



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

Impacte de la implementació d'una guia per al tractament de la dislipèmia en prevenció secundària de la malaltia cardiovascular sobre el control del colesterol en cardiopatia isquèmica

Autora: Emma Forcadell Drago

Directors: Carlos López Pablo, Alessandra Queiroga Gonçalves i
Carina Aguilar Martín

Tutor acadèmic: Ignacio Ferreira González

UAB

**Universitat Autònoma
de Barcelona**

Programa de doctorat en Medicina, Departament de Medicina
Universitat Autònoma de Barcelona, 2019

AGRAÏMENTS

Si m'aturo a llegir les pàgines escrites a partir dels records d'aquests cinc anys de doctoranda, no puc deixar de sentir-me agraïda pel suport rebut d'un gran nombre de persones.

Gràcies Rossina per obrir-me les portes del PreCarTe i de la recerca, de la teva consulta, dels teus coneixements i també de la teva amistat. De dos orígens diferents i una dècada pel mig, però sempre hem tingut una connexió divertida, còmplice i enriquidora.

Et dono les gràcies a tu, Íñigo, per acompanyar-me als congressos i en la defensa de la taula basculant, per acompanyar-me en la medicina i en la vida. *Me haces bien.*

Carlos, el meu director. Aquests anys han estat una descoberta constant d'estadística, de bases de dades, de metodologia i sobretot d'un tortosí mig ampostí que ha aconseguit que l'estadística fos divertida, els cafès espais de reflexió i que el pas per les instal·lacions d'urgències de l'Hospital Verge de la Cinta, per fi, fos més agradable.

Gràcies a les meves directores. A tu Alessandra, per estar en la tesi, la teva pulcritud ens ajuda a aprendre i a ser millors en la nostra feina. I a Carina, per acompanyar-nos i donar llum, per fer de la recerca un espai agradable i de companyonia, per lluitar amb elegància.

A la Pilar Tornos li voldria agrair aquests anys que hem caminat juntes, sempre disposada a facilitar i a ajudar, fins i tot proposant-me un nou tutor. Gràcies Nacho Ferreira per voler sumar-te a aquest projecte tot i la distància i la desconeixença. Has aportat una visió d'expertesa i rigor que m'ha donat perspectiva i il·lusió.

A l'IDIAP Jordi Gol voldria donar-li les gràcies pel seu suport i la seva confiança demostrada a través de la concessió de la beca per a la capacitació en investigació i realització del doctorat en l'Atenció Primària. I a l'Agència

d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques per l'ajuda en el finançament del projecte.

Gràcies als meus pares i germà, per una infantesa plena de colors i amor, un esforç enorme per tirar endavant uns estudis universitaris a Barcelona que em van permetre néixer com a metge i créixer com a persona i gràcies per un present de suport, rialles i menjades.

A tu Jordi, gràcies per estar sense asfixiar, pel suport sense dubtar i per l'amor durant tots aquests anys.

I per acabar, no podia deixar de nombrar a dos personetes molt especials: Eulàlia i Mariona, sou alegria, espontaneïtat, caos, vida.

Gràcies.

LLISTA D'ABREVIACIONS

ABS – Àrea Bàsica de Salut
ACXFA – Fibril·lació auricular
AHA – *American Heart Association*
ATP – *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel*
AVC – Accident cerebrovascular
CI – Cardiopatia isquèmica
cLDL – Colesterol lipoproteïna de baixa densitat
CPV – Coeficient de partició de la variància
cT – Colesterol total
CV – Cardiovascular
DM – Diabetis mellitus
DLP – Dislipèmia
FICF – Fundació de l'Institut Català de Farmacologia
FRCV – Factor de risc cardiovascular
GAP – *Guidelines Applied in Practice*
GPC – Guia de pràctica clínica
GWTG – *Get With the Guidelines*
HTA – Hipertensió arterial
IAM – Infart agut de miocardi
IC – Interval de confiança
ICS – Institut Català de la Salut
IDIAPJGol – Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina
IT – Inèrcia terapèutica
MCV – Malaltia cardiovascular
MOR – Mediana d'odds ratio
OMS – Organització Mundial de la Salut
PRECARTE – PREvenció CARdiovascular Terres de l'Ebre
PVE – Part de la variància explicada
UBA – Unitat Bàsica d'Atenció

ÍNDEX

1. RESUM.....	15
1.1. Resum en català.....	15
1.2. Resum en anglès.....	17
2. INTRODUCCIÓ.....	19
2.1. La malaltia cardiovascular.....	19
2.2. Els factors de risc cardiovascular.....	21
2.3. Prevenció cardiovascular.....	22
2.4. Dislipèmia i estatines.....	23
2.5. Guies de pràctica clínica.....	26
2.6. Factors associats a la implementació de les guies de pràctica clínica	28
2.7. Estratègies d'implementació de les guies de pràctica clínica.....	33
3. HIPÒTESIS.....	39
3.1. Hipòtesi principal.....	39
3.2. Hipòtesis secundàries.....	39
4. OBJECTIUS.....	41
4.1. Objectiu principal.....	41
4.2. Objectius secundaris.....	41
5. METODOLOGIA.....	43
5.1. Disseny de l'estudi.....	43
5.2. Àmbit.....	43
5.3. Població.....	43
5.4. Grandària de la mostra.....	44
5.5. Disseny de la intervenció.....	44
5.6. Variables.....	47
5.6.1. Variable principal.....	47
5.6.2. Variables secundàries.....	47

