	p=0.767
<b>Diabetes</b>			
-No	85 (68.0)	91 (75.2)	
-Sí	40 (32.0)	30 (24.8)	p=0.210
<b>GBA</b>			
-No	64 (75.3)	51 (56.0)	
-Sí	21 (24.7)	40 (44.0)	p=0.007
<b>Enfermedad Renal</b>			
-No	120 (96.0)	118 (97.5)	
-Sí	5 (4.0)	3 (2.5)	*p=0.722
<b>Nivel de creatinina</b>			
-Normal	119 (95.2)	113 (93.4)	
-Elevación moderada	3 (2.4)	5 (4.1)	
-IR	3 (2.4)	3 (2.5)	*p=0.773
<b>LOD-Creatinina moderada y/o GFR 30-59</b>			
-No	118 (94.4)	106 (87.6)	
-Sí	7 (5.6)	15 (12.4)	p=0.062
<b>TFG</b>			
-Normal	76 (60.8)	64 (52.9)	
-FG ligeramente disminuida	41 (32.8)	39 (32.2)	
-FG moderadamente disminuida	7 (5.6)	15 (12.4)	
-FG gravemente disminuida	0 (0)	2 (1.7)	
-Fallo renal	1 (0.8)	1 (0.8)	*p=0.161
<b>TFG binaria</b>			
-FG <60	8 (6.4)	18 (14.9)	
-FG >60	117 (93.6)	103 (85.1)	p=0.031

Variables	Intervención	Control	p
<b>Presencia de Microalbuminuria</b>			
-No	110 (91.7)	103 (90.4)	
-Microalbuminuria	6 (5.0)	9 (7.9)	
-Proteinuria	4 (3.3)	2 (1.7)	*p=0.507
<b>Arritmias</b>			
-No	115 (92.0)	111 (91.7)	
-Sí	10 (8.0)	10 (8.3)	p=0.940
<b>Derivación al MAP por HTA</b>			
-No	120 (96.0)	116 (95.9)	
-Sí	5 (4.0)	5 (4.1)	p=0.958
<b>ECV o ER establecida</b>			
-No	107 (85.6)	92 (76.0)	
-Sí	18 (14.4)	29 (24.0)	p=0.056
<b>RCV</b>			
-Riesgo bajo	5 (4.0)	5 (4.1)	
-Riesgo moderado	55 (44.0)	55 (45.5)	
-Riesgo alto	16 (12.8)	12 (9.9)	
-Riesgo muy alto	49 (39.2)	49 (40.5)	p=0.917
<b>Cumplimiento Terapéutico</b>			
-No	35 (28.0)	62 (51.2)	
-Sí	90 (72.0)	59 (48.8)	p<0.001
<b>Síndrome Metabólico</b>			
-No	60 (48.0)	51 (42.1)	
-Sí	65 (52.0)	70 (57.9)	p=0.357

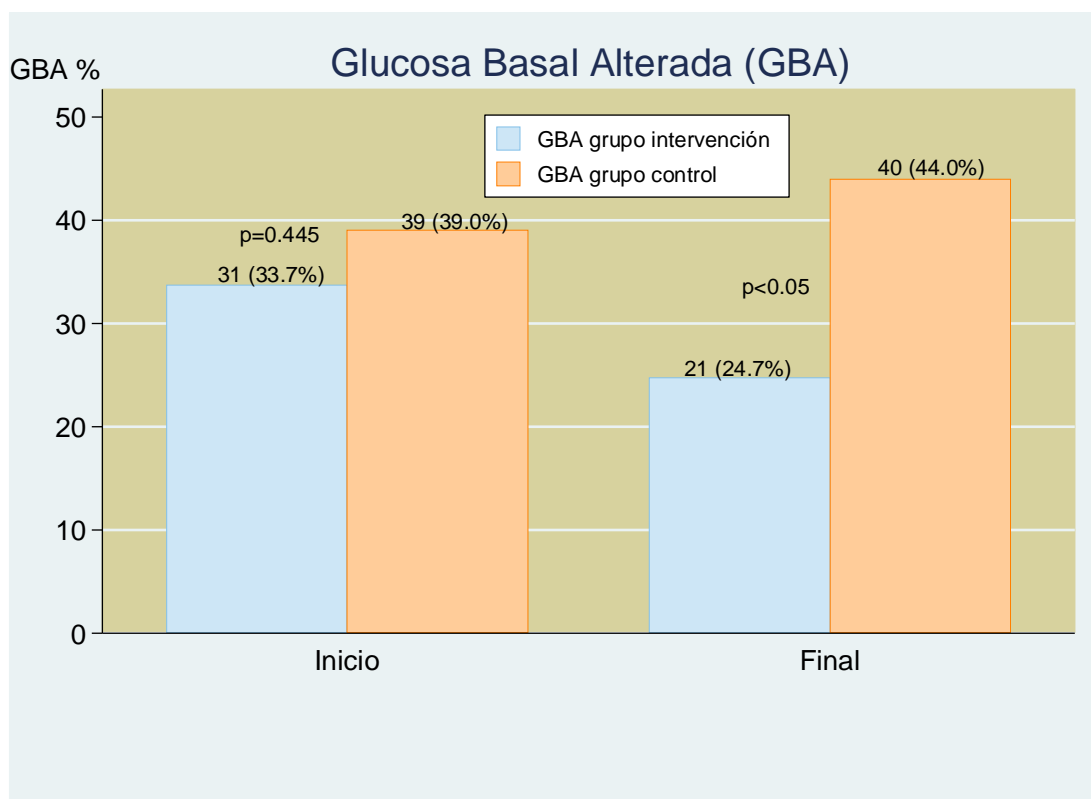
Los datos se presentan como número exacto y (porcentaje) en grupo de intervención y grupo control. La asociación se realiza mediante la prueba de Ji-cuadrado. Cuando alguna de las frecuencias esperadas es inferior a 5 se utiliza como estadístico la prueba exacta de Fisher (\*)

Figura 61: Cumplimiento terapéutico al inicio y final del estudio por grupos de intervención y control.



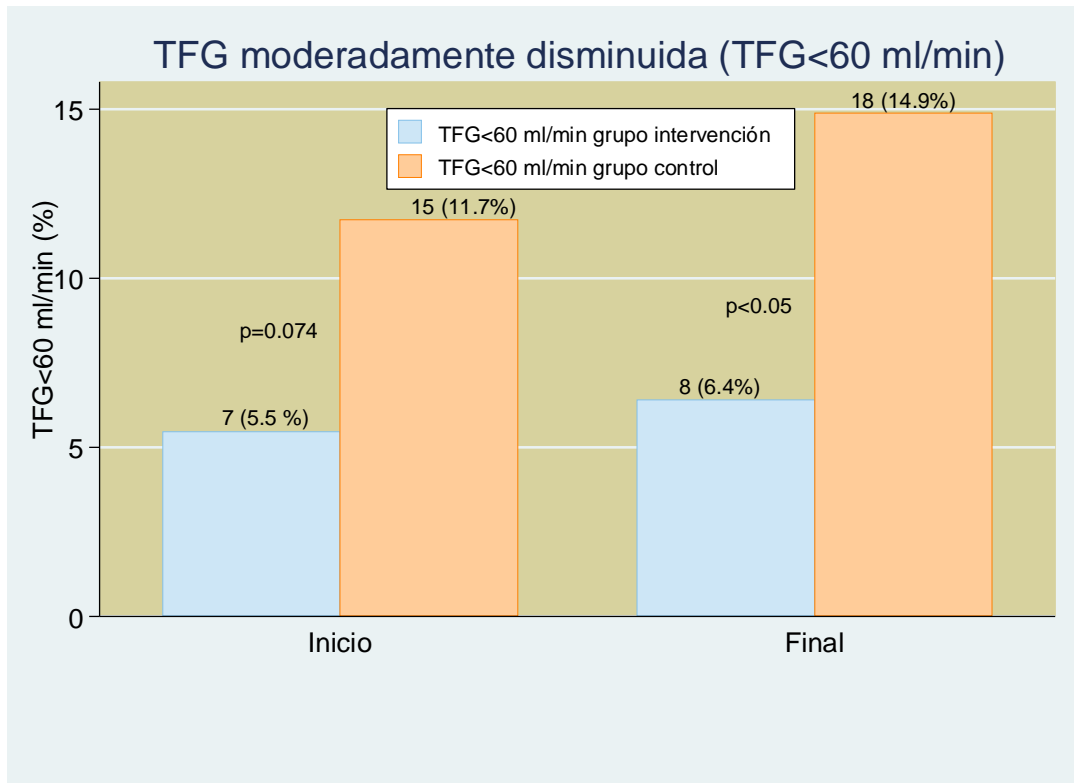
Los datos se expresan como nº exacto y (porcentaje). El cumplimiento terapéutico al final del estudio es mayor en grupo de intervención que en el grupo control ( $P < 0.001$ )

Figura 62: Glucosa Basal Alterada (GBA) al inicio y al final por grupos de intervención y control.



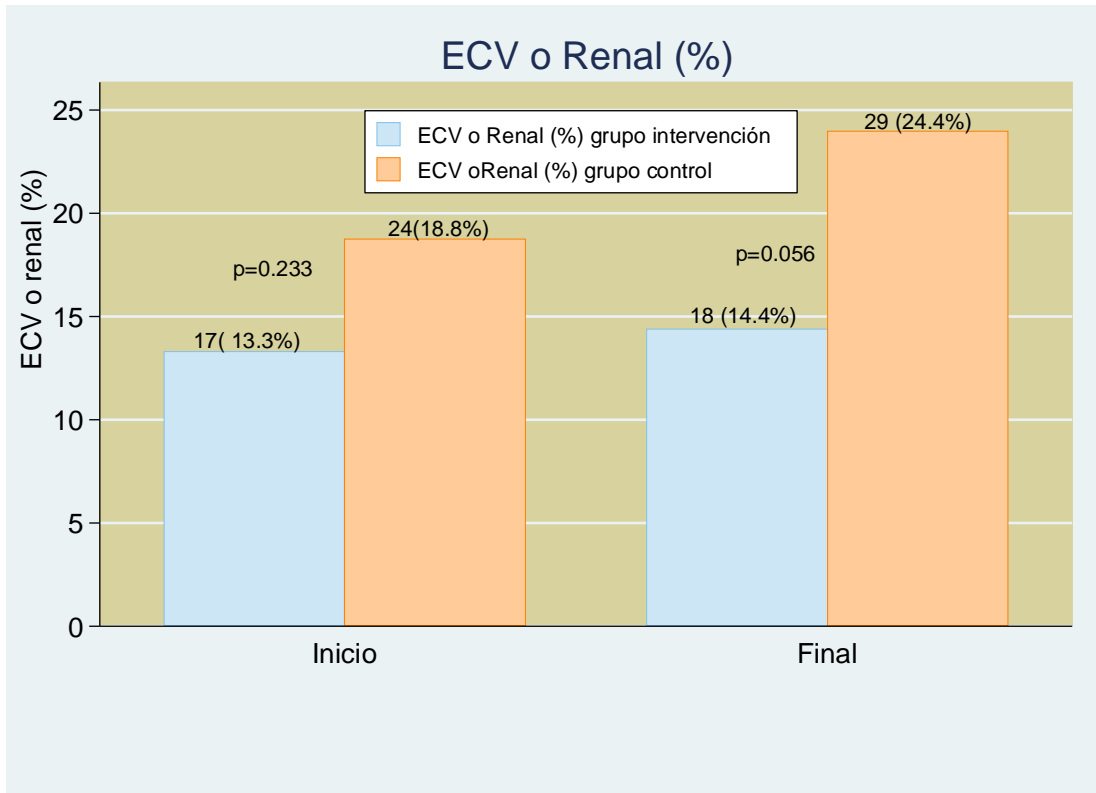
Los datos se expresan como nº exacto y (porcentaje). El porcentaje de pacientes con GBA al final del estudio en el grupo de intervención es inferior al grupo control ( $p < 0.05$ ).

Figura 63: TFG moderadamente disminuida (TFG<60 ml/min) al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control.



Los datos se expresan como nº exacto y (porcentaje). El porcentaje de sujetos con TFG moderadamente disminuido al final del estudio en el grupo de intervención es inferior al grupo control ( $p<0.05$ ).

Figura 64: Enfermedad cardiovascular (ECV) o enfermedad renal al inicio y al final del estudio por grupos de intervención y control.



Los datos se expresan como n° exacto y (porcentaje). El porcentaje de sujetos con ECV o renal al final del estudio en el grupo de intervención es inferior al grupo control ( $p=0.056$ ).

Tabla 43: Resultados de las medidas de impacto utilizadas al concluir el estudio de intervención.

