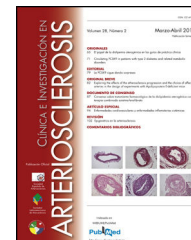




CLÍNICA E INVESTIGACIÓN EN ARTERIOSCLEROSIS

www.elsevier.es/arterio



ORIGINAL

Causas de no consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en pacientes de alto y muy alto riesgo vascular controlados en Unidades de Lípidos y Riesgo Vascular. Estudio EROMOT



Clotilde Morales^{a,*}, Núria Plana^b, Anna Arnau^c, Laia Matas^d, Marta Mauri^e, Àlex Vila^f, Lluís Vila^g, Cristina Soler^h, Jesús Montesinos^c, Lluís Masana^b y Juan Pedro-Botetⁱ, en nombre del grupo de Investigadores EROMOT-XULA[◇]

^a Servei de Medicina Interna, Unitat de Lípids i Risc Vascular, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, Barcelona, España

^b Unitat de Medicina Vascular i Metabolisme (UVASMET), Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Universitat Rovira i Virgili de Reus, Reus, Tarragona, España

^c Unitat de Recerca i Innovació, Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, Barcelona, España

^d Servei de Medicina Interna, Unitat de Risc Vascular i Lípids, Hospital de Sant Pau de Barcelona, Barcelona, España

^e Servei de Medicina Interna, Unitat de Lípids, Consorci Sanitari de Terrassa-Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona, España

^f Servei de Medicina Interna, Unitat de Lípids, Hospital de Figueres, Figueres, Girona, España

^g Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Unitat de Lípids, Hospital Sant Joan Despí Moisès Broggi, Consorci Sanitari Integral, Sant Joan Despí, Barcelona, España

^h Hospital de Santa Caterina de Salt, Parc Hospitalari Martí i Julià, Salt, Girona, España

ⁱ Unitat de Lípids i Risc Vascular, Hospital del Mar, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 4 de julio de 2017; aceptado el 7 de julio de 2017

Disponible en Internet el 12 de septiembre de 2017

PALABRAS CLAVE

Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad;
Unidades de Lípidos;
Objetivo terapéutico

Resumen

Objetivos: Determinar el grado de consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) en pacientes de alto y muy alto riesgo vascular atendidos en las unidades de lípidos, así como las causas de no consecución.

Pacientes y método: Estudio observacional retrospectivo multicéntrico. Se incluyó a los pacientes mayores de 18 años con alto o muy alto riesgo vascular, según los criterios de la Guía europea de prevención cardiovascular de 2012, remitidos de forma consecutiva a las unidades de lípidos entre enero y junio del 2012 y con seguimiento a los 2 años de la primera visita.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cmorales@althaia.cat (C. Morales).

◇ Los nombres de los componentes del grupo de Investigadores EROMOT-XULA están relacionados en el [anexo 1](#).

KEYWORDS

Low density lipoprotein cholesterol; Lipid Units; Therapeutic target

Resultados: Se incluyó a 243 pacientes procedentes de 16 unidades de lípidos. La edad media fue de 52,2 años (DE 13,7) con un 62,6% de varones. Un 40,3% eran de muy alto riesgo. En la primera visita seguían tratamiento hipolipidemiante el 86,8% (en combinación 25,1%) y en la segunda visita el 95,0% (en combinación 47,3%) ($p < 0,001$). El 28% (IC del 95%: 22,4-34,1) alcanzó el objetivo terapéutico. Sobre las causas de no consecución, el 24,6% de ellas estaban relacionadas con el medicamento (10,3% máxima dosis tolerada y 10,9% por aparición de efectos adversos), el 43,4% con el médico (19,4% por inercia, 13,7% por considerar que ya ha llegado al objetivo) y con el paciente el 46,9%, destacando el incumplimiento terapéutico (31,4%).

Conclusiones: Se consiguieron los objetivos de cLDL en cerca de un tercio de los pacientes. La baja adherencia del paciente, seguida de la inercia médica, son las causas más frecuentes que pueden explicar estos resultados.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Causes of failure to achieve the low density lipoprotein cholesterol therapeutic target in patients with high and very high vascular risk controlled in Lipid and Vascular Risk Units. EROMOT study

Abstract

Objectives: Determination of the level of achievement of the low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) therapeutic target in patients with high and very high vascular risk treated in Lipid Units, as well as the causes of non-achievement.

Patients and method: Multicentre retrospective observational study that included patients over 18 years with high and very high vascular risk, according to the criteria of the 2012 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention, referred consecutively to Lipid Units between January and June 2012 and with follow-up two years after the first visit.

Results: The study included a total of 243 patients from 16 lipid units. The mean age was 52.2 years (SD 13.7), of whom 62.6% were males, and 40.3% of them were very high risk. At the first visit, 86.8% (25.1% in combination) and 95.0% (47.3% in combination) in the second visit ($P < .001$) were treated with lipid-lowering treatment. The therapeutic target was achieved by 28% (95 CI: 22.4-34.1). As regards the causes of non-achievement, 24.6% were related to the medication (10.3% maximum tolerated dose and 10.9% due to the appearance of adverse effects), 43.4% due to the physician (19.4% by inertia, 13.7% considering that target already reached), and 46.9% due to the patient, highlighting the therapeutic non-compliance (31,4%).