5.7. Recollida de dades.....	48
5.8. Anàlisi estadística.....	49
6. RESULTATS.....	51
6.1. Característiques generals.....	51
6.1.1. Característiques generals dels pacients a l'inici de l'estudi....	51
6.1.2. Característiques generals dels metges a l'inici de l'estudi.....	52
6.1.3. Característiques generals dels centres de salut a l'inici de l'estudi.....	52
6.2. Participació en la intervenció.....	53
6.2.1. Nivell de participació en la implementació de 2010: sessió presencial formativa i el curs en línia.....	54
6.2.2. Participació en la implementació de 2011: sessió presencial de <i>feedback</i>	55
6.3. Canvis observats en el cLDL després de la implementació de la GPC: sessió formativa i curs en línia el 2010 i sessió de <i>feedback</i> el 2011.....	55
6.3.1. Variació en el cLDL després de la implementació de 2010....	55
6.3.2. Variació en el cLDL després de la implementació de 2011....	58
6.3.3. Variables associades al control del cLDL el 2011, un any després de la implementació de 2010.....	60
6.3.4. Variables associades al control del cLDL el 2012, un any després de la sessió presencial de <i>feedback</i> del 2011.....	64
6.4. Supervivència als 5 anys de la intervenció.....	66
6.5. Inèrcia terapèutica.....	69
7. DISCUSSIÓ.....	73
7.1. Característiques de la intervenció i de la metodologia.....	73
7.2. Comentari dels resultats.....	75
7.2.1. Canvis observats després de la implementació de la GPC....	75
7.2.2. Supervivència als 5 anys de la intervenció.....	80
7.2.3. Inèrcia terapèutica.....	81

8. CONCLUSIONS.....	83
9. LÍNIES DE FUTUR.....	85
10. BIBLIOGRAFIA.....	87
11. ANNEXOS.....	101
Annex 1. Finançament per l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM).....	103
Annex 2. Beca per a la capacitació en investigació i realització del doctorat en l'Atenció Primària 2015.....	105
Annex 3. Versió llarga de la GPC.....	107
Annex 4. Versió curta de la GPC.....	127
Annex 5. Publicació del protocol del projecte.....	129
Annex 6. Certificat del comitè ètic.....	135
Annex 7. Plataforma Moodle del curs en línia.....	137

1. RESUM

1.1. RESUM EN CATALÀ

Antecedents: La malaltia cardiovascular (MCV) i, en especial, la cardiopatia isquèmica (CI) són les principals causes de mort en tot el món. La reducció de la mortalitat per MCV es relaciona en més del 50% amb la modificació dels factors de risc cardiovasculars, entre aquests la dislipèmia. Les estatines no solen estar prescrites de la manera més adequada i el control del cLDL s'assoleix en menys del 50% dels pacients amb CI. Per tal de millorar el maneig d'aquestes malalties és necessari desenvolupar, difondre i implementar guies de pràctica clínica (GPC) per, posteriorment, avaluar-ne els resultats.

Objectiu: Avaluar l'impacte de la implementació d'una GPC per al tractament de la DLP en prevenció secundària de la MCV sobre el control del cLDL en pacients diagnosticats de CI, mitjançant sessions formatives presencials, un curs en línia i sessions de *feedback* presencials en la Gerència Territorial de l'ICS a les Terres de l'Ebre.

Metodologia: Estudi d'intervenció quasiexperimental "abans-després" sense grup control, en 1.151 pacients amb CI de la Gerència Territorial de l'ICS a les Terres de l'Ebre. La intervenció va consistir en la realització de dues sessions clíniques presencials i grupals, una de formativa i l'altra de *feedback*, i un curs en línia d'autorevisió de pacients per als metges d'Atenció Primària sobre la implementació de la GPC, realitzades entre el 2010 i el 2011. La variable principal és el percentatge de pacients que aconseguiren un bon control de cLDL (<100mg/dl) després de la intervenció i les secundàries feien referència a característiques del metge i del pacient.

Resultats: Després de la implementació de la GPC a través de la sessió formativa de 2010 i del curs en línia s'ha observat una millora global en el control del cLDL el 2011 del 7% respecte el 2009 ($p < 0,001$, prova de Mc Nemar). Després de la sessió de *feedback* del 2011 no s'han observat canvis significatius

en el control del cLDL 2012 ($p = 0,128$, test Mc Nemar). El fet de ser metge d'una unitat docent de residents de medicina familiar i comunitària és un factor protector de mal control del cLDL el 2011 (OR 0,68 (IC 0,47-0,97) $p = 0,033$) i si, a més, aquest metge ha realitzat el curs en línia la probabilitat de bon control augmenta (OR 0,42 (IC 0,22-0,80) $p = 0,009$).

