

## **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Título: "Prevalencia, grado de control y tratamiento de la dislipemia aterogénica en pacientes diabéticos con y sin eventos coronarios seguidos en atención primaria".**

**Alumno: Saura García, Isabel**

**Tutor: Orozco Beltrán, Domingo**

**Máster Universitario de Investigación en Atención Primaria**

**Curso: 2016-2017**

## **INDICE**

**pág.**

1. Resumen.....	2
2. Pregunta en formato PICO.....	3
3. Justificación: antecedentes y estado actual del tema.....	3
4. Hipótesis y Objetivos de la investigación.. ..	6
5. Aplicabilidad y utilidad de los resultados.....	7
6. Diseño y métodos.....	7
7. Cronograma.....	11
8. Limitaciones y posibles sesgos.....	11
9. Problemas éticos.....	12
10. Organización del estudio.....	13
11. Presupuesto.....	14
12. Bibliografía.....	15

## **1. RESUMEN**

La mayoría de pacientes con enfermedad coronaria presentan un fenotipo lipoproteico aterogénico que consiste en una alteración cualitativa y cuantitativa de las lipoproteínas: déficit de cHDL, exceso de triglicéridos y un exceso de partículas LDL más pequeñas y densas de lo normal. Estas alteraciones son habituales en los pacientes diabéticos y en los afectados de síndrome metabólico.

Objetivo principal: Valorar la prevalencia y grado de control de la dislipemia aterogénica en pacientes diabéticos tipo 2 que han sufrido o no un evento coronario en el Área VI de la Región de Murcia, valorando si se tiende a la inercia terapéutica en este tipo de pacientes y si hay diferencias entre ambos grupos.

Metodología: En una primera fase se realizara un estudio descriptivo, observacional y transversal. Posteriormente en una segunda fase se hará un estudio analítico ( antes - después), en el que una vez obtenida la población de estudio y obtención de datos, se hará una nueva valoración a los 6 meses de haber impartido sesiones formativas a los facultativos médicos de los distintos centros de salud. De manera que podamos ver si en estos pacientes se está llevando a cabo una inercia terapéutica o no. Además de comparar, si esta inercia es mayor o menor en pacientes diabéticos con o sin eventos cardiovasculares.

Se realizara un análisis descriptivo de cada variable: en variables cualitativas se emplearán el número total de efectivos y el porcentaje. Para las cuantitativas, la media aritmética y su desviación estándar.

Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se utilizará la Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y en el caso de una variable cualitativa y otra variable cuantitativa, la t de Student.

Palabras clave: dislipemia aterogénica, diabetes, eventos coronarios, inercia terapéutica.

## **2. PREGUNTA EN FORMATO PICO**

- P: Pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica y mal control seguidos en Atención Primaria.
- I/O: Pacientes con eventos cardiovasculares.
- C: Pacientes sin eventos cardiovasculares.
- O: Inercia terapéutica.

## **3. JUSTIFICACIÓN: ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA**

La mayoría (60%) de pacientes con enfermedad coronaria presentan un fenotipo lipoproteico aterogénico que consiste en una alteración cualitativa y cuantitativa de las lipoproteínas: déficit de cHDL (< 40 mg/dl en hombres y 50 mg/dL en mujeres), exceso de triglicéridos (> 150 mg/dL) y un exceso de partículas LDL más pequeñas y densas de lo normal. Estas alteraciones son habituales en los pacientes diabéticos y en los afectados de síndrome metabólico, o en los que presentan una obesidad visceral. Estas alteraciones tienen un efecto proaterogénico y se asocian a otras alteraciones de la fisiología vascular que predisponen a los accidentes isquémicos

Los pacientes con dislipemia aterogénica tienen un aumento marcado del riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. La dislipemia es un importante factor de riesgo cardiovascular modificable en estos pacientes.

El c-no-HDL se ha transformado en un excelente indicador de colesterol aterogénico, y un objetivo terapéutico primordial en individuos con dislipidemia aterogénica.

De acuerdo con los distintos ensayos clínicos, y los estudios epidemiológicos de base poblacional y genética, en los pacientes de muy alto riesgo, el nivel óptimo de cLDL es inferior a 70 mg/dl, y de c-no-HDL inferior a 100 mg/dl, mientras que en los de alto riesgo será 100 y 130 mg/dl, respectivamente.