Conclusions: LDL-C targets were achieved in about one-third of patients. The low adherence of the patient, followed by medical inertia are the most frequent causes that can explain these results.

© 2017 Sociedad Española de Arteriosclerosis. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las alteraciones del metabolismo lipídico constituyen uno de los principales determinantes del riesgo vascular¹. La reducción de 1 mmol/l (38,66 mg/dl) de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) se traduce en una reducción del riesgo relativo de presentar un episodio cardiovascular (CV) grave del 22%².

En pacientes con dislipidemia es importante alcanzar los objetivos terapéuticos que recomiendan las guías de práctica clínica (GPC) de prevención CV y especialmente en pacientes de alto y muy alto riesgo¹. Estudios realizados en Europa³⁻⁵ y en España⁶⁻⁹ han puesto de manifiesto el escaso logro de los objetivos terapéuticos de cLDL. El estudio EDICONDIS-ULISEA¹⁰ estimó que la consecución del

objetivo de cLDL según la guía europea de prevención CV de 2007¹¹ fue del 44,7% en pacientes dislipidémicos atendidos en las Unidades de Lípidos y Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA). Sin embargo, los resultados obtenidos en pacientes de alto y muy alto riesgo eran inferiores al 20%⁶⁻¹⁰ cuando se aplicaban los criterios de las guías europeas más recientes¹².

Las causas identificadas que podrían explicar el inadecuado control del cLDL se atribuyen a la organización del sistema sanitario, al médico y al paciente¹³. Una de las causas atribuidas al médico es la inercia terapéutica (IT)¹³⁻¹⁶, situación en que no se inicia ni se intensifica el tratamiento a pesar de estar indicado en las GPC¹⁴.

Las Unidades de Lípidos y Riesgo Vascular son consultas atendidas por especialistas expertos en el diagnóstico y el

tratamiento de las dislipidemias¹⁷. Los pacientes que llegan a las consultas son derivados desde la Atención Primaria u otras especialidades, como Cardiología, Neurología y Cirugía Vascular¹⁸. El objetivo del presente estudio fue determinar el porcentaje de consecución del objetivo terapéutico del cLDL, así como identificar las causas de no consecución en pacientes de alto y muy alto riesgo vascular atendidos en las Unidades de Lípidos y Riesgo Vascular en la práctica clínica real.

Pacientes y métodos

Diseño

Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal y multicéntrico. Se incluyó de forma consecutiva a los pacientes mayores de 18 años remitidos por dislipidemia y riesgo CV alto o muy alto según los criterios de la Guía Europea sobre prevención de la ECV en la práctica clínica 2012¹² a las Unidades de Lípidos y Riesgo Vascular que forman parte de la *Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosi de Catalunya* entre los meses de enero y junio del 2012 para una primera visita y con seguimiento a los 2 años de la primera visita. Se excluyó a los pacientes con dislipidemias secundarias no controladas de su trastorno primario.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de referencia.

Se recogió la información de la historia clínica de 2 consultas realizadas en la unidad. La primera visita o inicial, realizada en la unidad entre los meses de enero y junio del 2012, y la segunda visita de seguimiento realizada a los 2 años. Para los pacientes sin seguimiento a los 2 años, los datos se obtuvieron de la última visita registrada en la unidad de la que se tuvieran datos disponibles para completar el registro. El periodo de recogida de datos fue de diciembre del 2014 a diciembre del 2015.

De cada paciente se registraron la edad, el sexo, las características antropométricas (peso, talla, índice de masa corporal, perímetro cintura abdominal), la comorbilidad, los factores de riesgo CV, el tipo de dislipidemia y el riesgo vascular según el sistema SCORE¹². En referencia al tabaquismo, se consideró al paciente exfumador si llevaba 6 meses o más sin fumar. El consumo de alcohol se estratificó en bajo-medio (< 30 g/día en la mujer; < 40 g/día en el varón), alto ($\geq$ 30 g/día en la mujer; $\geq$ 40 g/día en el varón) y no bebedor.

La estrategia farmacológica hipocolesterolemizante se clasificó según los criterios de Masana et al.¹⁹ en los siguientes niveles de intensidad en reducción del cLDL: baja (descenso cLDL < 30%), moderada (descenso cLDL 30-49%), alta (descenso cLDL entre 50%-60%) y muy alta (descenso cLDL > 60%). En los pacientes tratados en monoterapia con resinas de intercambio iónico a cualquier dosis o fibratos fue considerada de baja intensidad.

También se recogieron datos del perfil lipídico, glucemia, creatinina, creatinina cinasa (CK) y transaminasas, consejos sobre dieta, deshabitación tabáquica y ejercicio físico así como del tratamiento farmacológico en la visita inicial y al final del seguimiento. De la visita de seguimiento se obtuvieron las causas de no consecución del objetivo de cLDL.

La variable dependiente principal fue el porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de cLDL de acuerdo con la Guía europea de 2012¹². Objetivo de cLDL < 100 mg/dl (o de colesterol no HDL < 130 mg/dl en los pacientes con triglicéridos > 400 mg/dl) para los pacientes de alto riesgo vascular y < 70 mg/dl (o de colesterol no HDL < 100 mg/dl en los pacientes con triglicéridos > 400 mg/dl) o reducción del 50% o más respecto la concentración basal para los pacientes de muy alto riesgo vascular.