Conclusions: El percentatge de pacients diagnosticats de CI amb bon control del cLDL millora un any després de la implementació de la GPC a través d'una sessió formativa presencial i un curs en línia. Ser metge d'Atenció Primària d'una unitat docent de residents afavoreix el control del cLDL dels pacients amb CI i si, a més, en aquests metges realitza una activitat formativa en línia amb exercicis pràctics, interactivitat, *feedback*, autorevisió de pacients i planificació d'estratègies, la probabilitat de millora del control del cLDL en aquests pacients augmenta.

1.2. RESUM EN ANGLÈS

Background: Cardiovascular disease and, especially, ischemic heart disease are the main causes of death throughout the world. Mortality reduction for cardiovascular disease is related to more than 50% with the modification of cardiovascular risk factors, including dyslipidemia. Statins are not usually prescribed in the most appropriate way and the control of the LDL cholesterol is achieved in less than 50% of patients with ischemic heart disease. In order to improve the management of these diseases, it is necessary to develop, disseminate and implement clinical practice guidelines.

Objective: To evaluate the impact of the implementation of a clinical practice guidelines for the treatment of dyslipidemia in secondary prevention of the cardiovascular disease on the control of the LDL cholesterol in patients with ischemic heart disease, through training sessions and on-site feedback, and an online course.

Methodology: Quasi-experimental uncontrolled before and after study, in 1.151 patients with ischemic heart disease from the Catalan Institute of Health in the Terres de l'Ebre Territorial Management. The intervention consisted in the realization of two clinical sessions, one formative and the other one of feedback, and an online course of selfreview of patients for the doctors of Primary Attention for the implementation of the clinical practice guidelines, realized between 2020 and 2011. The main variable is the percentage of patients who achieved good control of LDL cholesterol (<100mg/dl) after the intervention and the secondary ones refer to the characteristics of the doctor and the patient.

Results: After the implementation of the clinical practice guidelines through the training session of 2010 and the on-line course, a global improvement in the control of the LDL cholesterol in 2011 was observed at 7% compared to 2009 ($p < 0.001$, Mc Nemar test). After the feedback session of 2011, there were no significant changes in the control of the 2012 LDL cholesterol ($p = 0.128$, Mc Nemar test). The fact of being a doctor of a Family and Community Medicine resident's Teaching Unit is a protective factor of poor control of LDL cholesterol in 2011 (OR

0.68 (IC 0.47-0.97) $p=0.033$) and if plus this doctor has done the online course the probability of good control increases (OR 0.42 (IC 0.22-0.80) $p=0.009$).

Conclusions: The percentage of patients diagnosed with ischemic heart disease with good control of the LDL cholesterol improves one year after the implementation of clinical practice guidelines through a face-to-face training session and an on-line course. Being a primary care doctor of a resident Teaching Unit favors the control of the LDL cholesterol of ischemic heart disease patients and if these doctors also carry out an on-line training activity with practical exercises, interactivity, feedback, patient self-review and planning Strategies, the likelihood of improvement of the control of the LDL cholesterol in these patients increases.

2. INTRODUCCIÓ

2.1. LA MALALTIA CARDIOVASCULAR

La malaltia cardiovascular (MCV) és la causa més important de mort a tot el món. Les entitats clíniques més importants que engloba l'MCV són els accidents cerebrovasculars (AVC), la malaltia arterial perifèrica i la cardiopatia isquèmica (CI) (1). Dintre la CI trobem l'angina estable, l'angina inestable, la síndrome coronària aguda i l'infart agut de miocardi (IAM).

Segons l'Organització Mundial de la Salut (OMS) l'any 2016 van morir per MCV 16.295.000 persones, la qual cosa representa un 29% de totes les morts registrades al món i 9.433.000 d'aquestes foren causades per CI. Dins el rànquing de les 20 principals causes de mort a tot el món, la CI ocupa el primer lloc, i representa un 17% del total de les morts (2). A més, la CI es considera la causa més important de mort prematura en tot el món (1).

A nivell europeu, segons els resultats de les actualitzacions epidemiològiques de 2014 i 2015 de la Societat Europea de Cardiologia (3,4) i les dades de 2016 de l'OMS (2), l'MCV també és la principal causa de mort a Europa i segueix sent responsable de gairebé 4 milions de morts a l'any, la qual cosa representa el 40% de totes les morts a Europa. El 49% del total de morts en les dones i el 41% en els homes són causades per una MCV. En molts països europeus, l'MCV segueix causant més de dues vegades més morts que el càncer (4). L'MCV representa una causa molt important de mort prematura; a Europa causa un 37% de les morts abans dels 75 anys i un 30% de les morts abans dels 65 anys. En total, 1,4 milions de morts abans dels 75 anys són causades per MCV i més de la meitat succeeixen en persones d'entre 65 i 74 anys (2-4). I dintre de les MCV, la CI és responsable del voltant de 2 milions de morts, es a dir, del 25% de totes les morts a Europa cada any (2-4).