Comparación	RR (IC 95%)	RRR (IC 95%)	RAR (IC95%)	NNT (IC 95%)	p
<b>NO Cumplimiento terapéutico</b> <i>Intervención/control</i>	<b>0.55 (0.39 a 0.76)</b>	<b>0.45 (0.24 a 0.61)</b>	<b>0.23 (0.11-0.35)</b>	<b>4 (3 a 9)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Cumplimiento terapéutico</b> <i>Intervención/control</i>	<b>1.48 (1.19 a 1.83)</b>	<b>-0.48 (-0.83 a -0.19)</b>	<b>-0.23 (-0.35 a -0.11)</b>	<b>-4 (-9 a -3)</b>	
Actividad Física <i>Intervención/control</i>	1.13 (0.93 a 1.36)	-0.13 (-0.36 a 0.07)	-0.08 (-0.19 a 0.04)	-13 (-5.2 a 23)	0.210
Obesidad Abdominal <i>Intervención/control</i>	0.95 (0.82 a 1.09)	0.05 (-0.09 a 0.18)	0.04 (-0.07 a 0.15)	24 (-15 a 7)	0.447
Obesidad binaria <i>Intervención/control</i>	1.08 (0.84 a 1.39)	-0.08 (-0.39 a 0.16)	-0.04 (-0.16 a 0.08)	-25 (-6.1 a 12)	0.524
<b>GBA</b> <i>Intervención/control</i>	<b>0.56 (0.36 a 0.87)</b>	<b>0.44 (0.13 a 0.64)</b>	<b>0.19 (0.05 a 0.32)</b>	<b>5 (3 a 19)</b>	<b>0.007</b>
LOD-Creatinina moderada o GFR 30-59 <i>Intervención/control</i>	0.45 (0.19 a 1.07)	0.55 (-0.07 a 0.81)	0.07 (0.00 a 0.14)	15 (-213 a 7)	0.062
<b>TFG binaria</b> <i>Intervención/control</i>	<b>0.43 (0.19 a 0.95)</b>	<b>0.57 (0.05 a 0.81)</b>	<b>0.08 (0.01 a 0.16)</b>	<b>12 (6 a 122)</b>	<b>0.031</b>
ECV o ER establecida <i>Intervención/control</i>	0.60 (0.35 a 1.02)	0.4 (-0.02 a 0.65)	0.1 (0.00 a 0.19)	11 (-333 a 5)	0.056
Hábito de fumar binario <i>Intervención/control</i>	0.89 (0.54 a 1.48)	0.11 (-0.48 a 0.46)	0.02 (-0.08 a 0.12)	44 (-13 a 8)	0.654
<b>Controlados HTA en diabetes</b> <i>Intervención/control</i>	<b>1.90 (1.09 a 3.29)</b>	<b>-0.90 (-2.29 a -0.09)</b>	<b>-0.35 (-0.60 a -0.10)</b>	<b>-3 (-10 a -2)</b>	<b>0.009</b>
<b>No controlados HTA En diabetes</b> <i>Intervención/control</i>	<b>0.42 (0.21 a 0.84)</b>	<b>0.58 (0.16 a 0.79)</b>	<b>0.35 (0.10 a 0.60)</b>	<b>3 (2 a 10)</b>	<b>0.009</b>
<b>Controlados HTA</b> <i>Intervención/control</i>	<b>1.40 (1.19 a 1.65)</b>	<b>-0.40 (-0.65 a -0.19)</b>	<b>-0.26 (-0.37 a -0.14)</b>	<b>-4 (-7 a -3)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>No controlados HTA</b> <i>Intervención/control</i>	<b>0.28 (0.14 a 0.55)</b>	<b>0.72 (0.45-0.86)</b>	<b>0.26 (0.14 a 0.37)</b>	<b>4 (3 a 7)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Síndrome Metabólico <i>Intervención/control</i>	0.9 (0.72 a 1.13)	0.1 (-0.13 a 0.28)	0.06 (-0.07 a 0.18)	17 (-15 a 6)	0.357

RR: Riesgo Relativo. IC: Intervalo de confianza. RRR: Reducción Relativa del Riesgo.  
RAR: Reducción absoluta del riesgo. NNT: Número de pacientes necesarios para tratar.



La diferencia significativa a favor de la intervención frente al grupo control en las variables cumplimiento terapéutico, GBA (glucosa basal alterada), TFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, controlados HTA en diabéticos o bien controlados en HTA, sugieren que la intervención fue más eficaz que el tratamiento usual en la prevención del incumplimiento, prevención de la GBA, evitar que la TFG presentase niveles inferiores a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y el control de la HTA en diabéticos o en la población total.

El RR estimado para el cumplimiento terapéutico indica que el grupo intervenido multiplica por 1.48 (IC 95%: 1.19-1.83) el riesgo de que el paciente sea cumplidor. La RRR es el complemento del RR y por tanto la intervención reduce el riesgo de incumplimiento en un 45% relativo a lo que ha ocurrido con el grupo control. La RAR es 0.23 (IC 95%: 0.11-0.35). La diferencia de riesgos estimada indica que se reduce en un 23% el riesgo de incumplimiento. Por cada 100 personas intervenidas 23 dejan de ser incumplidoras. La interpretación del NNT sería que necesitamos tratar a 4 personas en el grupo de intervención (IC95%: 3 a 9) para prevenir un incumplimiento.

El RR estimado para la GBA (glucosa basal alterada) nos indica que el riesgo de presentar niveles de glucemia en no diabéticos superiores a 100 mg/dl es 1.78 (1/0.56) veces superior en controles que en el grupo intervenido (IC95%:1.15 a 2.75). La RRR de 0.44 (IC95%:0.13 a 0.64) indicó que la intervención con respecto al grupo control reduce en un 44% el riesgo de aparición de GBA en el grupo de no diabéticos. La diferencia de riesgos estimada indica que se reduce en un 19% el riesgo de GBA si el paciente pertenece al grupo intervenido. Por cada 100 personas intervenidas evitamos que 19 presenten GBA. El NNT de 5 (IC95%:3 a 19) nos indica que necesitaríamos intervenir a 5 personas para evitar un caso de GBA.

El RR estimado para la TFG binaria (TFG <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) nos indica que el riesgo de presentar niveles de TFG <60 es 2.33 veces superior en el grupo control que en el intervenido (1/0.43) (IC95%:1.05 a 5.14). La RRR de 0.57 (IC95%:0.05 a 0.81) nos indica que la intervención reduce el riesgo de presentar niveles de TFG <60 ml/min/1.73 un 57% relativo a lo que ha ocurrido con el grupo control. La RAR es 0.08 (IC 95%: 0.01 a 0.16). La diferencia de riesgos estimada

indica que se reduce en un 8% el riesgo de aparición de niveles inferiores a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Por cada 100 personas intervenidas evitamos que 8 disminuyan el valor TFG. La interpretación del NNT sería que necesitamos tratar a 12 personas (IC95%: 6 a 122) en el grupo de intervención (IC95%: 3 a 9) para evitar un caso de TFG < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

El RR estimado para la variable controlados HTA en diabéticos nos indica que tener controlada la TA siendo diabético es 1.9 veces superior en el grupo de intervención. La RRR de no control de HTA en diabéticos es de 0.58 (IC95%: 0.16-0.79) nos indica que la intervención reduce el riesgo de no control en un 58%. La diferencia de riesgos estimada indica que se reduce en un 35% el riesgo de no control de la TA en diabéticos. Por cada 100 personas intervenidas evitamos que 35 no estén controladas. Necesitaríamos tratar a 3 personas para evitar un caso de no control.

El RR estimado para la variable controlados HTA en población total nos indica que tener controlada la TA es 1.4 veces superior en el grupo de intervención. La RRR de no control de HTA es de 0.72 (IC 95%: 0.45-0.86) nos indica que la intervención reduce el riesgo de no control en un 72%. La diferencia de riesgos estimada indica que se reduce en un 26% el riesgo de no control de TA. Por cada 100 personas intervenidas evitamos que 26 no estén controladas. Necesitaríamos tratar a 4 personas para evitar un caso de no control.

#### 5.4 RESULTADOS EN LA FASE DE INTERVENCIÓN

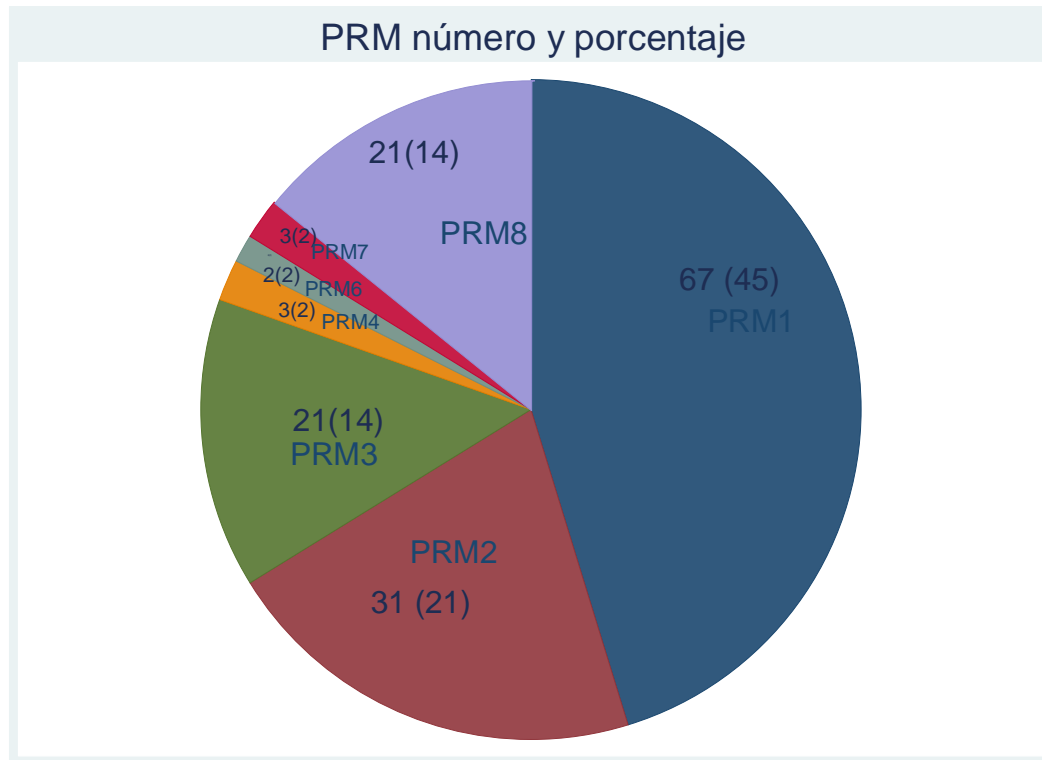
Obtuvimos un total de 148 PRM, divididos en los siguientes tipos: PRM1 episodios de incumplimiento; PRM2 probable problema de salud insuficientemente tratado; PRM3 probabilidad de efecto adverso o envío de tarjetas amarillas (farmacovigilancia), retirada de medicamentos por cambio en indicaciones o modificaciones del balance beneficio/riesgo; PRM4 duplicidades; PRM6 errores en la prescripción por falta de coordinación de tratamientos en las distintas especialidades; PRM7 contraindicaciones y PRM8 interacciones.

Tabla 44: Tabla de clasificación de los PRM según su número y porcentaje.

<b>PRM</b>	<b>n (nº absoluto)</b>	<b>Porcentaje (%)</b>
<b>PRM1</b>	67	45
<b>PRM2</b>	31	21
<b>PRM3</b>	21	14
<b>PRM4</b>	3	2
<b>PRM6</b>	2	2
<b>PRM7</b>	3	2
<b>PRM8</b>	21	14
<b>Total</b>	148	100

Los resultados se expresan como número exacto y porcentaje del total.

Figura 65: Gráfico de sectores de los PRM en número y (porcentaje)



## **CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN**

### **6.1 JUSTIFICACIÓN**

La ECV tiene una estrecha relación con el estilo de vida y factores fisiológicos y bioquímicos modificables. Tanto el proyecto MONICA de la OMS (29) (30), como los modelos epidemiológicos (31) (32), sugieren que cambios en dieta, estilos de vida o prevalencia de factores de riesgo podrían ser razones poderosas que expliquen el éxito logrado al disminuir el impacto en la enfermedad cardiovascular.

En España, Flores-Mateo et al. (33) a través del modelo IMPACT, cuyo propósito es explicar que descenso de la mortalidad por enfermedad en un periodo de tiempo (1988-2005) pueda ser debida a factores de riesgo o a intervenciones terapéuticas individuales, determinaron que aproximadamente el 47% de la caída de la mortalidad se atribuye a la mejora en el tratamiento y un 50% a cambios en los factores de riesgo. Cambios en el colesterol determinan cerca de un 31% en la caída de mortalidad y cambios en la PAS generan cambios en la mortalidad de aproximadamente un 15%. Estos datos justificarían cualquier tipo de programa de intervención.

Nuestro estudio partió del convencimiento de la importancia del trabajo coordinado con el centro de salud para conseguir una modificación de los estilos de vida, un mejor cumplimiento terapéutico, y un mejor control clínico del paciente, a través de sus factores de riesgo. Todo ello desde la perspectiva del principio de autonomía del paciente, el paciente debe sentirse responsable de su tratamiento y debe saber que la modificación en los estilos de vida o seguir el tratamiento indicado, incidirán positivamente en el proceso.