Referente a las causas de no consecución del objetivo terapéutico de cLDL, se agruparon en 3 apartados. En el primero se analizaron las causas relacionadas con el fármaco: haber llegado a la máxima dosis de medicación tolerada y la aparición de efectos adversos (mialgias sin elevación de CK, elevación de CK y elevación de las transaminasas). En el segundo se analizaron las causas relacionadas con el médico: dificultad en la prescripción de determinados fármacos, la IT entendida como la no modificación del tratamiento sin justificación cuando no se llega al objetivo terapéutico, el no seguimiento de la guía europea¹², la desprescripción por parte de otro médico y el médico considera que se ha alcanzado el objetivo terapéutico en pacientes con niveles de cLDL por encima del objetivo. En el tercero se analizaron las causas relacionadas con el paciente: la comorbilidad o la polifarmacia desaconseja la intensificación del tratamiento, la imposibilidad de financiar el tratamiento y el incumplimiento terapéutico y de seguimiento. Las causas no fueron mutuamente excluyentes.

Análisis estadístico

Tamaño muestral

Para estimar una incidencia de consecución de objetivos del 45%¹⁰, con un nivel de confianza del 95% y una precisión del 7%, fue necesario incluir a 194 pacientes. Asumiendo un 20% de pérdidas de seguimiento, fue necesario reclutar a 238 pacientes.

Las variables categóricas se resumen con la frecuencia absoluta y relativa. Las variables continuas se resumen con la media y la desviación estándar y, en el caso de no seguir una distribución normal, con la mediana y los percentiles 25 y 75.

Las comparaciones de los valores cuantitativos medidos en las 2 visitas se realizaron con el test de la t de Student de muestras pareadas o bien con el test de Wilcoxon según los valores se aproximarán o no a una distribución gaussiana. Para la comparación de los valores cualitativos de muestras pareadas se empleó el test de McNemar.

El nivel de significación estadístico utilizado fue del 5% bilateral. Para el análisis estadístico se empleó el programa IBM® SPSS® Statistics v.22 (IBM Corporation, Armonk, New York).

Resultados

De las 29 Unidades de Lípidos y Riesgo Vascular que formaban parte de la *Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosi*, participaron 16 (55,2%) que incluyeron a 243 pacientes. La mediana de tiempo entre las dos visitas fue de 23 meses, con un rango intercuartílico de 11,3 a 29,4 meses, y la mediana de visitas de seguimiento fue de 4, con un rango

Tabla 1 Características demográficas, antropométricas y clínicas de los 243 pacientes

	N.º válido	
Edad (años)	243	52,2 (DE = 13,7)
Sexo (hombres)	243	152 (62,6%)
Tabaco	229	
No fumador		90 (39,3%)
Exfumador		68 (29,7%)
Fumador		71 (31,0%)
Alcohol	220	
No bebedor		137 (62,3%)
Consumo bajo/moderado		68 (30,9%)
Consumo elevado		15 (6,8%)
Peso (kg)	217	80,5 (DE = 16,1)
IMC	194	28,6 (DE = 4,5)
< 25 kg/m ²		43 (22,2%)
25-29,9 kg/m ²		79 (40,7%)
≥ 30 kg/m ²		72 (37,1%)
Perímetro cintura abdominal (cm)		
Hombres	85	100,6 (10,7)
Mujeres	40	95,1 (13,7)
Diabetes mellitus 2	243	68 (28,0%)
Hipertensión arterial	243	102 (42,0%)
Cardiopatía isquémica	243	38 (15,6%)
AVC isquémico	243	12 (4,9%)
Enfermedad arterial periférica	243	23 (9,5%)
Insuficiencia renal crónica	243	14 (5,8%)
Tipo de dislipidemia	243	
Hipercolesterolemia familiar heterocigota		72 (29,6%)
Hipercolesterolemia poligénica		76 (31,3%)
Dislipidemia secundaria		6 (2,5%)
Hipertrigliceridemia severa (TG > 500 mg/dl)		11 (4,5%)
Dislipidemia mixta		76 (31,3%)
Hipobetalipoproteinemia		1 (0,4%)
Hiperalfalipoproteinemia		1 (0,4%)
Riesgo vascular	243	
Alto riesgo vascular		145 (59,7%)
Muy alto riesgo vascular		98 (40,3%)
Tratamiento no farmacológico		
Dieta	187	182 (97,3%)
Fitosteroles	152	71 (46,7%)
Ejercicio físico	173	166 (96,0%)
Hábito tabáquico ^a	55	54 (98,2%)

IMC: índice de masa corporal; TG: triglicéridos.

^a Consejo antitabáquico para pacientes fumadores.

intercuartílico de 3 a 5. Un total de 22 (8,3%) pacientes fueron excluidos al no haber acudido a ninguna de las visitas de seguimiento posteriores.

Las características demográficas, antropométricas y clínicas se muestran en la [tabla 1](#). La edad media fue de 52,2 años (DE 13,7) y el 62,6% eran hombres. El 40,3% presentaba un muy alto riesgo vascular.