A l'Estat espanyol les dades no són gaire diferents. L'MCV també és la primera causa de mort amb una taxa de 267,6 morts per cada 100.000 habitants, i és la

primera causa de mort femenina (286,9 morts per cada 100.000 habitants) i la segona entre els homes (247,6) (5). L'any 2017, el nombre de morts per MCV fou de 58.211 d'un total de 424.523 morts, fet que representa un 14% del total de les morts (6). Dintre de les MCV, a l'Estat espanyol la CI també ocupa el primer lloc en nombre de defuncions causant l'any 2017 29.929 morts segons l'Institut Nacional d'Estadística, la qual cosa representa un 7% del total de les morts (6).

L'any 2017, l'MCV a Catalunya provocà 8.193 morts, de les quals un 52,8% eren causades per CI (4.327). La CI també ocupa el primer lloc dintre de les MCV i representa un 6,54% del total de morts a Catalunya (6).

L'MCV s'ha convertit en un dels principals problemes de salut en tot el món, ja que en estar associada a elevades taxes de morbiditat i afectar persones d'un ampli ventall d'edats, especialment en l'edat mitjana de la vida, les conseqüències sanitàries, econòmiques i socials són molt importants. Per un costat, aquesta malaltia consumeix un elevat nombre de recursos econòmics, tant en l'aspecte sanitari com en el laboral, i, per l'altre costat, afecta la vida familiar i social de les persones que la pateixen (7).

L'MCV i la CI tenen un cost econòmic important. Es calcula que a Europa les MCV tenen un cost de 192.000 milions d'euros anuals, dels quals, al voltant del 57%, es deuen als costos sanitaris, el 21% a pèrdues de productivitat i el 22% a les despeses socials i familiars derivades de la cura de les persones amb MCV (8).

Per tant, ens trobem davant d'una malaltia amb una elevada morbiditat i un impacte econòmic i de consum de recursos important. És per això que des de l'OMS (9) i des de diferents nivells organitzatius s'hi estan dedicant molts esforços a través de polítiques sanitàries, estratègies preventives i terapèutiques per disminuir aquestes elevades xifres.

PUNTS CLAU

- Les entitats clíniques més importants que engloba l'MCV són els AVC, la malaltia arterial perifèrica i la CI.
- L'MCV és la causa més important de mort a tot el món. La CI ocupa el primer lloc dins el rànquing de les 20 principals causes de mort.
- L'MCV presenta una elevada morbimortalitat i un impacte econòmic i de consum de recursos molt important.

2.2. ELS FACTORS DE RISC CARDIOVASCULAR

Les causes de l'MCV són multifactorials. Alguns factors de risc cardiovascular (FRCV) són modificables, com el consum de tabac, la falta d'activitat física, els hàbits alimentaris, el sobrepès i l'obesitat, la hipertensió arterial (HTA), la diabetis mellitus tipus 2 (DM) i la dislipèmia (DLP). Mentre que entre els FRCV no modificables es troba l'edat i el sexe masculí (10,11).

Dintre dels diferents FRCV, un dels més importants és la DLP que consisteix a tenir concentracions elevades del colesterol total (cT) i del colesterol amb lipoproteïna de baixa densitat (cLDL) (11). A l'estudi INTERHEART, la DLP i el tabaquisme van demostrar que eren els dos factors de risc més importants per a l'IAM a tot el món (12).

El control dels FRCV s'ha de millorar, sobretot en individus de risc cardiovascular (CV) molt alt, com són els pacients amb MCV establerta, entre aquestes la CI (1). Els supervivents d'un IAM tenen un major risc d'infarts recorrents i tenen una taxa de mortalitat 10 vegades superior a la de la població general (13,14). Per aquesta raó, la implantació de la prevenció secundària és una prioritat màxima en l'atenció a les MCV.

PUNTS CLAU

- Les causes de l'MCV són multifactorials. La DLP es considera un dels principals FRCV modificables.

- La implantació de la prevenció secundària és una prioritat màxima per tal de disminuir recurrències i mortalitat CV.

2.3. PREVENCIÓ CARDIOVASCULAR

La prevenció de l'MCV es defineix com un conjunt d'accions coordinades a nivell poblacional i individual, dirigides a erradicar, eliminar o minimitzar l'impacte de l'MCV i la discapacitat associada a aquesta, amb l'objectiu de reduir la seva incidència. Els principis de la prevenció estan basats en estudis d'epidemiologia CV i en la medicina basada en l'evidència (15).