## 6.2 SITUACIÓN DE LOS PARÁMETROS CARDIOVASCULARES EN LA POBLACIÓN ANALIZADA

Partimos de una muestra que no es población general, pues se trata de pacientes de edad comprendida entre 35 y 87 años, con RCV moderado alto.

El estudio EUROASPIRE III (2006-2007) (36), que documenta el grado de implementación de las guías en la práctica clínica mediante un grupo aleatorizado de 8.966 pacientes con ensayos clínicos en 12 países europeos, muestra que en el caso de España debemos mejorar el control de pacientes de alto riesgo sin enfermedad cardiovascular sobre todo del IMC, los datos determinan un 15.0% de control en España frente al 19.2% de control en el resto de países, en individuos no diabéticos. En nuestro estudio con valores medios de IMC de 30.5 Kg/m<sup>2</sup> presentaron un porcentaje de control de sólo el **11%**. En el caso de población diabética el estudio EUROASPIRE determina que hay un 8.9% de control en España y en el resto de países el control es del 11.1%. En nuestro estudio el porcentaje de control del IMC en diabéticos fue de **7.8%**.

Sin embargo, en el estudio referenciado, el control lipídico en España es superior a la media (40.5% de control en España frente al 33.7% de media de control en el resto de países en no diabéticos). En nuestro estudio el porcentaje de control lipídico al inicio en no diabéticos es del **58%**. En diabéticos hay un 36.8% de control en España frente al 33% de media de control en el resto de países. En nuestro estudio el control lipídico en diabéticos fue del **67%**.

En cuanto al control de la PA, 27,0% de media de control en España frente al 36.1% en el resto de países en no diabéticos. En nuestro estudio el porcentaje de control de TA en no diabéticos es del **42%**. En población diabética, el 11.2% de control en España frente al 13.4 en el resto de países. En nuestro estudio el porcentaje de control de la HTA en diabéticos fue del **35%**.

Años más tarde, el estudio PRESCAP 2010 (41) nos informa que el control de la PA es del 46.3%. En este estudio se incluyen pacientes mayores de 18 años diagnosticados de HTA que recibían tratamiento farmacológico antihipertensivo. Se consideró un buen control cuando la PAS<140 mmHg y PAD<90 mmHg (<130

y <80 mm en pacientes con diabetes y nefropatía). En nuestro estudio la edad de los pacientes es mayor y se consideró al diabético controlado ya según las últimas recomendaciones PAS<140 y PAD<85 mmHg. Nuestros datos de control de HTA al comienzo del estudio fueron de un 42% en no diabéticos y un 35% en diabéticos. Nuestro estudio que comienza a finales del 2010, con estas connotaciones diferentes, presenta datos similares al PRESCAP 2010.

El estudio HISPALIPID determinó la prevalencia global en consultas ambulatorias de los pacientes con dislipemia que fue del 24.3% (42). Los datos de prevalencia en nuestro estudio son muy superiores (71%), nuestra muestra proviene de una población de 35-87 años con RCV moderado alto. Lo mismo ocurre con los últimos datos actualizados en Europa sobre HTA aportados por las nuevas guía europeas 2013 ESH/ESC (39), cuyas cifras se encuentran de un 30-45% con un fuerte aumento con la edad. El porcentaje de HTA en nuestra muestra fue de un 71%.

El estudio DIABET (44) determina por primera vez en España la prevalencia de trastornos en el metabolismo de hidratos de carbono, así como su asociación con distintos factores de riesgo. Un 28.6% tiene alguna alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono. La prevalencia de diabetes ajustada por edad y sexo fue del 13.8%, de los cuales aproximadamente la mitad tenían diabetes desconocida, un 6%.

En nuestro estudio el porcentaje de diabetes fue del 25%, 64 individuos. Además se detectaron probables casos de diabetes que se definieron como diagnóstico de diabetes negativo y HbA1c>6.5. Fueron 25 casos de 231, lo que representó un 9.8%.

### 6.3 REFERENCIAS EN ESPAÑA Y OTROS PAÍSES

En un estudio prospectivo multifase (194), con una fase observacional y un ensayo controlado y randomizado en el Servicio de Farmacia de un centro médico de la Armada en Washington, se reclutaron 200 pacientes de edad mayor de 65 años y con al menos 4 medicaciones crónicas.

Tras una fase inicial de 2 meses, donde se determinó la línea base de adherencia, PAS y LDL-colesterol, los pacientes pasaron a una etapa de intervención de 6 meses donde recibieron un programa de atención farmacéutica, tras la fase de intervención fueron randomizados para continuar con atención farmacéutica frente a cuidado farmacéutico usual, durante 6 meses adicionales. 77.1% de hombres con una media de 78 años. Se definió la adherencia a la medicación como la proporción de medicamentos consumidos del total de prescritos.

El cumplimiento terapéutico al inicio fue de 61.2% y después de 6 meses de intervención, la adherencia a la medicación se incrementó a un 96.9% y este aumento en el cumplimiento estuvo asociado con mejoras significativas en PAS. Seis meses después de la randomización la persistencia de adherencia a la medicación disminuyó al 69.1%, entre aquellos pacientes sometidos al cuidado usual, mientras que se mantuvo en el grupo intervenido al 95% con una diferencia estadísticamente significativa. Este cambio estuvo asociado con disminuciones significativas en la reducción de la PAS en el grupo intervención (-6.9mmHg; IC95%:-10.7 a -3.1) frente al grupo control (-1mmHg; IC95%: -5.9 a 3.9 mmHg;  $p=0.04$ ).

Nuestros resultados de cumplimiento terapéutico al inicio no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupo de intervención y grupo control: 44.5% frente a 48.4%. Al final del estudio las diferencias si fueron estadísticamente significativas entre el grupo de intervención y grupo control: 72% frente a 48.8% ( $p<0.001$ ). La media de la PAS en el grupo de intervención disminuye 6.4 mmHg con respecto a la media del grupo control (IC 95%:-2.6 a -10.2). Los datos son muy similares.

Según un reciente meta análisis (195), que recoge 30 estudios randomizados y controlados con 11.765 participantes, la mayoría de los estudios procedían de EEUU, 3 de Sudamérica, 3 de Asia, 2 de Europa y 2 de Australia. Estos estudios evaluaron la intervención realizada por farmacéuticos en pacientes adultos con FRCV. Las intervenciones fueron llevadas a cabo sólo por farmacéuticos o en colaboración con doctores y/o enfermeras. Las actividades realizadas fueron: educación al paciente, sistemas de recuerdo, manejo de la medicación, feed-back



con otros profesionales sanitarios y medida de los FRCV. Los ensayos incluían un grupo de cuidado usual. Se midió la PAS, colesterol Total, LDL-colesterol y hábito de fumar. Los estudios que afectaban sólo pacientes con diabetes fueron excluidos. El rango de edad de los participantes en los ensayos incluidos fue de 52 a 77 años con un 54% de mujeres. La duración de los ensayos osciló entre 3 y 24 meses.

La intervención farmacéutica se asoció con disminuciones estadísticamente significativas de la PAS (-8.1 mmHg IC95%: -10.2mmHg a -5.9 mmHg; en 19 ensayos), la PAD (-3.8 mmHg IC95%: -5.3 a 2.3; 19 ensayos) el colesterol Total (-17.4 mg/dL IC95%: -25.5 a -9.2; 9 ensayos), el LDL-colesterol (-13.4 mg/dL IC95%: -23.0 a -3.8; 7 ensayos) comparados con el cuidado usual en el grupo control. Hubo una reducción significativa en el riesgo de fumar en el grupo de cuidado farmacéutico (RR 0.77 IC 95%: 0.67 a 0.89; 2 ensayos).

En nuestro estudio la media de la PAS en el grupo de intervención disminuye 6.4 mmHg con respecto a la media del grupo control (IC 95%:-2.6 a 10.2). Los datos son muy similares. La media de la PAD disminuye 1.5 mmHg pero esta diferencia no resulta ser estadísticamente significativa con respecto al grupo control. La media del colesterol total en el grupo de intervención disminuye 5.4 mg/dL con respecto al grupo control, pero esta diferencia no resulta ser estadísticamente significativa. Lo mismo nos ocurre con el colesterol LDL cuya media disminuye 5.5 mg/dL y no llega a ser estadísticamente significativo. Hubo una reducción no significativa del RR de fumar.

En nuestro estudio, con respecto a los pacientes diabéticos, la media de la variable diferencia de glucemia final/inicial disminuyó 28.7 mg/dl más en el grupo de intervención que en el grupo control, con un IC 95% entre 55.4 y 2.0 mg/dl. Existe además una disminución de la Hb glicosilada de 0.7% más en el grupo de intervención que en el grupo control con tendencia a la significación ( $p=0.064$ ). Con respecto a la PAS existe además una disminución de 8.2 mmHg más en el GI que en el GC de la PAS sin significación estadística. El colesterol Total disminuye 19.9 mg/dl más en el GI que en el GC con significación estadística.

El estudio de FornosJA et al en 2006 (196), realizado con pacientes diabéticos tipo 2, ha sido incluido en algunas revisiones sistemáticas internacionales posteriores que aportan evidencia sobre el efecto positivo de la atención farmacéutica sobre la enfermedad cardiovascular en general (197), o el control de la PA en particular (198). Se trata de un ensayo clínico randomizado conducido en 12 farmacias comunitarias en la provincia de Pontevedra con 112 pacientes, durante un año. El grupo control recibió cuidado usual y el grupo intervención se incluyó en un programa de seguimiento farmacoterapéutico. El programa individualizado incluyó la detección y resolución de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRMs) y educación en diabetes. Hubo una diferencia significativa en los cambios desde la línea de base entre el GI y el GC en los niveles de glucemia en ayunas 154 mg/dl (61.3 mg/dl) versus 168 mg/dl (57.8 mg/dl), la hemoglobina glicosilada 7.9% (1.7%) versus 8.4% (1.9%) y la PAS 135 mmHg (16.4 mmHg) versus 150 mmHg (19.9mmHg).

En un reciente meta análisis sobre intervenciones farmacéuticas (199) que incluyó 36 artículos sobre diabetes, 18 de ellos ensayos clínicos controlados, aportando información de 2.247 pacientes en 16 estudios, se encontró una reducción significativa en la hemoglobina glicosilada en el grupo de intervención ( $1.0\% \pm 0.28\%$ ,  $p < 0.001$ ) pero no en los controles ( $0.28\% \pm 0.29\%$ ,  $p = 0.335$ ). Las intervenciones farmacéuticas redujeron más los valores de HbA1c ( $0.62\% \pm 0.29\%$ ;  $p = 0.03$ ) sobre los controles. Las intervenciones farmacéuticas más utilizadas fueron la educación sobre diabetes y el manejo de medicamentos

Se observa que los datos obtenidos son similares a ensayos clínicos realizados en otros países o en España. Llamamos especialmente la atención los valores de PAS, los de hemoglobina glicosilada y el cumplimiento.

#### 6.4 CONSECUCIÓN DE OBJETIVOS.

Evaluamos la efectividad de la atención farmacéutica en la mejora del control de los FRCV en pacientes con RCV moderado-alto o con ECV o renal establecida.

Se observa una tendencia a un mayor control por parte del grupo de intervención en la mayor parte de los FRCV estudiados, con respecto al grupo control.

Los individuos que presentaron un mayor riesgo, los diabéticos o muestras previamente definidas de alto o muy alto RCV se beneficiaron más de la intervención, aunque tal y como apunta la paradoja de Rose (28), la mayor parte de las muertes en una población se producen en individuos con menos riesgo, simplemente porque son más numerosos que los individuos con alto riesgo en los que paradójicamente aparecen menos episodios en cifras absolutas. Esta paradoja unida a que el proceso aterosclerótico comienza de forma insidiosa, probablemente ya en la vida intrauterina, nos orienta a que controlemos los FRCV y además aquellos parámetros que nos informan sobre un daño subclínico, o como hemos ido definiendo a lo largo de la exposición como lesiones en órgano diana. De ahí que hayamos generado variables a partir de nuestros datos que pudiesen darnos información sobre el comportamiento previo a la aparición del proceso como tal.

a) Evaluación del RCV:

La valoración del RCV se realizó mediante método SCORE y mediante la ecuación D'Agostino de Framingham.