El 86,8% de los pacientes recibían tratamiento farmacológico hipolipidemiante en la primera visita, incrementándose hasta el 95,0% en la última ($p < 0,001$). Las estatinas fueron los fármacos más utilizados en ambas visitas. En la primera visita el porcentaje de pacientes en tratamiento

hipolipidemiante en combinación fue del 25,1 frente al 47,3% en la última ($p < 0,001$). La ezetimiba fue el fármaco más utilizado después de las estatinas, con un aumento significativo entre las 2 visitas (19,8% vs. 33,7%; $p < 0,001$), en combinación con estatinas en el 95,9% en la primera visita y en la totalidad de los pacientes en la última visita. En la primera visita, el 44,4% seguía un tratamiento de baja-moderada intensidad y el 42,4% de alta-muy alta intensidad, pasando a ser del 37,4 y del 57,6%, respectivamente, al final del seguimiento ([tabla 2](#)).

Los cambios en el perfil lipídico se muestran en la [tabla 3](#). Se observó una disminución significativa del colesterol total,

Tabla 2 Tratamiento farmacológico hipolipidemiante en las 2 visitas realizadas

	Primera visita	Última visita	p-valor
<i>Tratamiento farmacológico</i>	n = 243	n = 243	
No fármacos	32 (13,2%)	12 (4,9%)	< 0,001
Monoterapia	150 (61,7%)	116 (47,7%)	< 0,001
En combinación	61 (25,1%)	115 (47,3%)	< 0,001
<i>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa^a</i>	189 (77,8%)	221 (90,8%)	< 0,001
<i>Inhibidores de la absorción intestinal del colesterol^b</i>	48 (19,8%)	82 (33,7%)	< 0,001
<i>Resinas de intercambio iónico</i>	4 (1,6%)	7 (2,9%)	0,453
<i>Fibratos</i>	31 (12,8%)	43 (17,7%)	0,012
<i>Ácidos grasos omega 3</i>	9 (3,7%)	10 (4,1%)	1,000
<i>Intensidad de la estrategia farmacológica</i>			
No tratamiento	32 (13,2%)	12 (4,9%)	< 0,001
Baja intensidad (↓ cLDL < 30%)	30 (12,3%)	21 (8,6%)	0,136
Moderada intensidad (↓ cLDL 30-49%)	78 (32,1%)	70 (28,8%)	0,389
Alta intensidad (↓ cLDL 50-60%)	75 (30,9%)	86 (35,4%)	0,235
Muy alta intensidad (↓ cLDL > 60%)	28 (11,5%)	54 (22,2%)	< 0,001

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

^a Estatinas.^b Ezetimiba.**Tabla 3** Perfil lipídico en las 2 visitas realizadas

	N.º válido	Primera visita	N.º válido	Última visita	p-valor ^b
Colesterol total (mg/dl)	242	237,5 (193,4-292,3)	243	190,0 (161,0-216,0)	< 0,001
Colesterol LDL (mg/dl)	203	143,0 (104,0-189,0)	222	106,3 (83,8-132,2)	< 0,001
Colesterol no HDL (mg/dl) ^a	32	246,5 (192,8-281,3)	18	225,0 (177,3-274,4)	0,001
Colesterol HDL (mg/dl)	232	46,9 (38,0-56,0)	239	46,4 (38,0-57,0)	0,211
Triglicéridos (mg/dl)	238	151,5 (93,0-272,5)	239	132,6 (86,0-206,0)	< 0,001
Glucemia (mg/dl)	197	97,0 (87,0-117,5)	212	100,0 (90,0-120,0)	0,767
Alanina aminotransferasa (U/l)	179	24,0 (18,0-33,0)	203	24,0 (18,0-35,0)	0,910
Aspartato aminotransferasa (U/l)	171	23,0 (18,0-35,0)	200	22,6 (18,0-31,2)	0,571
Gama glutamiltransferasa (U/l)	166	32,0 (17,3-54,5)	158	28,5 (18,0-54,3)	0,292
Creatinina cinasa (U/l)	96	98,5 (70,4-154,0)	101	101,0 (73,5-170,5)	0,172
Creatinina (mg/dl)	196	0,87 (0,72-1,00)	202	0,90 (0,70-1,01)	0,289

Mediana (percentil25-percentil 75).

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

^a Pacientes con triglicéridos > 400 mg/dl.^b Contraste realizado con los pacientes con valores válidos en las 2 visitas.

cLDL, colesterol no HDL y de los triglicéridos entre las 2 visitas. No se observaron diferencias en el cHDL ni hubo incrementos significativos de los niveles de transaminasas entre las 2 visitas.

El 6,6% (IC del 95%: 3,8-10,5) de los pacientes cumplía el objetivo terapéutico de cLDL en la primera visita. Un 28,0% (IC del 95%: 22,4-34,1) alcanzó el objetivo terapéutico de cLDL en la última visita. Según el riesgo vascular, la consecución del objetivo fue del 26,9% (IC del 95%: 19,9-34,9) y del 29,6% (IC del 95%: 20,8-39,7) para los pacientes de alto y muy alto riesgo vascular respectivamente (fig. 1). El 9,1% de los pacientes que no alcanzaron el objetivo terapéutico de cLDL en la última visita sí lo hicieron en algún momento del seguimiento, el 9,9 y el 12,1% para los pacientes de alto y muy alto riesgo vascular, respectivamente.

En la tabla 4 se exponen las causas de no consecución del objetivo terapéutico del cLDL. Las más frecuentes

fueron las relacionadas con el paciente (46,9%), siendo el incumplimiento terapéutico (31,4%) y de seguimiento (11,4%) las más comunes. Las relacionadas con el médico representaron el 43,4%, siendo la IT del 19,4% y en un 13,7% el médico consideró que se había alcanzado el objetivo terapéutico a pesar de que los niveles de cLDL sobrepasan los valores de referencia. En un 5,1% el médico reconoce no haber seguido las recomendaciones de la guía europea. Las relacionadas con el fármaco representaron el 24,6%, siendo la aparición de efectos adversos la principal causa.