La organización Residual Risk Reduction initiative, en su estrategia de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de la dislipidemia aterogénica como un elemento clave determinante del riesgo residual, señala que el c-no-HDL es un elemento sencillo y práctico para ayudar a las decisiones diagnósticas (muestra del desbalance antes señalado) y terapéuticas (objetivo prioritario de control del riesgo residual de origen lipídico) .

En pacientes con síndrome metabólico se ha recomendado que el objetivo terapéutico más preciso sea el c-no-HDL, o bien la apoB, puesto que ambos parámetros se correlacionan mejor con el riesgo cardiovascular que el cLDL.

En los pacientes tienen un riesgo cardiovascular doble o triple que el de la población general, firmemente sustentado en la dislipidemia aterogénica . Esta situación es paradigmática para comprender cómo aunque el cLDL pueda permanecer más o menos estable, a medida que aumentan el resto de lipoproteínas aterogénicas –ricas en apoB– y disminuye el cHDL, el riesgo se incrementa, señalando así al colesterol total aterogénico, y no solo al cLDL, como el mejor marcador y objetivo en estas circunstancias, el c-no-HDL nos informa de manera más precisa sobre el riesgo cardiovascular.

Así, que el c-no-HDL es un magnífico indicador de las lipoproteínas ricas en apoB, cuya determinación es mucho más fácil, no precisa el ayuno para cuantificarlo, no está influido por la cifra de triglicéridos, y es un excelente marcador de colesterol aterogénico , con una mejor correlación con el riesgo cardiovascular que el cLDL.

Los pacientes con elevación de cLDL se encuentran expuestos a un elevado riesgo cardiovascular, por lo que han de ser tratados generalmente con fármacos. Además, la elevación de triglicéridos supone un factor de riesgo adicional que además se exagera si concurren niveles bajos de cHDL.

Este es el motivo por el que se considera que el c-no-HDL forma parte de los objetivos de tratamiento.

En particular en los pacientes con hipertrigliceridemia en los que, como queda señalado, la utilización de c-no-HDL como marcador de riesgo con valor pronóstico, y también como objetivo terapéutico, ha de ser considerado como de gran utilidad, la adición de fenofibrato a la estatina. Esta asociación ha mostrado de forma inequívoca un beneficio clínico, hasta el punto de que la European Medicine Agency tiene aprobada la combinación para el tratamiento de la dislipidemia mixta cuando, pese al uso de una estatina, los triglicéridos y el cHDL permanecen fuera de objetivos.

Por tanto, la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular pasa por el control del cLDL y también del c-no-HDL. En prevención primaria, los niveles óptimos de c-no-HDL se mantienen en un máximo de 130 mg/dl , lo que equivale a un cLDL inferior a 100 mg/dl. Son los niveles considerados como óptimos, y no tanto como objetivos que dependerán, en todo caso, del juicio clínico y de las particularidades del individuo.

En prevención secundaria, los niveles óptimos de c-no-HDL son inferiores a 100 mg/dl, equivalente a cLDL < 70 mg/dl. Con frecuencia, cuando resulta difícil alcanzar el objetivo de c-no-HDL una vez que se han alcanzado dosis máximas toleradas de estatinas, se precisa un tratamiento combinado con ezetimiba (en hipercolesterolemia pura) o con fenofibrato (en presencia de dislipidemia aterogénica). Todo ello al margen de la optimización de las normas correctoras del estilo de vida.

Es diversa la bibliografía que existe con respecto a la dislipemia aterogénica, podríamos citar, por ejemplo:

- Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco Valle M, Pérez Escanilla F. Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la Dislipemia aterogénica en Atención Primaria. Documento de consenso SEA, SEMFYC, SEMERGEN, SEMG. Dic. 2013.

- Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica y Comité de Guías de la SEC Comentarios a la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2016;69:894-9.

- Brea Hernando A. Dianas terapéuticas en el tratamiento de las dislipemias: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Arteriosclerosis. Vol. 26. Núm. Julio 2014.

#### **4. HIPOTESIS Y OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

Hipótesis nula (H0): El grado de control y la inercia terapéutica son similares en pacientes en prevención primaria o secundaria, lo que indica que no se trata en función del riesgo del paciente.

Hipótesis alternativa (H1): El grado de control y la inercia terapéutica son diferentes en prevención primaria o secundaria, lo que indica que si se trata en función del riesgo del paciente.