La valoración del RCV mediante el método SCORE al inicio y al final de nuestro estudio, se realizó mediante la prueba de simetría exacta que evaluó el cambio de los pacientes de categoría. Si se analizan los resultados de forma global, se observó que los cambios de categoría que disminuyeron el RCV fueron mayores que los cambios de categoría que aumentaron el RCV y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Al valorar esta prueba por grupo de intervención y grupo control resultó que en el grupo de intervención ocurrió esto mismo pero no llegó a ser significativo, sin embargo en el grupo control donde no hubo intervención, la diferencia de porcentajes de cambio se produjo a favor del aumento de RCV y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

En cuanto a la valoración del RCV por Framingham, la Puntuación Framingham en la muestra de diabéticos disminuye con significación estadística. La media de la variable diferencia de la puntuación Framingham final/inicial, disminuyó casi 2 puntos más en el grupo de intervención que en el grupo control. Tendencia parecida presenta el RCV Framingham, sin significación. Al valorar dicha puntuación en diabéticos al final del estudio, la media de la puntuación Framingham disminuyó 2.2 puntos con respecto al grupo control en el rango de porcentajes del 25 al 23% de sufrir un evento cardiovascular. Comportamiento parecido presentó la muestra previamente definida de alto RCV donde la puntuación Framingham disminuye 1.7 puntos en el rango de 19 a 16% de probabilidad de ocurrencia de un evento cardiovascular. Desde el punto de vista de la interpretación clínica de este dato, los individuos con un valor >20% tendrían un RCV alto.

b) Evaluación de los FRCV:

La comparación de las principales FRCV al principio y al final del estudio teniendo en cuenta los cambios nos determinaron que la PAS, la PAD, la PP disminuyeron con respecto al grupo control pero sin diferencias estadísticamente significativas. Si encontramos diferencias estadísticamente significativas en la glucemia.

En los pacientes diabéticos si encontramos diferencias en la glucemia estadísticamente significativas y en la hemoglobina glicosilada con tendencia a la significación. El colesterol total disminuye de manera significativo. Triglicéridos, colesterol-LDL y colesterol no HDL disminuyen pero sin significación.

En cuanto a la variable actividad física, ambos grupos intervención y control presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor de aumentar la actividad física. Este dato nos permite determinar hasta qué punto ha podido haber una cierta contaminación de grupos. Nuestra población es una comunidad pequeña y cerrada y se dio el caso de que dentro de una misma familia teníamos pacientes integrados en el grupo intervención y en el grupo control. Por igual podemos decir de amigos y familiares.

Podemos decir que inicialmente hubo un enmascaramiento del participante en cuanto a su inclusión al grupo de intervención o al grupo control. En etapas posteriores es posible que esta información no se pudiera mantener y los propios vecinos comentaran las actividades que se realizaban, de modo que muy posiblemente el grupo control pudiera verse influido por las actividades desarrolladas en el grupo intervención.

Aunque ha habido un mayor porcentaje de cambio de categorías hacia una disminución de obesidad que hacia un aumento, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Sin embargo los datos obtenidos de obesidad abdominal determinaron un 9% más de cambio a obesidad abdominal en el grupo de intervención, y este dato fue estadísticamente significativo. Observamos un dato muy parecido en el grupo control.

La variable hábito de fumar no presentó diferencias estadísticamente significativas.

Se detectaron cambios en el control de la HTA en la población global, pasando de un 41% a un 77% al final. Tanto el grupo de intervención como el grupo control presentan diferencias estadísticamente significativas a favor de aumentar el control de la HTA. En cuanto a los pacientes diabéticos se pasa de un control de la HTA de un 35% a un 59%. El GI presenta diferencias estadísticamente significativas a favor de aumentar el control de la HTA, con una diferencia de porcentaje para el grupo de intervención del 33%. No siendo la diferencia estadísticamente significativa para el grupo control.

En el caso de la variable "controlados dislipemias RCV muy alto", la diferencia fue estadísticamente significativa en el grupo de intervención, con una diferencia a favor del control de la dislipemia de un 16%. El cambio en el grupo control no fue estadísticamente significativo.

La comparación al final del estudio por grupo de intervención y grupo control nos determina que la media de la PAS en el grupo de intervención

disminuye 6.4 mmHg con respecto al grupo control, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. La media de la PP en el grupo de intervención disminuye 5 mmHg con respecto a la media del grupo control y esta diferencia fue estadísticamente significativa.

No existen diferencias estadísticamente significativas en los grupos de intervención y control para cada una de las variables bioquímicas, exceptuando la media de la variable urea que fue inferior en el grupo control.

En el caso de los pacientes diabéticos, la diferencia de medias es más importante, en el caso de la PAS fue de 12.7 mmHg. La media de la PP disminuye con respecto al grupo control 12 mmHg. Desde el punto de vista de la interpretación clínica de este dato los controles se encuentran en el rango > 60 mmHg, factor pronóstico de daño orgánico en el anciano, y en el grupo intervención estamos en niveles por debajo de 60 mmHg.

Un 90% de pacientes intervenidos presentaron un control de la TA frente al 64.2% del grupo control. Siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Los diabéticos presentaron un control de la HTA del 74.2% en el grupo de intervención y de un 39.1 en el grupo control y esta diferencia fue estadísticamente significativa. No existieron diferencias estadísticamente significativas al final del estudio entre los grupos intervención y control en las variables "controlados" para el resto de los FRCV.

c) Evaluación del cumplimiento terapéutico:

En cuanto a la evaluación del cumplimiento terapéutico al principio y al final del estudio teniendo en cuenta los cambios, en el grupo de intervención, un 28% más de pacientes cambiaron de incumplimiento a cumplimiento y esta diferencia fue estadísticamente significativa. En el grupo control los cambios fueron prácticamente iguales en un sentido y en otro.

La comparación al final del estudio por grupo de intervención y grupo control presenta una diferencia significativa a favor del grupo intervención (48.8% en grupo control frente a un 72% en grupo intervención).

d) Detección de FRCV en la población, no diagnosticados:

A lo largo del estudio se detectaron FRCV en la población estudiada no diagnosticados: 12 nuevos casos de HTA, 13 nuevos casos de dislipemias, 8 nuevos casos de diabetes y 9 nuevos casos de ECV o renal establecida. Asimismo se derivó al MAP en el análisis inicial por HTA a 28 participantes (11%) y en el análisis final se derivaron a 10 pacientes (4%).

e) Resultados en la fase de intervención:

Por fin, se analizaron los tratamientos indicados para controlar el RCV desde el punto de vista de la necesidad, efectividad y seguridad. El PRM más importante detectado fue el incumplimiento terapéutico. Se detectaron en los episodios de seguimiento un 45% de incumplimientos, un 21% de problema de salud insuficientemente tratado y un 14% de episodios en los que se detecta un posible efecto adverso, entre los más importantes. Se podría decir que al detectar estos casos de incumplimiento durante la intervención pudimos actuar sobre ellos y de esta manera conseguir el importante impacto sobre cambio en la adherencia obtenido.

## 6.5 CONSIDERACIONES FINALES

La práctica clínica requiere la toma de decisiones sobre actividades preventivas, terapéuticas y pronósticas. Con frecuencia existen dificultades para trasladar los resultados de una investigación a la práctica clínica por la forma en que habitualmente se presentan los resultados en términos de:  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ , riesgo relativo, odds ratio, reducción absoluta del riesgo, fracción atribuible poblacional o fracción etiológica. Por otra parte los resultados de un estudio pueden ser estadísticamente significativos y no ser clínicamente relevantes por lo que necesitamos instrumentos que nos permitan decidir si una actitud determinada o un tratamiento específico deben ser incorporados en la rutina diaria.

La medicina basada en la evidencia incorpora la utilización de términos, como el número necesario de pacientes a tratar para reducir un evento (NNT) que

cada vez se utiliza con más frecuencia porque expresa de una manera muy evidente los beneficios de utilizar un tratamiento o actividad preventiva sobre un control, indicando por así decir "el precio a pagar para obtener un beneficio".

Necesitamos tratar a 4 personas en el grupo intervención para prevenir el incumplimiento, necesitamos tratar a 12 personas en el grupo de intervención para evitar un caso de  $TFG < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ , necesitaríamos intervenir a 5 personas para evitar un caso de GBA, necesitaríamos tratar a 4 personas para evitar un caso de no control de la TA, necesitaríamos tratar a 3 personas para evitar un caso de no control de la TA en diabéticos en el grupo de intervención.

La práctica de la medicina basada en la evidencia considera el ensayo clínico aleatorizado como el estándar para valorar la eficacia de las tecnologías sanitarias y recomienda que las decisiones se tomen, siempre que se pueda, con opciones diagnósticas o terapéuticas de demostrada eficacia.

Por otro lado, aparte de los resultados clínicos, también deberían abordarse resultados humanísticos (calidad de vida, satisfacción) y económicos (minimización de costes, coste-efectividad), para dar respuesta a otras preguntas relevantes desde el punto de vista del paciente. Por tanto se necesitarían estudios de calidad que exploren el impacto de la intervención farmacéutica en resultados económicos y humanísticos.



## **CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES**

1. La puesta en marcha de un programa de atención farmacéutica en pacientes con RCV moderado-alto o con ECV mejora el control de sus objetivos terapéuticos en los valores de PAS, PP, colesterol Total y adherencia al tratamiento.
2. El seguimiento del programa permite comprobar la disminución del RCV en la población intervenida.
3. El control de los FRCV es más importante en los diabéticos y muestras previamente definidas de alto RCV o muy alto RCV.
4. El estudio nos ha permitido detectar 2 variables GBA y TFG<60 como variables de daño subclínico, estadios previos a la posible lesión aterosclerótica que significativamente presentan una disminución con respecto al grupo control.

Conflicto de intereses.

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European cardiovascular disease statistics. Brussels, Sophia Antipolis: European Heart Network, European society of cardiology; 2012. Report No.: ISBN 978-2-9537898-1-2.
2. Tunstall-Pedoe. MONICA monograph and multimedia sourcebook. [Online].; 2003. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241562234.pdf>.
3. Villar F, Banegas J, Donado J, Rodriguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007. Report No.: ISBN 978-84-690-9154-8.
4. Royo-Bordonada M, Lobos Bejarano J, Villar Alvarez F, Sans S, Perez A, Pedro-Botet et al J. Comentarios del Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular (CEIPC) a las guías europeas de prevención cardiovascular 2012. Rev Esp Salud Pública. 2013; 87: p. 103-20.
5. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos M, Elosua R, Violan-Fors Cea. Análisis de la disminución de la mortalidad por enfermedad coronaria en una población mediterránea: España 1988-2005. Rev Esp Cardiol. 2011; 64: p. 988-96.
6. Instituto Nacional de estadística. Defunciones según la causa de muerte 2012. Tablas nacionales. [Online].; 2012 [cited 2014. Available from: <http://ine.es>.
7. Rodriguez Artalejo F, Banegas Banegas J, Guallar Castellón P. La mortalidad cardiovascular disminuye ¡pero los muertos aumentan! Clin Invest Arteriscl. 2001; 13: p. 68-9.
8. Civeira F. La prevención de las enfermedades cardiovasculares requiere la prevención del desarrollo de la arteriosclerosis y sus factores de riesgo. Clin

- Invest Arterioscl. 2013 13;: p. 110-1.
9. Gonzalez-Juanatey JR , Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano J, Vitale G. Prevalence and characteristics of lipid abnormalities in patients treated with statins in primary and secondary prevention in Spain DYSIS-Spain study. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64: p. 284-94.
  10. Gil-Núñez A, Vivancos J, Gabriel R. Proyecto Ictus del grupo de estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología (Diagnosis and secondary prevention measures in patients hospitalized for cerebral infarction in Spain. The DIAPRESIC study). *Med Clin (Barc).* 2008; 131: p. 765-9.
  11. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica. segunda ed. Sweetman , editor. Barcelona: Pharma editores SL; 2006.
  12. Rodriguez-Artalejo F, Banegas J, Herruzo Cabrera J, Rey Calero J. Causalidad en epidemiología. En: Piedrola G. *Medicina Preventiva y Salud Publica.* 10th ed. Barcelona: Masson; 2001.
  13. Nabel EG. Cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2003; 349: p. 60-7.
  14. Grundy SM , Pasternak R, Greeland P , Smith S Jr , Fuster V. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assesment ecuations: a statement for healthcare professionals from de American Heart association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999; 100: p. 1481-92.
  15. Smith S, Jackson R, Thomas A, MD P, Fuster V, Yusuf Sea. Principles for National and Regional Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention. *Circulation.* 2004; 109: p. 3112-21.
  16. Maiques Galán A, Villar Alvarez F, Brotons Cuixart C, Torcal Laguna J, Orozco-Beltrán D, Navarro Perez Jea. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten primaria.* 2007; 39 (Suppl3): p. 15-26.
  17. Segá R, Facchetti R, Bombelli M, Cesana G, Corrao G, Grassi Gea. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA study). *Circulation.* 2005; 111: p. 1777-1783.