Discusión

En este estudio se observa una mejora en la consecución del objetivo de cLDL en pacientes de alto y muy alto riesgo vascular según la guía europea del 2012¹² respecto a

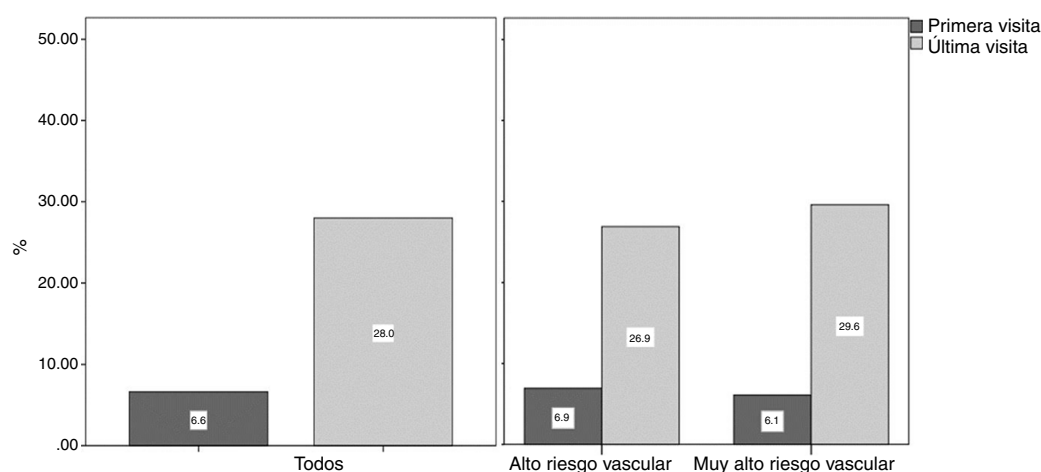


Figura 1 Consecución del objetivo terapéutico de colesterol LDL según la guía europea de prevención cardiovascular de 2012.

estudios previos^{4,9,10,15} realizados en el ámbito de la atención especializada. Cerca de un tercio de los pacientes controlados en las Unidades de Lípidos y Riesgo Vascular alcanzaron el objetivo de cLDL. La baja adherencia del paciente, seguida de la IT y los efectos adversos, son las causas más frecuentes que pueden explicar estos resultados.

En estudios realizados en consultas especializadas en España^{9,10}, el objetivo de cLDL < 70 mg/dl se alcanzó en menos de un 20% de los pacientes de muy alto riesgo. Estos resultados son coincidentes con los publicados en el estudio EUROASPIRE IV⁴, en el que solo el 19,5% de los pacientes presentaban niveles de cLDL < 70 mg/dl a pesar de que un 85,7% recibía estatinas. En nuestro estudio se alcanza en el 29,6% de los pacientes de muy alto riesgo, mejorando así el resultado del registro REPAR²⁰, que fue del 27,3%. Es sorprendente que en consultas especializadas donde se da por supuesto que los profesionales conocen la importancia de llegar a los objetivos que aconsejan las GPC no se supere la barrera del 30%.

Aun no siendo en el ámbito específico de las unidades de lípidos, el estudio LIPICERES²¹ mostró que el 52,3% de los pacientes alcanzaron el objetivo cLDL < 70 mg/dl. Se observó un mayor control en el año 2015 respecto a los años anteriores. Los autores atribuyen esta mejoría a la publicación del estudio IMPROVE-IT²².

Si se contemplan los objetivos menos exigentes del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS)²³ vigentes en el período de estudio, se alcanzó el objetivo de cLDL en el 59,3% en los pacientes de alto riesgo (prevención primaria, objetivo cLDL < 130 mg/dl) y del 53,1% en los de muy alto riesgo (prevención secundaria, objetivo cLDL < 100 mg/dl). Sin embargo, estos objetivos eran controvertidos entre los especialistas por no seguir la guía europea¹².

Cabe destacar que el 93,4% de los pacientes que llegaron por primera vez a las unidades de lípidos no alcanzaban el objetivo de cLDL, a pesar de que un 86,8% recibía fármacos hipolipemiantes. Las estatinas fueron los fármacos más empleados, al igual que en otros estudios^{4,10,20}. En nuestro estudio, el uso en combinación de los inhibidores de la absorción intestinal del colesterol fue superior al descrito en los estudios EDICONDIS¹⁰ y REPAR²⁰.

El incremento de pacientes que alcanzaron el objetivo de cLDL en nuestro estudio podría atribuirse al cambio en la estrategia terapéutica de muy alta intensidad utilizada (tabla 2), comparable al estudio EDICONDIS-ULISEA¹⁰, donde el tratamiento de alta potencia pasó del 15,7 al 29,9%.

El incumplimiento terapéutico es la principal causa de no consecución de objetivos en nuestro estudio. Según Fuster²⁴, la adherencia a la medicación no sobrepasa el 60% y más del 50% de los pacientes con afecciones crónicas deciden abandonar el tratamiento. En los estudios que han valorado la adherencia al tratamiento en la dislipidemia^{25,26}, el porcentaje de pacientes incumplidores oscila entre el 26,7 y el 46,7%.