##### **Objetivo principal**

Valorar la prevalencia y grado de control de la dislipemia aterogénica en pacientes diabéticos tipo 2 que han sufrido o no un evento coronario en el Área VI de la Región de Murcia, valorando si se tiende a la inercia terapéutica en este tipo de pacientes y si hay diferencias entre ambos grupos.

## **5. APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS.**

Con este estudio se pretende detectar oportunidades de mejora. Valorar la prevalencia y grado de control de la dislipemia aterogénica en los pacientes diabéticos con y sin eventos coronarios seguidos en el Área VI de salud de la Región de Murcia.

Describir como hacen el seguimiento los profesionales en el manejo de este tipo de dislipemia y valorar si es suficiente en el control del perfil lipídico.

Es importante valorar si se produce una inercia terapéutica en estos pacientes, pudiendo ser ésta causa fundamental de mal control de estos pacientes.

## **6. DISEÑO Y MÉTODOS**

### 1. Tipo de diseño:

En una primera fase se trata de un estudio descriptivo, observacional y transversal. Posteriormente en una segunda fase será un estudio experimental analítico ( antes - después), en el que una vez obtenida la población de estudio y obtención de datos, se hará una nueva valoración a los 6 meses de haber impartido sesiones formativas a los facultativos médicos de los distintos centros de salud.

### 2. Población de estudio:

- Ámbito: Atención Primaria.

- Descripción de la muestra:

La población del Área VI de la región de Murcia consta de 212.694 habitantes. La prevalencia de diabetes tipo 2 es del 8.15 % y de la dislipemia aterogénica en torno al 35 %, por lo que teniendo en cuenta un nivel de confianza del 95%, con una precisión del 3% obtenemos una n total aproximada de 240 pacientes diabéticos con dislipemia aterogénica. Si tenemos en cuenta un 15 % de proporción esperada de pérdidas tendremos una n ajustada de 283.

Sobre estos pacientes se realizara un muestreo aleatorio simple para la obtención de los grupos de pacientes con y sin eventos cardiovasculares.

Se mirara la última analítica del año 2016 y se extraerán los siguientes datos : edad, sexo, cifras de triglicéridos, cifras de colesterol total, HDL, LDL, CT no HDL, Estatinas : si ( nombre) o no, Fibratos : si ( nombre ) y no.

-Criterios de inclusión :

1. Mayores de 18 años.
2. Pacientes diabéticos tipo 2 con dislipemia aterogénica con o sin eventos cardiovasculares.
3. Residentes en la actualidad en el Área VI de la región de Murcia.

-Criterios de exclusión:

1. Pacientes diabéticos tipo 2 con o sin eventos cardiovasculares que no tengan dislipemia aterogénica.
2. No tener al menos dos visitas registradas en AP en 2016.
3. No tener realizada una analítica para valorar el grado de control de la DLP en el último año (2016).

### 3. Método de recogida de datos:

Para obtener la población a estudio se utilizará el sistema informático OMI-EST y Modulab para recogida de resultados analíticos.

La fecha de obtención de la población a estudio ha sido el 1 de Junio de 2016.

#### 4. Variables:

- Variables resultado: Colesterol total (mg/dl), Colesterol HDL (mg/dl), Colesterol LDL (mg/dl), Triglicéridos (mg/dl), colesterol no HDL ( mg / dl).
- Variables independientes: Edad (en años), sexo (0=Hombre;1=Mujer), Estatinas ( si = 0, no =1) y nombre de la estatina, Fibratos ( si= 0, no =1) y nombre del fibrato, eventos cardiovasculares (si=0, no=1).

#### 5. Actuaciones:

- Obtención de las diferentes variables del estudio del sistema informático OMI-EST y Modulab.
- Tras la obtención de resultados, se realizara una segunda fase que consistirá en impartir sesiones formativas en los distintos Centros de Salud y a los 6 meses de estas, se volverá a reevaluar la situación.

#### 6. Valoración del grado de control y definición de inercia

Tras la obtención de la muestra, se valorará el grado de control de la dislipemia aterogénica en estos pacientes, teniendo en cuenta los siguientes criterios de buen control:

- Prevención secundaria: cLDL inferior a 70 mg/dl
- Prevención primaria: cLDL inferior a 100 mg/dl

Se define inercia cuando:

a) Inercia Terapéutica.- Pacientes que presentan cifras de LDLc de mal control en la analítica de 2016 y no se ha hecho un cambio terapéutico en los meses posteriores de 2016.