18. Sendra-Lillo J, Sabater-Hernández D, Sendra-Ortolá A, Martínez-Martínez F. Comparison of the white-coat effect in the community pharmacy versus de physician office. The PALMERA study. *Blood Press Monit.* 2011; 16: p. 62-6.
19. Llanes de Torres R, Aragón A, Sillero M, Martín M. ¿Ir al centro de salud o bajar a la farmacia? Las oficinas de farmacia como recurso de atención primaria. *Aten Primaria.* 2000; 26: p. 11-15.
20. Parati G, Pickering T. Home blood-pressure monitoring: US and European consensus. *Lancet.* 2009; 373: p. 876-878.
21. Parati G, Stergiou G, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Yea. European Society of Hypertension Practice Guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2010; 24: p. 779-785.
22. White W. Cardiovascular risk and therapeutic intervention for the early morning surge in blood pressure and heart rate. *Blood press Monit.* 2001; 6: p. 63-72.
23. Mancia G, Bombelli M, Fachetti R, Madotto F, Corrao G, Trevano Fea. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. *Hypertension.* 2007; 49: p. 1265-1270.
24. E V. Presión ambulatoria y enfermedad cardiovascular. *Hipertension (Madr).* 2008; 25(Suppl 2): p. 35-43.
25. Baguet J, Narkiewicz K, Mallion J. Update on hypertension management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens.* 2006; 24: p. 205-208.
26. Parati G, Bilo G, Lombardi C, Mancia G. Secondary Hypertension: Sleep apnea Black HR EWe, editor. Amsterdam: Saunders-Elsevier; 2007.
27. Painter R, De Rooij S, Bossuyt P, Simmers T, Osmond C, Barker Dea. Early onset of coronary artery disease after prenatal exposure to the Dutch famine. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84: p. 322/7.
28. Rose G. The strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *BMJ.* 1981; 282: p. 1847-51.
29. Tunstall-Pedoe H, Kuulasma K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E,

- Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart diseases mortality:10-year results from 37 WHO MONICA Project population. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet*. 1999; 353: p. 1547-1557.
30. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mahonen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000; 355: p. 688-700.
31. Ford ES A, Ajani U, Croft J, Critchley J, Labarthe D, Kotke T, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007; 356: p. 2388-2398.
32. Björk L, Rosengren A, Bennett K, Lappas G, Capewell S. Modelling the decreasing coronary heart disease mortality in Sweden between 1986 and 2002. *Eur Heart J*. 2009; 30: p. 1046-1056.
33. Flores-Mateo G, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors Cea. Analisis de la disminucion de la mortalidad por enfermedad coronaria en una poblacion mediterranea: España 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: p. 988-96.
34. Ferrieres J. The French paradox: lessons for other countries. *Heart*. 2004; 90(1): p. 107-11.
35. Masia R ea. High prevalence of cardiovascular risk factors in Gerona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. Regicor investigators. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52(11): p. 707-15.
36. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Backer D, Piorala K, Reiner Zea. EUROASPIRE III. Management of cardiovasculara risk factors in asymptomatic high-risk patients in general practice: cross sectional survey in 12 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010; 17: p. 530-40.
37. Banegas J, Graciani A, De la Cruz-Troca J, Leon-Muñoz L, Guallar-Castillón P, Coca Aea. Achievement of cardiometabolic goals in aware hipertensive patients in Spain. A nation-wide population-based study. *Hypertension*. 2012; 60: p. 898-905.

38. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz L, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada Jea. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65: p. 551-8.
39. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz Kea. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension.* 2013; 31: p. 1281-1357.
40. LListerri J, Rodríguez-Roca G, Escobar C, Alonso-Moreno F, Prieto M, Barrios V, et al. Treatment and blood pressure control in Spain during 2002-2010. *J Hypertens.* 2012 Dec; 30(12): p. 2425-31.
41. LListerri J, Rodríguez-Roca G, Alonso-Moreno F, Prieto M, Banegas J, Gonzalez-Alsina D, et al. Control de la presión arterial en la población hipertensa española asistida en Atención Primaria. Estudio PRESCAP 2010. *Med Clin (Barc).* 2010; 139(15): p. 653-61.
42. Vegazo O, Banegas J, Civeira F, Serrano-Aisa P, Jiménez F, Luengo E. Prevalencia de dislipemia en las consultas ambulatorias del Sistema Nacional de Salud: Estudio HISPALIPID. *Med Clin (Barc).* 2006 Sep; 127(9): p. 331-4.
43. Banegas J, Vegazo O, Serrano P, Luengo E, Mantilla T, Fernandez R, et al. The gap between dyslipemia control perceived by physicians and objective control patterns in Spain. *Atherosclerosis.* 2006 Oct; 188(2): p. 420-4.
44. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena Rea. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The diabet.es Study. *Diabetologia.* 2012; 55: p. 88-93.
45. Redondo A, Benach J, Subirana I, Martínez J, Muñoz M, Masiá Rea. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of cardiovascular risk factors across educational level in the 1995-2005 period. *Ann Epidemiol.* 2011; 21: p. 555-63.
46. O'Kelly S, Ryden L. The political power of heart doctors: With the European Heart Health Charter towards a European policy on cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16 Supp 2: p. S58-60.
47. Dawber T, Meadors G, Moore F. Epidemiological approaches to heart disease:

- The Framingham study. *Am J Public Health*. 1951; 41: p. 279-86.
48. Anderson K, Wilson P, Odell P, Kannell W. An update coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991; 83: p. 356-62.
  49. Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger A, Silbershatz H, Kannel W. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998; 97: p. 1837-47.
  50. D'Agostino R, Russell M, Huse D, Ellison R, Silbershatz H, Wilson Pea. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J*. 2000; 139: p. 272-81.
  51. 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: p. 2486-97.
  52. Grundy S, Cleeman J, Merz C, Brewer HJ, Clark L, Hunninghake Dea. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulations*. 2004; 110: p. 227-39.
  53. D'Agostino R, Vasan R, Pencina M, Wolf P, Cobain M, Massaro Jea. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008; 117: p. 743-53.
  54. Marrugat J, Solana P, D'Agostino R, Sullivan L, J O, Cerdón Fea. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56(3): p. 253-61.
  55. Masía R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila J, Pavesi Mea. High prevalence of cardiovascular risk factors in Girona (Spain), a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Comm Health*. 1998; 52: p. 707-15.
  56. Aranceta J, Perez R, Foz S, Mantilla T, Serra M, Moreno Bea. Tablas de evaluación de riesgo coronario adaptadas a la población española. Estudio DORICA. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123: p. 686-91.
  57. García J, Elosúa R, Tormo Díaz M, Audicana U, Zurriaga O, Segura Aea. Infarto de miocardio. Mortalidad poblacional en siete comunidades



- autónomas españolas: el estudio IBERICA. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121: p. 606-12.
58. Assman G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating de risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002; 105: p. 310-5.
59. Stone N, Robinson J, Lichtenstein Aea. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun; 129 (25 Suppl 2): p. S1-S45.
60. Goff DJ, Lloyd-Jones D, Bennett Gea. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assesment of cardiovascular risk: a report of American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014 Jun; 129(25 Suppl 2): p. S49-S73.
61. Muntner P, Colantonio L, Cushman M, Goff DJ, Howard G, Howard Vea. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA*. 2014 Apr; 311(14): p. 1406-15.
62. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano Gea. 2007 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hipertens*. 2007; 25: p. 1105-1187.
63. D'Agostino R, Grundy S, Sullivan L, Wilson P. Validation of de Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA*. 2001; 286: p. 180-187.
64. Conroy R, Pyörälä K, Fitzgerald A, Sanz S, Menotti A, De Backer Gea, et al. Estimation of ten year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE proyect. *E Heart J*. 2003; 24: p. 987-1003.
65. Gerstein H, Mann J, Yi Q, Zinman B, Dinneen S, Hoogwer Bea. Albuminuria and riesk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001; 286: p. 421-6.
66. Bonet J, Vila J, Alsina M, Ancochea L, Romero R. Prevalencia de la

- microalbuminuria en la población general de un área mediterránea española y su asociación con otros factores de riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc)*. 2001; 116: p. 573-4.
67. Tepstra V, May J, Smit A, de Graeff P, Crijins H. Microalbuminuria is related to marked end organ damage in previously untreated, elderly hypertensive patients. *Blood Press*. 2002; 11: p. 84-90.
68. Sleight P. The HOPE study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2000; 1: p. 18-20.
69. Otero A, Gayoso P, Garcia F, De Francisco A. Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE Study. *Kidney Int Suppl*. 2005;; p. S16-S19.
70. Alcazar R, Egocheaga M, Orte L, Lobos JM, Gonzalez Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2008; 28(3): p. 273-282.
71. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2012; 2: p. 337-414.
72. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013; 3: p. 1-150.
73. Cockcroft D, Gault M. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976; 16: p. 31-41.
74. National Kidney Disease Education Program. Laboratorio Professionals. Equations and GFR calculators. [Online]. [cited 2009 Junio 7. Available from: [http://nkdep.nih.gov/labprofessionals/ecuations\\_and\\_GFR.htm](http://nkdep.nih.gov/labprofessionals/ecuations_and_GFR.htm).
75. Levey A, Greene T, Beck G, Caggiula A, Kusek J, Hunsicker L, et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: What have all the results of the MDRD Study shown? *J Am Soc Nephrol*. 1999;; p. 2426-2439.
76. Levey A, Stevens L, Schmid C, Zhang Y, Castro A, Feldman Hea. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to

- Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009; 150(9): p. 604-12.
77. Montañés Bermudez R, Bover SanJuan J, Oliver Semper A, Ballarin Castán JA, Gracia García S. Valoración de la nueva ecuación CKD-EPI para la estimación del filtrado glomerular. *Nefrología.* 2010; 30(2): p. 185-94.
78. Sanz S, Fitzgerald A, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla Score de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: p. 476-85.
79. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burrell G, Cifkova Rea. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007; 14(Suppl 2): p. S1-S113.
80. Reiner Z, Catapano A, De Backer G, I G, Taskin M, Wiklund Oea. 2011 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011; 32(14): p. 1769-818.
81. Cooney M, Dudina A, Bacquer D, Fitzgerald A, Conroy R, Sans Sea. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009; 16: p. 304-14.
82. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren Mea. Guía europea sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica (versión 2012). Quinto grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología y otras sociedades sobre la prevención de la ECV en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol.* 2012; 65(10): p. 937.e1-e66.
83. al MSe. Colesterol- noHDL, apolipoproteínaB, triglicéridos y cocientes lipídicos obtenidos bajo tratamiento y su relación con el riesgo residual vascular tras el empleo de una estatina de alta potencia. Estudio JUPITER (Justification for the use of Statins in Pre. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59: p. 1521-8.
84. Ridker P, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto A, Kastelein Jea. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008; 359: p. 2195-2207.

85. Folsom A, Chambless L, Ballamtyne C, Coresh J, Heiss G, WU Kea. An assesment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novels risk markers: The Atherosclerosis Risk in communities Study. *Arch Intern Med.* 2006; 166: p. 1368-1373.
86. Cook N, Buring J, Ridker P. The effect of including C-reactive protein in cardiovascular risk prediction models for women. *Ann intern Med.* 2006; 145: p. 21-29.
87. Berger J, Jordan C, Lloyd-Jones D, Blumenthal R. Screening for cardiovascular risk in asymptomatic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: p. 1169-77.
88. Verhaar M, Stroes E, Rabelink T. Folates and cardiovasc disease. *Arterioscl Thromb Vasc Biol.* 2002 Jan; 22(1): p. 6-13.
89. Williams R, Hunt S, Heiss G, Province M, Bensen J, Higgins Mea. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research. *Am J Cardiol.* 2001; 87: p. 129-35.
90. O'Donnell C, Nabel E. Genomics of cardiovascular disease. *New Engl J Med.* 2011; 365: p. 2098-109.
91. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox Dea. A common allele on chromosome 9 associated with Coronary Heart Disease. *Science.* 2007; 316(5830): p. 1488-1491.
92. Schunkert H, Braund P, McGinnis R, Tregouet D, Mangino Mea. Repetead replication and a prospective meta-analysis of the association between chromosome 9p21.3 and coronary artery disease. *Circulation.* 2008; 117: p. 1675-84.
93. Agatson A, Janowitz W, Hildner H, Zusmer N, Viamonte MJ, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990; 15: p. 827-32.
94. Elias-Smale S, Proenca R, Koller M, Kavousi M, Van Rooij F, Hunink Mea. Coronary Calcium Score improves classification of coronary heart disease risk in the ederly: The Rotterdam Study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56: p. 1407-14.