La prevenció CV primària (abans de patir un esdeveniment CV) i secundària (després d'haver patit un esdeveniment CV) es basen en la detecció, el tractament i el control dels FRCV modificables: el tabaquisme, l'HTA, la diabetis, el sedentarisme, el sobrepès, l'obesitat i la DLP (1,11,16–18).

Més del 50% de la reducció de la mortalitat per MCV es relaciona amb la modificació dels FRCV més importants (especialment el tabaquisme, l'HTA i la DLP) i el 40% del descens en les taxes de mort per MCV s'atribueix a la millora dels tractaments (1,11,19). Amb canvis de l'estil de vida es podrien prevenir més de tres quartes parts de les morts per MCV (1).

A més, la prevenció secundària de l'MCV i, concretament, de la CI té com a objectiu reduir el risc de recurrència d'un nou esdeveniment CV i la mort, i, per tant, millorar la supervivència d'aquests pacients (20).

Els programes de rehabilitació cardíaca i prevenció secundària multidisciplinària en CI han demostrat els seus beneficis en la mortalitat CV i han disminuït el nombre de complicacions i ingressos hospitalaris (21,22). A més, milloren la capacitat física, el control dels FRCV i l'afectació psicològica, fet que comporta tornar a la feina amb una millor situació física i psíquica (23).

Identificar els pacients que han patit un IAM i oferir-los tractament preventiu intensiu podria prevenir molts esdeveniments vasculars i moltes morts, millorar la

qualitat de vida i reduir els costos sanitaris. Per tant, la prevenció secundària és una estratègia clau de salut pública per reduir la creixent càrrega d'aquesta malaltia (24). L'àmplia evidència disponible justifica les mesures preventives intensives a nivell de salut pública i individual (1).

La prevenció CV és pròpia d'una societat avançada que actua abans de manifestar-se la malaltia, però a més a més s'ha d'aplicar amb criteris més exigents quan la malaltia està present (25).

PUNTS CLAU

- La prevenció CV primària i secundària es basen en la detecció, tractament i control dels FRCV modificables: el tabaquisme, l'HTA, la diabetis, el sedentarisme, el sobrepès, l'obesitat i la DLP.
- Més del 50% de la reducció de la mortalitat per MCV es relaciona amb la modificació dels FRCV més importants (especialment el tabaquisme, l'HTA i la DLP).

2.4. DISLIPÈMIA I ESTATINES

La DLP està considerada com un dels FRCV modificables més important associats a MCV (26). El cLDL afavoreix la promoció, el desenvolupament i la progressió de l'aterosclerosi vascular, que exerceix un important paper en l'aparició d'esdeveniments CV (27).

Dècades d'investigació clínica han demostrat de manera concloent que la reducció del cLDL pot reduir el risc d'esdeveniments CV i reduir les taxes de mortalitat (1,11,17,28,29).

Tots els estudis del programa americà National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) han identificat el cLDL com l'objectiu principal dels fàrmacs hipolipemians. Molts estudis prospectius han mostrat que les concentracions elevades de cLDL són un factor de risc important per a la CI (30). En un estudi realitzat a Espanya, s'observà que la hipercolesterolèmia provoca

una gran càrrega de malaltia coronària en ambdós sexes i explica el 19,4% dels esdeveniments coronaris en homes i el 20,1% en dones (16).

En una metaanàlisi publicada el 2009, es va demostrar que per cada reducció d'1mmol/l (40mg/dl) de cLDL s'observava una reducció proporcional del 10% en la mortalitat per qualsevol causa i una reducció proporcional del 20% en la mortalitat CV. També es va demostrar que la mateixa reducció de cLDL provocava una disminució d'un 23% del risc d'esdeveniments coronaris greus i un 17% el risc d'AVC. No es va observar que la teràpia amb estatines augmenti els riscos de qualsevol causa no vascular de mort o càncer (31) i el risc de rabdomiòlisi per estatines va ser baix i no significatiu (31–33).

Tant la guia de pràctica clínica (GPC) europea del 2016 (11) com l'americana del 2013 sobre el maneig de la DLP (19) destaquen el cLDL com a factor de risc principal i la importància de reduir-lo per prevenir i tractar l'MCV. L'objectiu terapèutic del maneig de la DLP en prevenció secundària segons la GPC europea és aconseguir un cLDL < 70mg/dl (1,8 mmol/L) o reducció del 50% del valor basal si no s'aconsegueix l'objectiu. En canvi, la GPC americana aconsella utilitzar directament un tractament intensiu amb estatines amb l'objectiu de reduir el cLDL per sota del 50% independentment dels valors inicials del cLDL.

La GPC de l'Institut Català de la Salut (ICS) publicada el 2009 sobre Colesterol i Risc Coronari (34) aconsellava que tots els pacients amb CI i altres manifestacions de malaltia arterioescleròtica tinguessin un cLDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/L), considerant la prevenció secundària una prioritat absoluta. Tot i això, al juny de 2017 s'ha publicat la *Guia per al tractament de la dislipèmia en la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular* elaborada per professionals sanitaris de l'Hospital de Tortosa Verge de la Cinta i d'Atenció Primària de les Terres de l'Ebre i amb l'assessorament de la Fundació de l'Institut Català de Farmacologia (FICF) on es marca en prevenció secundària un objectiu de cLDL < 70 mg/dl (35).