La adherencia al tratamiento recomendado por las GPC se asocia a una reducción en la aparición de episodios CV graves y ahorro en los costes asistenciales²⁷. La falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente se debe tener en cuenta como causa de fracaso terapéutico. Se puede relacionar con la presencia de efectos adversos, la preocupación por la aparición de estos en el futuro, el coste del tratamiento, las posibles interacciones con otros medicamentos o la percepción por parte del paciente de falta de eficacia, de carácter solo temporal o poco relevante para la prevención CV²⁸.

En lo que se refiere a las causas relacionadas con el médico, la IT fue la principal causa. En el presente estudio, la IT se asoció a un mayor incumplimiento terapéutico. Un 50% de los pacientes en los que se actuó con IT eran incumplidores frente al 27% de los pacientes sin IT ($p=0,009$). El estudio INERCIA¹⁵, que evaluó el grado de IT en el manejo extrahospitalario de la dislipidemia en pacientes con cardiopatía isquémica, determinó que en el 42,8% de las visitas se actuó con IT. En opinión de los cardiólogos, una de las causas más frecuentes de infratratamiento asociadas a la IT fue el desconocimiento de las GPC y la falta de protocolos.

Los estudios que han analizado las causas de no consecución de objetivos de cLDL en la atención especializada^{9,15,29} en pacientes de alto o muy alto riesgo se han basado en encuestas dirigidas a los médicos^{15,29}. El estudio de Galve et al.²⁹ con metodología Delphi reconoce la complejidad y la controversia en torno al tratamiento de la dislipidemia.

Tabla 4 Causas de no consecución del objetivo terapéutico del cLDL

	N = 175
Causas relacionadas con el medicamento	43 (24,6%)
<i>Se ha llegado a dosis máxima tolerada (posible)</i>	18 (10,3%)
<i>No se modifica el tratamiento por aparición de efectos adversos</i>	19 (10,9%)
Mialgia sin elevación de CK	10 (5,7%)
Elevación de CK	5 (2,9%)
< 5 veces el límite superior de la normalidad	4 (2,3%)
≥ 5 veces el límite superior de la normalidad	0 (0,0%)
≥ 10 veces el límite superior de la normalidad	1 (0,6%)
Elevación transaminasas (3 veces límite superior de la normalidad)	2 (1,1%)
Intolerancia a fármacos	10 (5,7%)
Causas relacionadas con el médico	76 (43,4%)
<i>Dificultad de prescripción de ciertos fármacos</i>	2 (1,1%)
<i>Inercia terapéutica</i>	34 (19,4%)
<i>No seguimiento de la Guía europea 2012</i>	9 (5,1%)
<i>Desprescripción por parte del médico de familia</i>	12 (6,9%)
<i>Desprescripción por parte de otro especialista</i>	1 (0,6%)
<i>Médico considera que se ha alcanzado el objetivo terapéutico</i>	24 (13,7%)
Causas relacionadas con el paciente	82 (46,9%)
Comorbilidad	10 (5,7%)
Polifarmacia	5 (2,9%)
Incumplimiento terapéutico	55 (31,4%)
Incumplimiento en el seguimiento	20 (11,4%)
No lo puede financiar	5 (2,9%)

Las causas no son mutuamente excluyentes.

Hubo consenso en reconocer que el número de pacientes de muy alto riesgo CV que alcanzan los objetivos de cLDL recomendados no es el adecuado y que la IT es un fenómeno frecuente en la práctica clínica.

En un 13,7% de los pacientes que no alcanzaron el objetivo de cLDL, el médico lo consideró como alcanzado. En un 54,2% de estos pacientes, los niveles de cLDL no sobrepasaban el 10% del objetivo (69,2% en los de alto riesgo y 36,4% en los de muy alto riesgo). Es posible que en esta situación el médico valore la variabilidad individual y del método analítico, así como el riesgo-beneficio en la intensificación del tratamiento y considere que no es necesario intensificar el tratamiento.

Los efectos adversos más frecuentes atribuidos a las estatinas^{30,31} son la afectación muscular y hepática. La aparición de efectos adversos en nuestro estudio ha sido similar a la descrita en la literatura, siendo una causa no modificable.

Es importante conocer las causas modificables de no consecución del objetivo terapéutico del cLDL aconsejado en la GPC en la práctica clínica real de las unidades de lípidos, y así entender la razón por la que especialistas que tienen el conocimiento y las herramientas necesarias no alcanzan el objetivo en un mayor número de casos. Un estudio realizado en la práctica clínica³² con pacientes de alto riesgo mostró como el seguimiento por la unidad especializada y la aplicación de las GPC mejoraba el control de los factores de riesgo CV y, en consecuencia, una mayor reducción en la morbimortalidad CV en 3 años.

Ante esta realidad, no sirve lamentarnos de la baja consecución del objetivo terapéutico de cLDL. Es necesario desarrollar estrategias dirigidas a la mejora de estos resultados, solo conociendo a fondo las causas es posible buscar las soluciones. Se ha de realizar un esfuerzo adicional para no culpabilizar al paciente, buscar la manera de mejorar el cumplimiento terapéutico en aquellos casos en que no existen efectos adversos y se ha de superar la IT^{33,34} por parte del médico. Tres cuartas partes de las causas de no consecución del objetivo terapéutico del cLDL en nuestro estudio son modificables. Es posible vencer la IT siguiendo una metodología adecuada, y alcanzar el objetivo terapéutico con los fármacos hipocolesterolemiantes disponibles en la actualidad. Para ello es fundamental conocer las GPC, las implicaciones de la consecución de los objetivos y utilizar de forma óptima las estrategias hipolipidemiantes disponibles³³⁻³⁵.