95. McClelland R, Chung H, Detrano R, Post W, Kronmal R. Distribution of coronary artery calcium by race, gender and age: results from the Multi-Ethnic study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation*. 2006; 113: p. 30-7.
96. Greenland P, LaBree L, Azen S, Doherty T, Detrano R. Coronary artery calcium score combined with Framingham Score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA*. 2004; 291: p. 210-5.
97. O'Leary D, Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson SJ. Carotid-artery intima and media Thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1999 Jan; 340(1): p. 14-22.
98. Iglesias del Sol A, Bots M, Grobbee D, Hofman A, Witteman J. Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2002 Jun; 23(12): p. 934-40.
99. Nambi V, Chambless L, Folsom A, HE M, HU Y, Mosley Tea. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: The ARIC (Atherosclerosis risk in Communities Study). *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55: p. 1600-1607.
100. Verma S, Buchanan M, Anderson T. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*. 2003; 108: p. 2054-2059.
101. Schiro A, Wilkinson F, Weston R, Smyth J, Serracino-Inglott F, Alexander M. Endothelial microparticles as conveyors of information in atherosclerotic disease. *Atherosclerosis*. 2014 Mar 27; 234(2): p. 295-302.
102. Lubrano V, Balzan S. LOX-1, a new marker of risk and prognosis in coronary artery disease? *Mol Cell Biochem*. 2013 Nov; 383(1-2): p. 223-30.
103. White C. Intermittent Claudication. *N Engl J Med*. 2007; 356: p. 1241-50.
104. Fowkes F, Murray G, Butcher I, Heald C, Lee R. Ankle braquial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality. A meta-análisis. *JAMA*. 2008; 300(2): p. 197-208.
105. Volpe M, Battistoni A, Tocci G, Agabiti Rosei E, Catapano A, Coppo Rea. Cardiovascular risk assessment beyond systemic coronary risk estimation: A

- role for organ damage markers. *J Hypertens.* 2012; 30: p. 1056-64.
106. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield Mea. Reappraisal of European Guidelines on Hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009; 27: p. 2121-2158.
107. Bangalore S, Kumar S, Lobach lea. Blood pressure targets in subjects with tipo 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: Observations from tradicional and Bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation.* 2011 123.
108. Beckett N, Peters R, Fletcher A, Staessen J, Liu L, Dumitrascu Dea. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *New England J Med.* 2008; 358: p. 1887-98.
109. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers S, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius Sea. Effects of intensive blood pressure lowering and low dose aspirin in parients with hypertension: principal results of the Hypertension. Optimal Treatment (HOT) randomised trial Study Group. 1998; 351: p. 1755-1762.
110. UK Prospective Diabetes Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS. *Br Med J.* 1998; 317: p. 703-713.
111. Upadhyay A EAHSUK. Systematic review: blood pressure target in chronic kidney disease and proteinuria as an effect modifier. *Ann Intern Med.* 2011; 154: p. 541-548.
112. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler Jea. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report from the Panel Members Appointed to the Eight Joint National Committee (JNC8). *JAMA.* 2014; 311(5): p. 505-520.
113. 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:; p. 1670-81.
114. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, Bore'n J. Overproduction of very lowdensity lipoproteins is the hallmark of the dyslipidaemia in the metabolic

- syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008; 28: p. 1225-36.
115. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, Tse Dea. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2009; 32: p. 493-8.
116. Robinson J, Wang S, Smith B, Jacobson T. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: p. 316-22.
117. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and complications (DCCT/EDIC). Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2005; 353: p. 2643-53.
118. Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews D, Neil H. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 359: p. 1577-89.
119. The ADVANCE collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Eng J Med.* 2008; 358: p. 2560-72.
120. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PeaftVI. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009; 360: p. 129-39.
121. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: p. 2545-59.
122. Inzuchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, Nauck Mea. Management of Hyperglycemia in type 2 Diabetes: A patient centered approach. Position Statement of de Aerican Diabetes Association for the study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2012 Junio; 35(6): p. 1364-1379.
123. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch I, Inzuchi S, Genuth S. Individualizing glicemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med.* 2011; 154: p. 554-559.

124. American Diabetes association. Position Statement: Standards of Medical Care in Diabetes-2014. *Diabetes Care*. 2014 January; 37: p. Suppl 1: S14-80.
125. Taylor, F; Huffman, MD; Macedo, AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 1: p. CD004816.
126. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Mihaylova B, Emberson J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statins therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012; 380: p. 581-90.
127. Hepler C, Strand L. Opportunities and Responsibilities in Pharmaceutical Care. *Am J Hosp Pharm* 1990. ; 47: p. 533-543.
128. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso sobre atención farmacéutica. Madrid : MSC; 2001.
129. Comité de Consenso. Tercer consenso de Granada sobre problemas relacionados con medicamentos. *Pharm Care Esp*. 1999; 1: p. 107-112.
130. Strand L. Drug related problems: Their structure and function. *Ann Pharmacoter*. 1990; 24: p. 1093-1097.
131. Panel de consenso "ad hoc". Consenso de Granada sobre problemas relacionados con los medicamentos. *Pharm Care Esp*. 1999; 1: p. 107-112.
132. Ley 29/2006, de 26 de Julio de Garantías y Uso Racional de los medicamentos y Productos Sanitarios. *BOE*. 2006; 178: p. 28122-28165.
133. Foro de Atención Farmacéutica. Documento de consenso. Madrid: Consejo General del Colegio Oficial de Farmacéuticos; 2008. Report No.: ISBN 978-84-691-1243-4.
134. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. *BOE*. 1999; 298: p. 43088-43099.
135. Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *BOE*. 2002; 274: p. 40126-40132.
136. Correr C, Melchioris A, Rossignoli P, Fernandez-LLimós F. Aplicabilidad del



- estado de situación en el cálculo de la complejidad en pacientes diabéticos. Seguimiento farmacoterapéutico. 2005; 3(2): p. 103-111.
137. Grupo de investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada. Método Dader para el Seguimiento farmacoterapéutico. *Ars Pharm.* 2005; 46(3): p. 309-337.
138. Lalonde L, O'Connor A, Drake E, Duguay P, Lowenstein I, Grover S. Development and preliminary testing of a patient decision aid to assist pharmaceutical care in the prevention of cardiovascular disease. *Pharmacotherapy.* 2004; 24: p. 909-922.
139. Simpson D, Dixon B, Bolli P. Effectiveness of multidisciplinary patient counselling in reducing cardiovascular disease risk factors through non pharmacological intervention: results from healthy Heart Program. *Can J Cardiol.* 2004; 20: p. 177-186.
140. Atthobari J, Monster T, De Jong P, De Jong-Van Den Berg L. The effect of hypertension and hypercholesterolemia screening with subsequent intervention letter on the use of blood pressure and lipid lowering drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2003; 57: p. 328-36.
141. Reilly V, Cavanagh M. The clinical and economic impact of secondary heart disease prevention clinic jointly implemented by a practice nurse and pharmacist. *Pharm World Sci.* 2003; 25: p. 294-8.
142. Olson K, Rasmussen J, Sandhoff B, Merenich J. Lipid Management in Patients with Coronary Artery Disease by Clinical Pharmacy Service in a group Model Health Maintenance Organization. *Arch Intern Med.* 2005; 165: p. 49-54.
143. Machado M, Bajcar J, Guzzo G, Einarson T. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part II: Systematic review and meta-analysis in hypertension management. *Ann Pharmacother.* 2003; 41: p. 1770-81.
144. Lee J, Grace K, Taylor A. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure and cLDL: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2006; 296: p. 2563-71.
145. Machado M, Bajcar J, Guzzo G, Einarson T. Sensitivity of patients outcomes to pharmacist interventions. Part I: Systematic review and meta-analysis in

- diabetes management. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: p. 1569-82.
146. Alvarez de Toledo, F; Arcos , P; Eyaralar, T; Abal F; Dago, A; Cabiedes, L et al. Atención farmacéutica en pacientes que han sufrido episodios coronarios agudos (Estudio TOMCOR). *Rev Esp Salud Publica.* 2001; 75: p. 375-88.
147. Clifford R, Davis W, Batty K, Davis T. Effect of a Pharmaceutical Care Program on Vascular Risk Factors in type 2 diabetes. The Fremantle Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2005; 28: p. 771-776.
148. Skowron A, Polak S, Brandys J. The impact of pharmaceutical care on patients with hypertension and their pharmacists. *Pharmacy Practice.* 2011; 9(2): p. 110-115.
149. Florez J AJMA. *Farmacología humana.* 4th ed. Barcelona: Masson; 2003.
150. Salud OMdI. CIE-10: Capítulo V. Trastornos mentales y del comportamiento. Pautas diagnósticas y de actuación en Atención Primaria Ginebra: Meditor ed.; 1996.
151. Jimenez C, Barrueco M, Carrión F, Cordobilla R, Hernandez I, Martinez E et al. Intervención mínima personalizada en el tratamiento del tabaquismo. Resultados de un estudio multicéntrico. *Arch Bronconeumol.* 1998; 34: p. 433-6.
152. Directrices clínicas prácticas para el tratamiento del consumo y la dependencia del tabaco. Un informe del Public Health Service de los Estados Unidos. *JAMA.* 2000; 283: p. 3244-54.
153. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ.* 2004; 328: p. 217-9.
154. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein H, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ.* 1998; 316: p. 1043-7.
155. Estado BOd. Ley 28/2005, de 26 de Diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de los productos del tabaco. ; BOE 309: p. 42241-42250.
156. Stead L, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: p. CD000146.

157. Lancaster T, Stead L. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 4: p. CD000165.
158. Stead L, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement Therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: p. CD000146.
159. Mozaffarian D, Aro A, Willett W. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63: p. S5-S21.
160. Mozaffarian D, Katan M, Askerio A, Stampfer M, Willett W. Trans fatty acids and cardiovascular disease. *New Engl J Med.* 2006; 354: p. 1601-13.
161. Mensink R, Zock P, Kester A, Katan M. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: p. 1146-55.
162. He K, Song Y, Davignus M, Liu K, Van Horn L, Dyer Aea. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke.* 2004; 35: p. 1538-42.
163. Law M. Plant sterol and estanol margarines and health. *BMJ.* 2000; 320: p. 861-4.
164. Huffman M. Association or causation of sugar-sweetened beverages and coronary heart disease: Recalling Sir Austin Bradford Hill. *Circulation.* 2012; 125: p. 1718-20.
165. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M, Pharm D, Corella Dea. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med.* 2013; 368: p. 1279-90.
166. Bach-Faig A, Berry E, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini Sea. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr.* 2011; 14: p. 2274-84.
167. Sofi F, Abbate R, Gensini G, Casini A. Acruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on Health: An updated systematic

- review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: p. 1189-96.
168. Trichopoulou A, Costacou T, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med.* 2003; 348: p. 2599-608.
169. Martínez-González M, García-López M, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Martínez-Lapiscina E, Delgado-Rodríguez M. Mediterranean diet and the incidence of cardiovascular disease: A Spanish cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2011; 21: p. 237-44.
170. Estruch R, Martínez-González M, Salas-Salvado J, Ruiz-Gutierrez V, Covas M, et al. Effects of a Mediterranean-Style diet on cardiovascular risk factors: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006; 145: p. 1-11.
171. Martínez-González M, Corella D, Salas-Salvado J, Ros E, Covas M, Fiol M, et al. Cohort profile: Design and methods of the PREDIMED study. *Int J Epidemiol.* 2012; 41: p. 377-85.
172. Opie L, Lecour S. The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules. *Eur Heart J.* 2007; 28: p. 1683-93.
173. Corrao G, Bagnardi V, Zamboni A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med.* 2004; 38: p. 613-9.
174. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider F, Thalau F, Roll S, Willich S. Association of physical activity with all-causes and cardiovascular mortality: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008; 15: p. 239-46.
175. Haskell W, Lee I, Pate R, Powell K, Blair S, Franklin B, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116: p. 1081-93.
176. Heran B, Chen J, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 7: p. CD001800.
177. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, Halsey J, et al. Body mass index and mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373: p. 1083-96.

178. Haslam D, James W. Obesity. *Lancet*. 2005; 366: p. 1197-209.
179. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organization Technical Report Series. Geneva: World Health Organization; 1998. Report No.: 894.
180. Taylor A, Ebrahim S, Ben SY, Martin R, Whincup P, Yarnell Jea. Comparison of the associations of body mass index and measures of central adiposity and fat mass with coronary heart disease, diabetes, and all-cause mortality: A study using data from 4 UK cohorts. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91: p. 547-56.
181. Rubak S, Sandbaek A, Lauritzen I, Christensen B. Motivational interviewing: A systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2005; 55: p. 305-12.
182. Rollnick S, Butler C, Kinersley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ*. 2010; 340: p. c1900.
183. Trilla M, Espulga A, Plana M. Educación para la salud. In Martin A, Cano J. *Atención Primaria: conceptos, organización y práctica clínica*. 5th ed. Madrid: Elsevier; 2003.
184. Haynes R. Introduction. In Haynes R, Taylor D, Sackett D. *Compliance in Health Care*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979.
185. Simpson, SH; Eurico, DT; Majundar, SR; Padwal, RS; Tsuyuki, RT; Varney, J et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ*. 2006; 333: p. 15-20.
186. Doshi J, Zhu J, Lee B, Kimmel S, Volpp K. Impact of a prescription copayment increase on lipid-lowering medication adherence in veterans. *Circulation*. 2009; 119: p. 390-7.
187. Dumbar-Jacob J, Erlen J, Schlenk E, Ryan C, Sereika S, Doswell W. Adherence in chronic disease. *Ann Rev Nurs Res*. 2000; 18: p. 48-90.
188. Morisky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24: p. 67-74.
189. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO2000 para la evaluación del sobrepeso y obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2000; 115: p. 587-9.