Per tal d'aconseguir aquests objectius de cLDL en persones amb MCV s'han d'utilitzar fàrmacs hipolipemians, que han demostrat reduir la morbimortalitat

coronària i la mortalitat total (36–38). Dintre dels fàrmacs hipolipemians, les estatines han demostrat reduir els nivells de cLDL i, en conseqüència, redueixen significativament la morbimortalitat CV tant en prevenció primària com en prevenció secundària (11). A més, s'ha demostrat que les estatines redueixen la necessitat d'intervencions coronàries, poden aturar la progressió de l'aterosclerosi i fins i tot promoure la regressió de l'aterosclerosi coronària (1,11). És per aquests motius que les estatines es recomanen a tots els pacients amb cardiopatia isquèmica (1,11,39).

L'OMS recomana com a part de la prevenció secundària el tractament amb estatines a tots els pacients amb cardiopatia coronària establerta. El tractament s'ha de perllongar a llarg termini, probablement de per vida (39).

Podríem dir, llavors, que la prioritat en prevenció CV són els pacients que han sofert una CI. I en aquests pacients, pel seu elevat risc de morbimortalitat, s'hauria de dedicar més temps i recursos per aconseguir els objectius marcats per les guies (40).

Malauradament, tot i la forta evidència científica existent de la importància de mantenir un bon control del cLDL en prevenció secundària amb estatines, a la pràctica només ho assolixen menys del 50% dels pacients (1). Diversos estudis ho demostren, com l'estudi EUROASPIRE IV en el qual s'observa que el 81% dels pacients amb CI a Europa no compleix amb els objectius de control lipídic als 3 anys de presentar un esdeveniment coronari i a Espanya aquesta xifra és d'un 59% (41,42).

Per altra banda, l'estudi PURE va analitzar l'ús de fàrmacs recomanats en prevenció secundària en pacients amb CI en diversos països i s'observà que sols el 14,6% prenia estatines. Entre els països més rics eren el 66,5% i entre els més pobres el 3,3% (43,44).

I a nivell espanyol, tenim l'estudi CARDIOCARE el 2009, que demostrà que un 92,5% de pacients amb CI establerta prenia estatines, però sols el 50% tenia el cLDL < 100 mg/dl (45). L'estudi DYSIS Espanya en el qual s'observà que el

61,4% dels pacients amb alt risc CV no tenia controlat el seu cLDL (cLDL < 100 mg/dl) (46). I l'estudi REPAR el 2016 evidencià que només el 26% dels pacients tenien xifres de cLDL < 70mg/dl tot i que el 95% rebia hipolipemiants (47).

PUNTS CLAU

- La reducció del cLDL pot reduir el risc d'esdeveniments CV i reduir les taxes de mortalitat.
- Actualment les GPC en prevenció secundària marquen com a objectius de control aconseguir un cLDL < 70mg/dl (1,8 mmol/L) o reduir més del 50% del valor basal. Al 2009 la GPC de l'ICS tenia com a objectiu aconseguir un cLDL < 100 mg/dl.
- Per aconseguir aquests objectius es recomana utilitzar estatines a tots els pacients amb CI.
- Tot i la forta evidència científica existent de la importància de mantenir un bon control del cLDL en prevenció secundària amb estatines, a la pràctica només ho assoleixen al voltant de la meitat dels pacients.

2.5. GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

En els últims anys hi ha hagut considerables esforços per sintetitzar els resultats de les investigacions dins de les revisions sistemàtiques o GPC. Les GPC han experimentat un desenvolupament important i cada vegada són més les organitzacions que promouen la seva elaboració per tal de reduir la variabilitat en la pràctica clínica, facilitar l'actualització de coneixements i optimitzar l'ús dels recursos sanitaris (48). L'ús d'aquests recursos de forma rutinària hauria de conduir a millores en la qualitat de l'atenció i l'eficiència, alhora que es minimitzarien els tractaments inapropiats (49).

Les GPC són un conjunt de recomanacions desenvolupades de forma sistemàtica per a ajudar els professionals i els pacients a prendre decisions sobre l'atenció sanitària més apropiada, i a seleccionar les opcions diagnòstiques o terapèutiques més adequades a l'hora d'abordar un problema de salut, i tot, a través de la millor

evidència científica disponible (50). Les GPC poden ser instruments efectius per produir canvis desitjats a la pràctica clínica dels professionals sanitaris amb l'objectiu final de contribuir a la millora de la salut de la població (51).