## 7. Estrategia de análisis estadístico

Una vez recogida la información del estudio se procederá a realizar el control de calidad de la misma (valores mínimos y máximos de cada variable, inconsistencias, etc.)

Análisis descriptivo de cada variable: Para variables cualitativas se emplearán el número total de efectivos y el porcentaje. Para las cuantitativas, la media aritmética y su desviación estándar.

Para evaluar la asociación entre dos variables cualitativas se utilizará la Chi cuadrado ( $\chi^2$ ) y en el caso de una variable cualitativa y otra variable cuantitativa, la t de Student. El nivel de significación estadística se establecerá para valores de  $p < 0.05$ .

El análisis se llevara a cabo mediante el paquete estadístico SPSS.



## 7. CRONOGRAMA

2017

2018

	J	Jl	A	S	O	N	D	E	F	M	A	M	J	Jl	A
1	X	X													
2			X	X											
3					X	X									
4												X	X		
5														X	X

1: Protocolo de Investigación y recogida de datos.

2: Análisis de datos.

3: Impartir sesiones en los Centros de Salud.

4. A los 6 meses volver a recoger y analizar datos.

5. Resultados y Conclusiones. Elaboración del documento.

## 8. LIMITACIONES Y POSIBLES SESGOS

Posibles pérdidas por enfermedades agudas en los participantes que impidan el correcto seguimiento del programa.

Sesgos derivados de la falta de información por ausencia de registro.

## **9. PROBLEMAS ETICOS.**

Se guardará confidencialidad de los datos revisados.

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se rige por lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la citada Ley Orgánica 15/1999, y la 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. Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad y, como mínimo, con el nivel de protección equivalente al que contempla la legislación vigente en nuestro país. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores del personal sanitario podrán relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.

El acceso a la información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación referida anteriormente.

El acceso a la historia clínica será sólo para los fines del estudio.

El Promotor del presente estudio es el investigador principal, siendo este responsable del fichero de los datos. Los resultados obtenidos serán comunicados en Congresos científicos de interés y publicados en revistas científicas.

El investigador no recibe ninguna remuneración especial por la realización del estudio. No hay conflicto de intereses por parte del investigador.

## **10. ORGANIZACIÓN DEL ESTUDIO**

El estudio se llevará a cabo por la autora del Proyecto, Isabel Saura García, actual residente de tercer año de Medicina de Familia y Comunitaria en el Centro de Salud Vistalegre-La Flota de Murcia. Este Proyecto se presentará al Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del área de Salud VI Vega Media de Segura-Hospital Universitario Morales Meseguer para su aprobación. Los datos e información necesaria de las variables del estudio se obtendrían del soporte informático OMI-EST y Modulab.



**11. PRESUPUESTO****Euros**

<b>Gastos de personal</b>	<b>0 €</b>
<b>Publicar el artículo en open Access</b>	<b>2000€</b>
<b>Folios DIN-A4 500 hojas</b>	<b>19 €</b>
<b>Impresora Multifunción</b>	<b>100 €</b>
<b>Asistencia a Congresos Nacionales</b>	<b>1500 €</b>
<b>Total</b>	<b>3619 €</b>

Justificación detallada de la ayuda solicitada:

- Presupuesto para publicar el artículo en open Access.
- Impresora multifunción para confección de calendarios del programa, hacer resúmenes de las sesiones que se impartirán.
- Folios DIN-A4 ( varios paquetes) para la recogida de datos.
- Asistencia a Congresos Nacionales para la difusión de los resultados obtenidos en el programa.
- El trabajo no supone otro coste adicional al Servicio Murciano de Salud y está sufragado por el esfuerzo añadido del trabajo realizado por el investigador y sus colaboradores.