190. Coleman A FPSSSA. Validation of the Omron MX3 Plus oscillometric Blood Pressure monitoring device according to the European Society of Hypertension International Protocol Published. *Blood Pressure Monitoring*. 2005; 10: p. 165-168.
191. Villar Alvarez F, Mata Lopez P, Plaza Perez I, Perez Jimenez F, Maiques Galán A, Casasnovas Lenguas JRea. Recomendaciones para el control de colesterolemia en España. *Rev. Esp. Salud Pública*. 2000 set./dic.; 74 n.5-6.
192. Laupacis A, Sackett D, Roberts R. An assesment of clinically useful measures of treatment. *N Engl J Med*. 1988; 318: p. 1728-1733.
193. Cook R, Sackett D. The number needed to treat. A clinically useful measure of treatment efect. *BMJ*. ; 310: p. 452-454.
194. Lee J, Grace K, Taylor A. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006; 296(21): p. 2563-71.
195. Santschi V, Chiolero A, Burnand B, Colosimo AL, Paradis G. Impact of Pharmacist Care in the Management of Cardiovascular Disease Risk Factors: A Systematic Review and Meta-analysis of randomized Trials. *Arch Intern Med*. 2011; 171(16): p. 1441-1453.
196. Fornos J, Andres N, Andrés J, Guerra M, Egea B. A pharmacotherapy follow-up program in patients with type-2 diabetes in community pharmacies in Spain. *Pharm World Sci*. 2006; 28: p. 65-72.
197. Altowajiri A, Philips C, Fitzsimms D. A systematic review of the clinical and economic effectiveness of clinical pharmacist intervention on secondary prevention of cardiovascular disease. *J Manag Care Pharm*. 2013; 19 (5): p. 408-416.
198. Santschi V , Chiolero A, Colosimo A, Platt R, Taffé P, Burnier Mea. Improving blood pressure control through pharmacist interventions: A metaanálisis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3: p. e000718.
199. Machado M, Bajcar J, Guzzo GC, Einarson TR. Sensitivity of patient outcomes to pharmacist interventions. Part I: Systematic review and

- metaanálisis in diabetes management. *Ann Pharmacother.* 2007; 41: p. 1569-1582.
200. Turner R, Holman R, Cull CeL. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with convencional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet.* 1998; 352: p. 837-853.
201. UKPDS group. UK Prospective Diabetes Study VIII: study design, progress and performance. *Diabetologia.* 1991; 34: p. 877-90.
202. Turner, RC; Holman, RR; Cull, CA et al; UK Prospective diabetes study (UKPDS) group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352: p. 854-865.
203. Holman R, Paul S, Bethel M, Matthews D, Neil H. 10-year follow-up of intensive glucosa control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008; 358: p. 2545-2559.
204. Gerstein H, Miller M, Byington Rea. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study. Effects of intensive glucosa lowering in type2 diabetes. *N England J Med.* 2008; 358: p. 2545-2572.
205. Patel A, MacMahon S, Chalmers Jea. ADVANCED Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N England J Med.* 2008; 358: p. 2560-2572.
206. Turnbull F, Abaira C, Anderson R, Byington R, Chalmers J, Duckworth Wea. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009; 52: p. 2288-2298. Erratum 52:2470.
207. Jeppsson J, Kobold U, Barr J, Finke A, Hoelzel W, Hoshino Tea. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Aproved IFCC reference method for the measurement of HbA1c in human blood. *Clin Chem Lab Med.* 2002; 40: p. 78-89.
208. Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens.* 2004; 17: p. 986-93.





## **ANEXOS**

Anexo 1: Carta a médico distinto de MAP

Anexo 2: 2ª Carta a médico distinto de MAP

Anexo 3: Historia Farmacoterapéutica

Anexo 4: Hoja de Primera entrevista

Anexo 5: Test de Morisky-Green-Levine

Anexo 6: Hoja de intervención

Anexo 7: Clasificación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM)

Anexo 8: Modelo de consentimiento informado

Anexo 9: Diagrama de flujo

Anexo 10: Procedimiento general

Anexo 11: Invitación a Charla grupal

Anexo 12: Recomendaciones dietéticas para la prevención de la aterosclerosis en la población general

Anexo 14: Hoja de recuerdo (Recordatorios)

Anexo 15: Hoja de entrevista final

ANEXO 1: CARTA DIRIGIDA A MÉDICOS DISTINTOS DEL MAP

*Maravillas Sánchez Macarro*

FARMACEUTICA

C/ San Pedro, 7 Tlf.968697132

30610 Ricote – Murcia Ricote, de de 2013

Estimado Doctor,

Adjunto le envío solicitud de analítica que estamos realizando en determinados pacientes con RIESGO CARDIOVASCULAR en la población de Ricote.

El estudio lo estamos realizando en colaboración con el equipo de Atención Primaria de dicha población (Dr. D. José María López Puche).Básicamente la analítica consistiría en:

Determinaciones Bioquímicas tales como glucosa, urea, creatinina, Na/K, CPK, GOT/GPT, úrico, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, Hb glicosilada, Análisis básico de orina, análisis bioquímico de orina. microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina en primera orina de la mañana) y hemograma.

Si tiene alguna duda o pregunta, no dude en llamarnos.

Gracias anticipadas,

Un saludo

## ANEXO 2: 2ª CARTA A MÉDICOS DISTINTOS DEL MAP

*Maravillas Sánchez Macarro*

FARMACEUTICA

C/ San Pedro, 7 Tlf.968697132

30610 Ricote – Murcia Ricote, de de 2013

Estimado Doctor,

Recibimos el análisis autorizado por usted, tras agradecerle su interés, querríamos pedirle un segundo análisis final, pues ya estamos terminando el protocolo de actuación.

El estudio como recordará lo estamos realizando en colaboración con el equipo de Atención Primaria de Ricote (Dr. D. José María López Puche) en determinados pacientes con RIESGO CARDIOVASCULAR. Agradeciendo anticipadamente su participación adjunto le envío solicitud de analítica en dicha población.

Determinaciones Bioquímicas tales como glucosa, urea, creatinina, Na/K, CPK, GOT/GPT, úrico, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol, triglicéridos, Hb glicosilada, Análisis básico de orina, análisis bioquímico de orina, microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina en primera orina de la mañana) y hemograma.

Si tiene alguna duda o pregunta, no dude en llamarnos.

Gracias anticipadas,

Un saludo

## ANEXO 3. HISTORIA FARMACOTERAPÉUTICA

## PRIMERA ENTREVISTA

PACIENTE nº:     ,     ,    

PROBLEMAS / PREOCUPACIONES DE SALUD

Controlado Inicio

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.

## BOLSA CON MEDICAMENTOS

Nombre 1:	CUMPLE: P,R,B	LO CONOCE: P,R,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 2:	CUMPLE: P,R,B	LO CONOCE: P,R,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 3:	CUMPLE: P,R,B	LO CONOCE: P,R,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	

Nombre 4:	CUMPLE: PR,B	LO CONOCE: PR,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 5:	CUMPLE: PR,B	LO CONOCE: PR,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 6:	CUMPLE: PR,B	LO CONOCE: PR,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 7:	CUMPLE: PR,B	LO CONOCE: PR,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 8:	CUMPLE: PR,B	LO CONOCE: PR,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 9:	CUMPLE: PR,B	LO CONOCE: PR,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 10:	CUMPLE: PR,B	LO CONOCE: PR,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	

Nombre 11:	CUMPLE: P,R,B	LO CONOCE: P,R,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 12:	CUMPLE: P,R,B	LO CONOCE: P,R,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	
Nombre 13:	CUMPLE: P,R,B	LO CONOCE: P,R,B
1. ¿lo toma?	6. ¿cuánto?	
2. ¿quién lo recetó?	7. ¿cómo?	
3. ¿para qué?	8. ¿hasta cuándo?	
4. ¿cómo le va?	9. ¿dificultad?	
5. ¿desde cuándo?	10. ¿algo extraño?	

P = poco    R = regular    B = bastante

### MEDICACIÓN ANTERIOR

Nombre 1:	
1. ¿lo toma?	4. ¿cómo le va?
3. ¿para qué?	10. ¿algo extraño?
Nombre 2:	
1. ¿lo toma?	4. ¿cómo le va?
3. ¿para qué?	10. ¿algo extraño?
Nombre 3:	
1. ¿lo toma?	4. ¿cómo le va?
3. ¿para qué?	10. ¿algo extraño?
Nombre 4:	
1. ¿lo toma?	4. ¿cómo le va?
3. ¿para qué?	10. ¿algo extraño?
Nombre 5:	
1. ¿lo toma?	4. ¿cómo le va?
3. ¿para qué?	10. ¿algo extraño?

## REPASO

- PELO:
- CABEZA:
- OIDOS, OJOS, NARIZ, GARGANTA:
- BOCA (llagas, sequedad...):
- CUELLO:
- MANOS (dedos, uñas...):
- BRAZOS Y MÚSCULOS:
- CORAZÓN:
- PULMÓN:
- DIGESTIVO:
- RIÑÓN (orina...):
- HÍGADO:
- GENTALES:
- PIERNAS:
- PIÉS (dedos, uñas):
- MÚSCULO ESQUELÉTICO (golpea, dolor espalda, tendinitis...):
- PIEL (sequedad, erupción...):
- PSICOLÓGICO (depresiones, epilepsia...):
- IMC:
- PARÁMETROS ANORMALES (Tª, PA, colesterol...):
- TABACO:
- ALCOHOL:
- CAFÉ:
- OTRAS DROGAS:
- OTROS HABITOS ANORMALES (ejercicio, dieta...):
- VITAMINAS Y MINERALES:
- VACUNAS:
- ALERGIAS MEDICAMENTOS Y/O RAM:
- Situaciones fisiológicas (y fecha):
- OBSERVACIONES:

## OTROS DATOS DEL PACIENTE

- Teléfono: \_\_\_\_\_
- Dirección: \_\_\_\_\_
- Profesión: \_\_\_\_\_ -Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_
- Médico de cabecera: \_\_\_\_\_
- Médicos especialistas: \_\_\_\_\_
- Cuidador: \_\_\_\_\_

MINUTOS: \_\_\_\_\_

Firma del Farmacéutico: \_\_\_\_\_

## ANEXO 4: HOJA DE PRIMERA ENTREVISTA

Fecha:

RIESGO CARDIOVASCULAR.

Método Score

Paciente nº:					
Nombre:			Edad:	Año de nacimiento:	
Dirección:			Ciudad:	Teléfono:	
Tabaquismo	Sí	No	....paquetes/ día; fuma desde los...		
Antecedentes Personales	Sí	No	Peso	Altura	IMC
			PA	OA	
Antecedentes Familiares	Sí	No			
Actividad Física	Sí	No			
PAS			PAD		
Colesterol total			LDL-c	HDL-c	
Glucemia	mg/dl		%HbA1c		
SM			RCV=	%	



## ANEXO 5: TEST DE MORISKY-GREEN-LEVINE

Paciente n°:

Nombre:

Edad:                      Año de nacimiento:

- 1) ¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos tratar su enfermedad? Si/No
  
- 2) ¿Los toma a las horas que le han indicado? Si/No
  
- 3) Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación? Si/No
  
- 4) Si la medicación le sienta mal, ¿deja de tomarla? Si/No

**\*\* Se considera cumplidor si responde de forma correcta a las preguntas:  
no/sí/no/no**

## ANEXO 6: HOJA DE INTERVENCION

FECHA:

<b>Paciente nº:</b>				
<b>Nombre:</b>		<b>Edad:</b>	<b>Año de nacimiento:</b>	
<b>Dirección:</b>		<b>Ciudad:</b>		<b>Teléfono:</b>
<b>Tabaquismo</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>....paquetes/ día; fuma desde los ....</b>	
<b>PAS</b>		<b>PAD</b>		<b>Pulsaciones</b>
<b>PA</b>	<b>Obesidad abdominal</b>		<b>Peso</b>	<b>Altura</b>
				<b>IMC</b>

OBSERVACIONES:

## ANEXO 7: PROBLEMAS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS (PRM)

- 1) Incumplimiento Terapéutico
- 2) Problema de Salud insuficientemente tratado.
- 3) Probabilidad de efectos adversos y farmacovigilancia. Retirada de medicamentos por cambio en indicaciones o modificación del balance beneficio riesgo
- 4) Duplicidad
- 5) Errores en la dispensación
- 6) Errores en la prescripción. Falta de coordinación en los tratamientos por distintas especialidades.
- 7) Contraindicaciones
- 8) Interacciones
- 9) Conservación inadecuada.
- 10) Otros problemas de salud que afectan al tratamiento

## ANEXO 8: CONSENTIMIENTO INFORMADO

**“APLICACIÓN DE UN PLAN DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
EN PACIENTES CON RIESGO CARDIOVASCULAR MODERADO-  
ALTO EN UNA FARMACIA RURAL EN LA REGIÓN DE MURCIA”**

MODELO POR EL QUE SE INFORMA A LOS USUARIOS DE LA RECOGIDA DE SUS DATOS PARA LA REALIZACIÓN DE UN SERVICIO DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA Y USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS POR LAS OFICINAS DE FARMACIA. (ARCHIVAR EN LA FARMACIA)

“D/Dña.....  
....., con  
D.N.I./....., fecha de nacimiento..... sexo..... Número de la  
Seguridad Social..... y con dirección en.....”