Malauradament, diferents estudis demostren que sovint els professionals als quals va dirigida la GPC no coneixen la seva existència o no la posen en pràctica (49,52). La simple publicació i difusió no es tradueix necessàriament en modificacions de la pràctica clínica; és a dir, no són autoimplantables (53). S'ha evidenciat que una de les causes més importants per no aconseguir els objectius marcats en les GPC és la deficitària implementació de la guia i la manca de seguiment de les directrius de les GPC per part dels professionals sanitaris (51,54). D'aquí la importància de planificar una etapa posterior a la publicació de la GPC amb estratègies per millorar la seva utilització i aplicació; és a dir, planificar-ne la implementació.

Amb la finalitat de millorar l'MCV, diferents organitzacions han elaborat un gran nombre de GPC i documents de Consens d'Experts. No obstant, la seva repercussió real sobre la pràctica clínica és molt variable. Com en la resta de GPC, per traslladar els continguts als professionals i a la pràctica clínica diària, és imprescindible que després de la seva elaboració es realitzi la seva difusió i implementació (55).

Estudis observacionals com el GRACE (56), realitzat a partir de dades de 95 hospitals de 14 països diferents, o com l'EUROASPIRE II (57), realitzat a 47 centres de 15 països europeus, o els estudis PREVESE (58), PREVESE II (59) i PRESENAP (60) a l'Estat espanyol, han demostrat l'evidència de la infrautilització de les mesures preventives (farmacològiques i no farmacològiques) i l'àmplia variabilitat en el maneig clínic dels pacients amb MCV. En Atenció Primària s'ha observat que la majoria dels metges de família són conscients de l'adaptació espanyola de les directrius europees sobre prevenció de la'MCV i coneixen el seu contingut, però sols un terç d'aquests les utilitza a la pràctica clínica (61).

Ens trobem davant del fet que existeix abundant evidència científica que demostra el benefici de les intervencions farmacològiques i no farmacològiques en

prevenció secundària en CI i, en canvi, a la realitat no s'estan aconseguint els objectius marcats per les guies.

En CI tenim algunes dades que confirmen que el compliment de les recomanacions de les GPC suposa un benefici per a la salut del pacient. En un estudi multicèntric francès, un índex de compliment alt de les GPC es va relacionar amb una disminució de la mortalitat dels pacients postinfart. En un estudi semblant en pacients donats d'alta amb una síndrome coronària aguda, es va relacionar una reducció de la mortalitat als 6 mesos amb l'ús de la medicació recomanada per les GPC. Per tant, existeix un dèficit d'aplicació de les GPC i, a més a més, aquesta escassa implementació suposa un efecte negatiu en els pacients, com una major mortalitat i recidiva (62–64).

PUNTS CLAU

- Les GPC són un conjunt de recomanacions per a ajudar als professionals i als pacients a prendre decisions sobre l'atenció sanitària més apropiada a través de la millor evidència científica disponible.
- Les GPC no són autoimplantables, després de la seva elaboració es necessari realitzar la seva difusió i implementació.
- Ens trobem davant del fet que existeix abundant evidència científica que demostra el benefici de les intervencions farmacològiques i no farmacològiques en prevenció secundària en CI i, en canvi, a la realitat no s'estan aconseguint els objectius marcats per les guies.

2.6. FACTORS ASSOCIATS A LA IMPLEMENTACIÓ DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

La mera publicació i difusió d'una GPC no comporta necessàriament la seva utilització, fet que fa que sigui necessari dissenyar plans d'implementació que facilitin aquest procés i que facilitin traslladar la GPC a la pràctica clínica. La Real Acadèmia Espanyola defineix implementar com "posar en funcionament, aplicar mètodes, mesures, etc., per portar alguna cosa a terme" (65).

La implementació d'una GPC té com a objectiu aconseguir que se segueixin les recomanacions que aquesta proposa, és per això que és necessari identificar aquells elements que poden facilitar o dificultar el seu seguiment i ha de ser entesa com un procés de planificació dinàmic i particular per a cada GPC (65,66) .

El Ministeri de Sanitat i Política Social va publicar el 2009 un document titulat *Implementación de Guías de práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud* en el qual es descriuen algunes qüestions fonamentals que han de ser ateses a l'hora de posar en marxa qualsevol pla d'implementació: primerament, la selecció del tipus de GPC, que sigui la més apropiada, la que més s'ajusta a les necessitats locals, d'actualitat i que es disposin dels recursos adequats per poder aplicar-la; després, la constitució de l'equip implementador, que consideren necessari que sigui multidisciplinari, en el qual haurien d'estar representats tot els nivells assistencials i tots els grups professionals que d'alguna manera es veuen afectats per la GPC; i, finalment, seguir un pla del procés d'implementació considerant cadascuna de les fases que han de ser abordades per a la implementació (65).

A la literatura trobem descrits diversos factors que influeixen en la implementació de GPC com són els relacionats amb el professional sanitari, el context social, el context organitzatiu i els aspectes de la pròpia GPC que també poden afectar al procés d'implementació.