Limitaciones

El Estudio Retrospectivo Observacional Manejo Objetivos Terapéuticos (EROMOT) presenta limitaciones, sobre todo las derivadas de su diseño retrospectivo. Sin embargo, el presente estudio aporta conocimientos específicos sobre los motivos de no consecución de los objetivos terapéuticos y la intensidad de la estrategia terapéutica utilizada en las unidades de lípidos y riesgo vascular, así como la eficacia de los fármacos hipolipidemiantes en la práctica clínica real.

Conclusión

A pesar de observarse una significativa mejoría en la consecución del objetivo terapéutico de cLDL en las Unidades

de Lípidos y Riesgo Vascular, y un aumento en la estrategia de alta intensidad, queda todavía margen de mejora. El conocimiento de las causas de no consecución del objetivo terapéutico del cLDL puede ayudarnos a planificar estrategias dirigidas a optimizar los fármacos hipolipemiantes disponibles y así mejorar la morbimortalidad CV de la forma más coste-eficiente en la práctica clínica real.

Responsabilidades éticas

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

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este estudio ha recibido financiación parcial mediante una ayuda de carácter no restringido de MSD España a la *Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosi de Catalunya* para el apoyo de actividades de investigación de la aterosclerosis.

Conflicto de intereses

En relación con el estudio, los autores declaran que no ha habido ninguna influencia en los resultados ni en la interpretación de los mismos, por lo que no tienen ningún conflicto de intereses.

Algunos de los autores han recibido honorarios por conferencias y/o Consejería, como se detalla a continuación de diferentes laboratorios farmacéuticos.

La Dra. Morales ha recibido honorarios por conferencias de MSD España, Rubió y Sanofi.

La Dra. Plana ha recibido honorarios por conferencias de Alexion, Amgen, Ferrer, MSD, Rubió y Sanofi.

El Dr. Masana ha recibido honorarios por conferencias y/o consejería científica de Amgen, MSD, Recordati y Sanofi.

El Dr. Pedro-Botet ha recibido honorarios por conferencias de Astra Zeneca, Esteve, Ferrer, Merck, Mylan y Sanofi.

Los Dres. Arnau, Matas, Mauri, A.Vila, Ll. Vila, Soler y Montesinos declaran no tener conflicto de intereses.

Anexo 1.

Listado alfabético del grupo por Unidades de Lípidos y Riesgo Vascular de la *Xarxa d'Unitats de Lípids i Arteriosclerosi*. Grupo EROMOT-XULA.

Enric Ballestar Mas (Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona).

Mònica Berrocal Guevara (Fundació Hospital/Asil de Granollers, Granollers, Barcelona).

Rosa María Borralló Almans (Consorci Sanitari de Terrassa, Hospital de Terrassa, Terrassa, Barcelona).

Assumpta Caixàs Pedragós (Hospital Parc Taulí de Sabadell, Sabadell, Barcelona).

Elisenda Climent (Hospital del Mar de Barcelona, Barcelona).

Montserrat García Cors (Hospital General de Catalunya, Sant Cugat del Vallès, Barcelona).

Carolina Guerrero Buitrago (Hospital Sant Joan de Déu de Martorell, Martorell, Barcelona).

Jordi Grau Amorós (Hospital Municipal de Badalona, Badalona, Barcelona).

Daiana Ibarretxe Guerredaga (Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona).

Carlos Jericó Alba (Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Consorci Sanitari Integral, Sant Joan Despí, Barcelona).

M. Teresa Julian Alagarda (Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona).

Esteve Llargués Rocabrúna (Fundació Hospital/Asil de Granollers, Granollers, Barcelona).

Paquita Montaner Batlle (Hospital Sant Joan de Déu de Martorell, Martorell, Barcelona).

Abel Mujal Martínez (Hospital Parc Taulí de Sabadell, Sabadell, Barcelona).

Eduarda Pizarro Lozano (Hospital de Mataró, Consorci Sanitari del Maresme, Mataró, Barcelona).

Rafael Ramírez Montesinos (Hospital de Santa Tecla, Tarragona).

Joaquim Ripollés Edo (Hospital Sant Joan de Déu de Martorell, Martorell, Barcelona).

Cèlia Rodríguez-Borjabad (Hospital Universitari Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona).

Elisabeth Sánchez Pujol (Fundació Hospital/Asil de Granollers, Granollers, Barcelona).

Mònica Vila Vall-llovera (Fundació Hospital/Asil de Granollers, Granollers, Barcelona).

Alberto Zamora Cervantes (Hospital de Blanes, Blanes, Girona).