*El abajo firmante queda informado de forma precisa e inequívoca y autoriza expresamente a la Farmacia Maravillas Sánchez Macarro, para recabar y tratar en un fichero de su responsabilidad los datos que se solicitan en el presente formulario. Así mismo faculta al farmacéutico para la remisión de dichos datos, por motivos sanitarios, al facultativo médico. D. José María López Puche (u otro) responsable de la prescripción de los medicamentos. Le informamos que sus datos van a ser utilizados exclusivamente con la finalidad de prestarle el servicio de atención farmacéutica y uso racional de los medicamentos personalizado, en marcados en el proyecto anteriormente expuesto.*

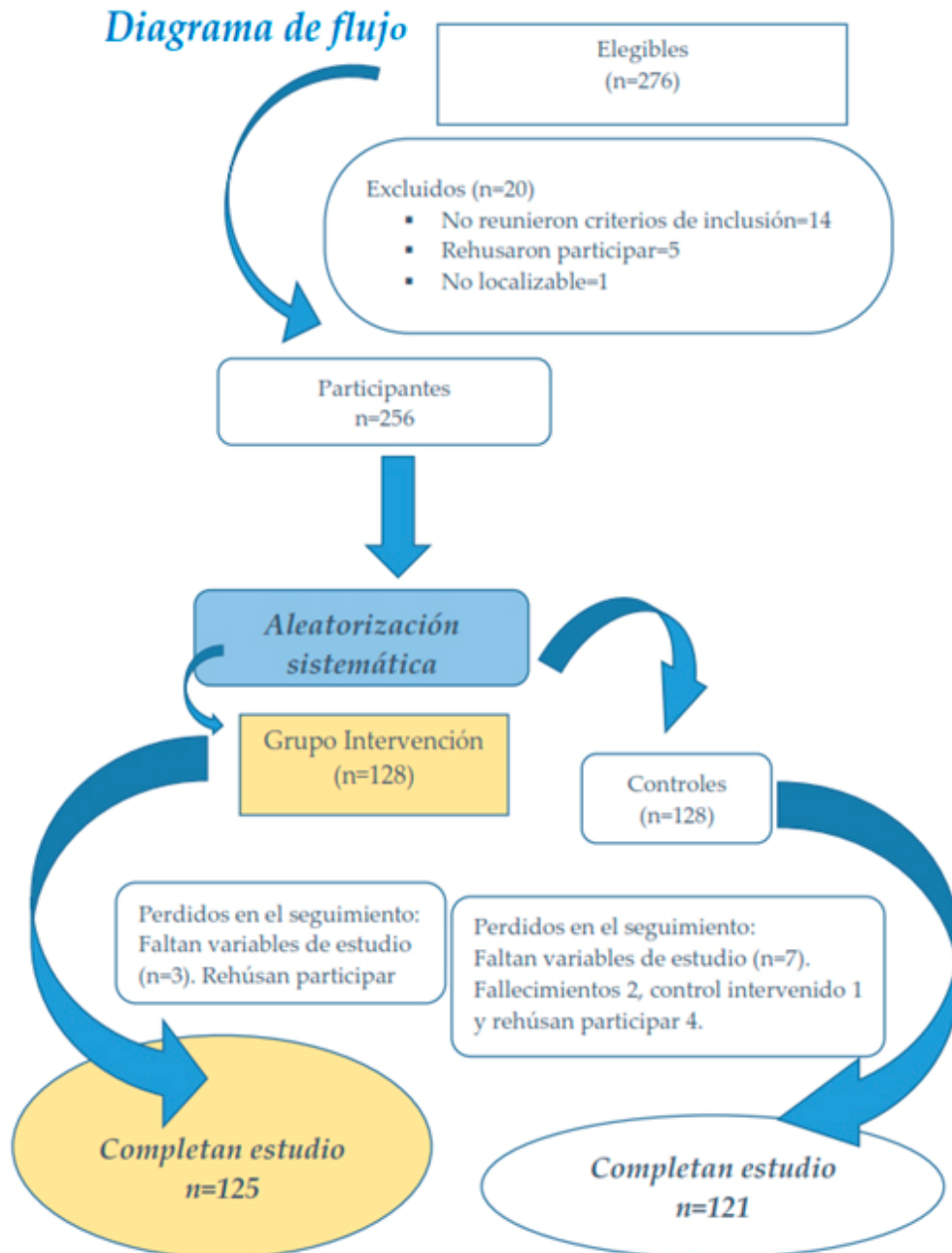
Datos que van a ser recabados del paciente:

- ANALÍTICA DE PARÁMETROS BIOQUÍMICOS.
- HISTORIAL FARMACOTERAPÉUTICO.
- HISTORIAL CLÍNICO.

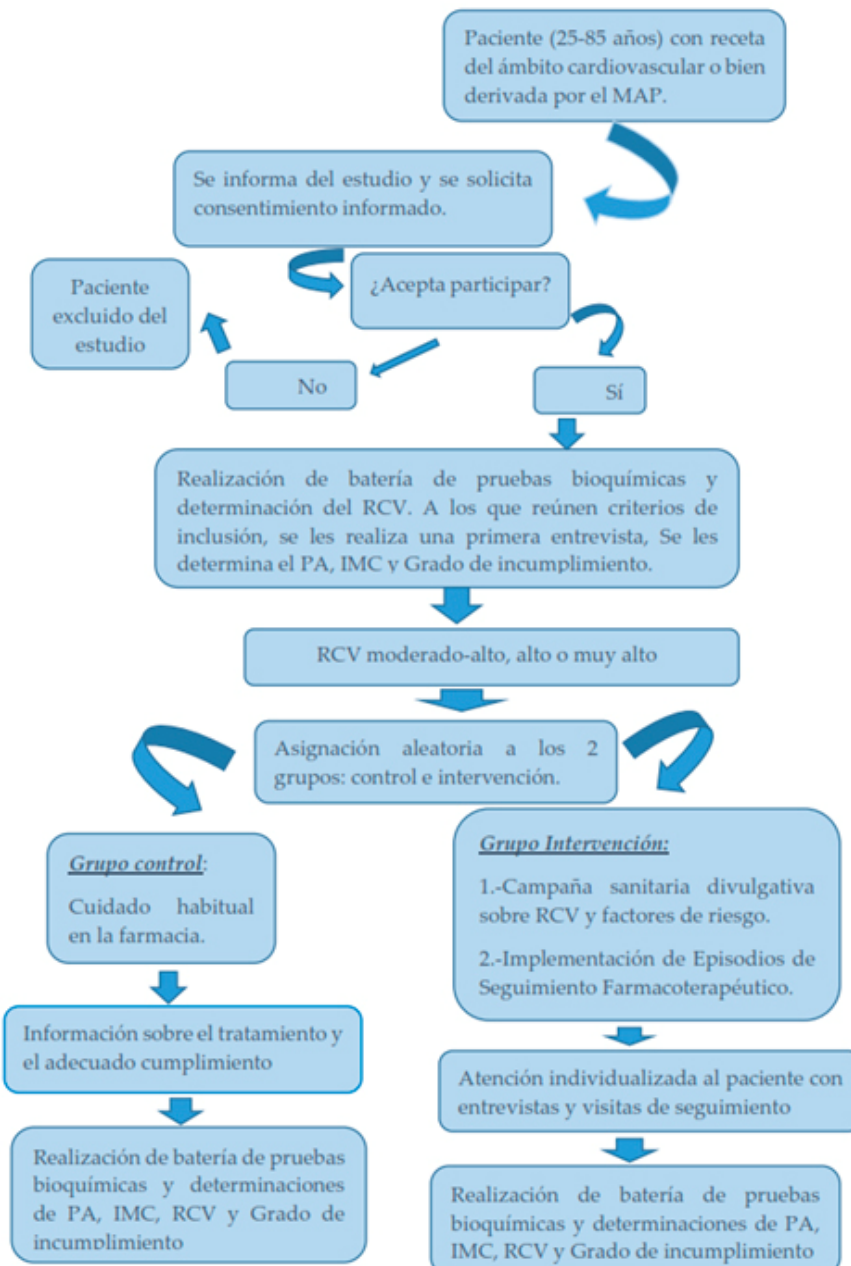
La información que se le solicita es facultativa, si bien, de no facilitarlo no se le podrá prestar el servicio. Usted queda informado de que el anterior consentimiento es revocable y de que podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición de conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente en materia de protección de datos dirigiéndose por escrito al farmacéutico titular de la oficina de farmacias en la siguiente dirección C/San Pedro, 7 Ricote (dirección de la farmacia)

*Fdo.:.....El usuario"*

## ANEXO 9: DIAGRAMA DE FLUJO



## ANEXO 10: PROCEDIMIENTO GENERAL



ANEXO 11: INVITACIÓN A CHARLA GRUPAL

## Invitación a Charla Grupal

Charla grupal Riesgo cardiovascular

Biblioteca Municipal de Ricote

Jueves 07 de Febrero de 2013 a las 19.30



ANEXO 12: RECOMENDACIONES DIETÉTICAS PARA LA PREVENCIÓN DE LA ATROSCLEROSIS EN LA POBLACIÓN GENERAL

Recomendaciones dietéticas para la prevención de la aterosclerosis en la población general.

ALIMENTOS	CONSUMO DIARIO	CONSUMO MODERADO 2-3 VECES SEMANALES O DIARIO CON MODERACIÓN	CONSUMO MUY ESPORÁDICO
Cereales	*Pan, *arroz, *pastas, harinas, cereales y galletas (de preferencia integrales).	*Pasta italiana con huevo y *bollería y galletas preparadas con aceite de oliva o de semilla.	Bollería, croissant, ensaimadas, magdalenas, ganchitos, galletas y bollería industrial preparada con grasas no recomendables.
Frutas, hortalizas y legumbres	Todas	*Aguacates, *aceitunas, *patatas fritas en aceite de oliva o de semilla.	Patatas chips o patatas o verduras fritas en aceites inadecuados. Coco.
Huevos, leches y derivados	Leche desnatada, yogur y productos elaborados con leche desnatada, clara de huevo.	Queso fresco o con bajo contenido graso, leche y yogur azúcares. Huevos enteros (un máximo de tres semanales).	Leche entera. Nata, quesos duros y muy grasos, flanes y cremas.
Pescado y marisco	Pescado blanco, *pescado azul, *atún en conserva, almejas, chirlas y ostras.	Bacalao salado, *sardinas y caballa en conserva (en aceite de oliva), calamares, mejillones, gambas, langostinos y cangrejos.	Huevas, mojama, pescados fritos en aceites o grasas no recomendables.
Carnes	Carne de conejo, pollo y pavo sin piel.	Temera, vaca, buey, cordero, cerdo, jamón (partes magras), salchichas de pollo o temera.	Embutidos, bacon, hamburguesas, salchichas, vísceras, pato, ganso, patés.
Grasas y aceites	Aceite de oliva.	Aceites de semillas y margarinas sin ácidos grasos trans.	Mantequilla, margarinas sólidas, manteca de cerdo, tocino, sebo, aceites de palma y coco.
Postres	*Mermelada, *miel, *azúcar, sorbetes y repostería casera preparada con leche descremada.	Flan sin huevo, caramelos, mazapán, turrón, biscochos caseros y dulces hechos con aceite de oliva o semilla.	Chocolate y pastelería. Postres que contienen leche entera, huevo, nata y mantequilla. Tartar comerciales.
Bebidas	Agua mineral, refrescos sin azúcar, zumos naturales e infusiones. Café y té (tres al día).	*Refrescos azucarados.	
*Frutos secos	Almendras, avellanas, castañas, nueces, pipas de girasol sin sal, dátiles y ciruelas pasas.	Cacahuates.	Cacahuates salados, coco y pipas de girasol saladas.
Especias y salsas	Financja, mostaza, hierbas, ajo, vinagre y alioli.	Mayonesa y beamel.	Salsas hechas con mantequilla, margarina, leche entera y grasas animales.

ANEXO 13: HOJA DE RECUERDO

Hoja de RECUERDO

(Recordatorios)

Fecha

PACIENTE Nº

1¿Cómo está?

2¿Cómo lleva la TA?

3¿Cómo lleva su diabetes?

4¿Le han cambiado el tratamiento?

Observaciones:

## ANEXO 14: HOJA DE ENTREVISTA FINAL

**Hoja de Entrevista final****Fecha:****RIESGO CARDIOVASCULAR.  
Método Score.**

<b>Paciente n°:</b>					
<b>Nombre:</b>		<b>Edad:</b>	<b>Año de nacimiento:</b>		
<b>Dirección:</b>		<b>Ciudad:</b>		<b>Teléfono:</b>	
<b>Tabaquismo</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>.....paquetes/ día; fuma desde los ....</b>		
<b>Antecedentes Personales</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>	<b>Peso</b>	<b>Altura</b>	<b>IMC</b>
			<b>PA</b>	<b>OA</b>	
<b>Antecedentes Familiares</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>			
<b>Actividad Física</b>	<b>Sí</b>	<b>No</b>			
<b>PAS</b>			<b>PAD</b>		
<b>Colesterol total</b>			<b>LDL-c</b>	<b>HDL-c</b>	
<b>Glucemia</b>	<b>mg/dl</b>		<b>%HbA1c</b>		
<b>SM</b>			<b>RCV=</b>	<b>%</b>	