## **12. BIBLIOGRAFIA**

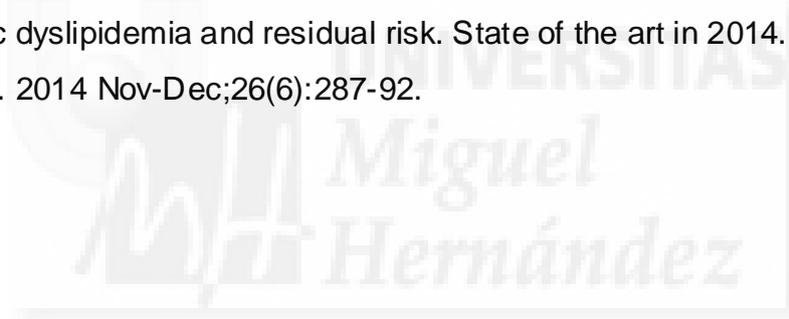
1. Grupo de Trabajo de la SEC para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica revisores expertos para la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica y Comité de Guías de la SEC Comentarios a la guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2016;69:894-9.
2. Millán Núñez-Cortés J, Díaz Rodríguez A, Blasco Valle M, Pérez Escanilla F. Guía clínica para la detección, diagnóstico y tratamiento de la Dislipemia aterogénica en Atención Primaria. Documento de consenso SEA, SEMFYC, SEMERGEN, SEMG. Dic. 2013.
3. Brea Hernando A. Dianas terapéuticas en el tratamiento de las dislipemias: colesterol no unido a lipoproteínas de alta densidad y colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad. Arteriosclerosis. Vol. 26. Núm. Julio 2014.
4. Alagona P. Beyond LDL cholesterol: the role of elevated triglycerides and low HDL cholesterol in residual CVD risk remaining after statin therapy. Am J Manag Care. 2009; 15: S65-S73.
5. Berrougui H, Momo CN, Khalil A. Health benefits of high-density lipoproteins in preventing cardiovascular diseases. J Clin Lipidol. 2012 Nov; 6(6):524-33.
6. M. Adiels, S.O. Olofsson, M.R. Taskinen, J. Borén. Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 28 (2008), pp. 1225-1236.
7. Bosch X, Alfonso F, Bermejo J. Diabetes y enfermedad cardiovascular. Una mirada hacia la nueva epidemia del siglo XXI. Rev Esp Cardiol. 2002;55:525.

8. Martínez Calatrava MJ, Martínez Larrad MT, Serrano Ríos M. Síndrome de resistencia insulínica y síndrome metabólico: similitudes y diferencias. Síndrome metabólico: concepto, fisiopatología y epidemiología. Cardiovascular RBK Factores. 2003;12:89-95.
9. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai M, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2009;32(10):1924-9.
10. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, Kastelein JJ, Bittner V, Fruchart JC Treating to New Targets Investigators. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. N Engl J Med. 2007;357:1301–1310.
11. M. John Chapman, Henry N. Ginsberg, Pierre Amarengo, Felicita Andreotti, Jan Borén, Alberico L. Catapano, Olivier S. Descamps, Edward Fisher, Petri T. Kovanen, Jan Albert Kuivenhoven, Philippe Lesnik, Luis Masana, Børge G. Nordestgaard, Kausik K. Ray, Zeljko Reiner, Marja-Riitta Taskinen, Lale Tokgözoğlu, Anne Tybjærg-Hansen, Gerald F. Watts, for the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. Eur Heart J. 2011 Jun; 32(11): 1345–1361.
12. Expert Panel on Dyslipidemia. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. Atherosclerosis 2014; 232: 410-3.
13. 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 (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur J Prev Cardiol 2012;19:585-667.

14. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014;37 Suppl 1:S5-13.

15. Fruchart JC, Davignon J, Hermans MP, Al-Rubeaan K, Amarencu P, Assmann G, Barter P, Betteridge J, Bruckert E, Cuevas A, Farnier M, Ferrannini E, Fioretto P, Genest J, Ginsberg HN, Gotto AM Jr, Hu D, Kadowaki T, Kodama T, Krempf M, Matsuzawa Y, Núñez-Cortés JM, Monfil CC, Ogawa H, Plutzky J, Rader DJ, Sadikot S, Santos RD, Shlyakhto E, Sritara P, Sy R, Tall A, Tan CE, Tokgözoğlu L, Toth PP, Valensi P, Wanner C, Zambon A, Zhu J, Zimmet P. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovasc Diabetol.* 2014; 13: 26.

16. Millán Núñez-Cortés J, Pedro-Botet Montoya J, Pintó Sala X; Residual Risk Reduction Initiative y Grupo de Trabajo sobre Dislipemia Aterogénica. Atherogenic dyslipidemia and residual risk. State of the art in 2014. *Clin Investig Arterioscler.* 2014 Nov-Dec;26(6):287-92.





**FIRMADO:**

**ISABEL SAURA GARCÍA**