Bibliografía

1. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769–818.
2. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–81.
3. Kotseva K, Wood D, de Backer G, de Bacquer D, Pyörälä K, Keil U. EUROASPIRE III: A survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121–37.
4. Kotseva K, Wood D, de Bacquer D, de Backer G, Rydén L, Jennings C, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:636–48.
5. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, Gualler E, Halcox JP, Borghi C, et al. Achievement of treatment goals for primary

- prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: The EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011;32:2143–52.
6. Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC, González-Timón B, et al. Dislipemia en población diabética tratada con estatinas. Resultados del estudio DYSIS en España. *Med Clin (Barc)*. 2013;141:430–6.
 7. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008–2010: The ENRICA Study. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:551–8.
 8. Pintó X, Corbella E, Figueras R, Biarnés J, Ricart W, Morales C, et al. Factors predictive of cardiovascular disease in patients with type-2 diabetes and hypercholesterolemia. ESODIAH study. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:251–8.
 9. Pérez de Isla L, Saltijeral Cerezo A, Vitale G, González Timón B, Torres do Rego A, Alvarez-Sala Walther LA. Prevalencia de colesterol LDL inadecuado en pacientes con enfermedad coronaria y/o diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2012;212:475–81.
 10. Pedro-Botet J, Mostaza JM, Pintó X, Banegas JR. Consecución del objetivo terapéutico del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad en las unidades de lípidos y riesgo vascular de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25:155–63.
 11. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2007;28:2375–414.
 12. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2012;33:1635–701.
 13. López-Simarro F. Inercia terapéutica. Causas y soluciones. *Hipertens y Riesgo Vasc*. 2012;29 Suppl. 1:28–33.
 14. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, el-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 2001;135:825–34.
 15. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA. Therapeutic inertia in the outpatient management of dyslipidemia in patients with ischemic heart disease. The inertia study. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1428–37.
 16. Roa L, Monreal M, Carmona JA, Aguilar E, Coll R, Suárez C. Inercia terapéutica en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular. Registro FRENA. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:57–63.
 17. Unidades de lípidos. Documento de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin Investig Arterioscler*. 1997;9:106–9.
 18. Mauri M, Plana N, Argimón J, Montaner F, Pintó X, Morales C. Causas de la derivación de pacientes a las unidades de lípidos. *Clin Investig Arterioscler*. 2010;22:49–52.
 19. Masana L, Pedro-Botet J, Civeira F. IMPROVE-IT clinical implications. Should the “high-intensity cholesterol-lowering therapy” strategy replace the “high-intensity statin therapy”? *Atherosclerosis*. 2015;240:161–2.
 20. Cordero A, Galve E, Bertomeu-Martínez V, Bueno H, Fácila L, Alegría E, et al. Trends in risk factors and treatments in patients with stable ischemic heart disease seen at cardiology clinics between 2006 and 2014. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:401–7.
 21. Gómez-Barrado JJ, Ortiz C, Gómez-Turégano M, Gómez-Turégano P, Garcipérez-de-Vargas FJ, Sánchez-Calderón P. Control lipídico en pacientes con enfermedad coronaria del Área de Salud de Cáceres (España): estudio LIPICERES. *Clin Investig Arterioscler*. 2017;29:13–9.
 22. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97.
 23. Maiques A, Brotons C, Villar F, Navarro J, Lobos J, Ortega R, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. *Aten Primaria*. 2012;44:3–15.
 24. Fuster V. Un problema alarmante en prevención secundaria: bajo cumplimiento (estilo de vida) y baja adherencia (farmacológica). *Rev Esp Cardiol*. 2012;65 Suppl 2:10–6.
 25. Márquez Contreras E, Casado Martínez JJ, Motero Carrasco J, Martín de Pablos JL, Chaves González R, Losada Ruiz C, et al. El cumplimiento terapéutico en las dislipemias medido mediante monitores electrónicos. ¿Es eficaz un calendario recordatorio para evitar los olvidos? *Aten Primaria*. 2007;39:661–8.
 26. Mainar AS, Artieda RN. Influencia de la sustitución de medicamentos de marca por genéricos en el cumplimiento terapéutico de la hipertensión arterial y la dislipidemia. *Gac Sanit*. 2010;24:473–82.
 27. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, Wei HG, Freeman A, Spettell C, et al. Assessing the impact of medication adherence on long-term cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:789–801.
 28. Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D, Wentworth C. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol*. 2007;99:530–4.
 29. Galve E, Guijarro-Herraz C, Masana-Marin L, Cordero-Fort A. Consenso sobre los objetivos y pautas de actuación en el control del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28:31–42.
 30. Banach M, Rizzo M, Toth PP, Farnier M, Davidson MH, al-Rasadi K, et al. Statin intolerance —an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14:935–55.
 31. Fitchett DH, Hegele RA, Verma S. Cardiology patient page. Statin intolerance. *Circulation*. 2015;131:e389–91.
 32. Moreno-Palanco MA, Ibáñez-Sanz P, Ciria-de Pablo C, Pizarro-Portillo A, Rodríguez-Salvanes F, Suárez-Fernández C. Impact of comprehensive and intensive treatment of risk factors concerning cardiovascular mortality in secondary prevention: MIRVAS Study. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:179–85.
 33. Morales C, Mauri M, Vila L. Vencer la inercia terapéutica en el manejo del paciente dislipidémico: un reto en la práctica clínica diaria. *Clin Investig Arterioscler*. 2014;26:193–9.
 34. Masana L, Plana N. Actualización de las tablas de planificación terapéutica hipocolesterolemizante orientada a la obtención de los objetivos. *Clin Investig Arterioscler*. 2015;27:138–43.
 35. Catapano AL, Graham I, de Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37:2999–3058.