Pel que fa als factors relacionats amb els professionals sanitaris que no permeten una plena adherència a les GPC (48,65,67–69) tenim:

- La competència del professional: és a dir, la capacitat d'adquirir noves habilitats i coneixements.
- L'actitud i les opinions individuals dels professionals: com la credibilitat en l'autoria de la GPC, l'escassa acceptació de les GPC com a instrument de treball, els dubtes sobre la pressió de la indústria farmacèutica, l'aplicabilitat del contingut de la GPC, la percepció de pèrdua d'autonomia en l'aplicació de les GPC i el desànim per falta d'ús per part d'altres nivells assistencials.
- La motivació pel canvi: ja que la resistència al canvi per part dels professionals els pot portar a no ajustar-se a aquestes GPC i, per tant, a no assolir els objectius en la seva pràctica clínica.

- Les característiques personals del professional: l'edat, el sexe, l'especialitat, els anys treballats, el caràcter o la confiança en les seves pròpies capacitats. S'ha observat que els metges amb més experiència laboral són més reticents a l'hora d'aplicar les GPC.

En aquest apartat, caldria també fer una menció al terme d'**inèrcia terapèutica** (IT). Lawrence S. Phillips va ser el creador d'aquest concepte l'any 2001 i el va definir com l'existència d'una conducta passiva i complaent per part del metge en el tractament d'algunes malalties cròniques asimptomàtiques com l'HTA, la DM i la DLP. Aquesta passivitat es caracteritza per la no-iniciació, intensificació o modificació del tractament en aquells pacients en situació de mal control que no han assolit els objectius terapèutics necessaris, tot i estar ben definits a les GPC (70).

S'ha suggerit que la IT relacionada amb la gestió de la DM, l'HTA i la DLP poden contribuir fins a un 80% d'IAM i d'AVC (71). Les conseqüències de la IT, per tant, podrien ser un mal control dels FRCV, un augment d'esdeveniments CV evitables i un augment dels costos sanitaris (72,73).

La IT es quantifica com el percentatge de pacients als quals no se'ls modifica el tractament farmacològic sobre el total de pacients que no han aconseguit l'objectiu de control (72,74). A nivell espanyol, tenim diversos estudis que quantifiquen el percentatge d'IT en el maneig de la DLP en prevenció secundària. Per una banda, està l'estudi INERCIA, caracteritzat per ser epidemiològic, observacional, retrospectiu i multicèntric en el qual s'observà que al 42,8% de les visites dels pacients amb CI s'actuava amb IT (75). També tenim el registre FRENA, que és un registre multidisciplinari de pacients en prevenció secundària de qualsevol MCV, amb el qual es va realitzar un estudi transversal i s'observà IT davant de l'absència de control dels valors del cLDL en un 81,1% dels pacients (76). I, per altra banda, l'estudi REPAR, un estudi observacional i multicèntric que avalua el grau de control lipídic en pacients coronaris en el qual observaren que dels pacients mal controlats, un 74% tenia IT (47).

Hi ha una sèrie de factors que determinen la presència d'IT, dels quals aproximadament un 50% depenen del metge (l'edat, el sexe, la falta de formació, el desconeixement i baix seguiment de les GPC, l'exigència creixent dels objectius terapèutics, la infrautilització dels tractaments disponibles i la sobreestimació del control dels pacients per part del professional), un 30% depenen del pacient (l'edat, el sexe, el nombre de patologies cròniques, els paràmetres analítics en el moment de la visita) i un 20%, de l'organització sanitària (el nombre de motius de consulta, el volum de pacients atesos) (73–75,77,78).

Pel que fa als factors relacionats amb el context social que influeixen en l'adherència a les GPC (65,67,79) tenim:

- Els pacients: l'edat, el sexe, l'ètnia i les expectatives dels pacients poden influir en la presa de decisions per part dels professionals.
- Els companys de professió: ja que alguns professionals es troben molt influïts per l'opinió d'altres professionals companys, d'aquí la importància de conèixer i valorar l'opinió dels líders locals.

Els factors relacionats amb el context organitzatiu (48,65,67,79) estan compostos per l'organització i l'estructura del lloc de treball, com la càrrega assistencial i la gestió de l'agenda, la falta de treball en equip i el temps. En un estudi internacional (80), el 38% dels metges considerava la manca de temps una barrera per a la utilització de GPC sobre el maneig del colesterol com a factor de risc coronari. Per altra banda, les mesures econòmiques podrien resultar facilitadores si s'utilitzen incentius.

Com hem comentat anteriorment, el format de la GPC també pot afectar al procés d'implementació d'aquesta. En un estudi americà s'observà que la majoria dels metges que van participar en una enquesta sobre la seva experiència amb les GPC preferien un format curt, concís i fàcil d'utilitzar abans que el text complet (81). Algunes de les recomanacions per minimitzar les barreres associades a la mateixa GPC són: evitar expressions que puguin conduir a ambigüitats, afegir un glossari de termes o abreviacions, utilitzar un format i llenguatge que faciliti el treball diari amb els pacients, ser una GPC promoguda per organismes oficials, destacar i repetir aspectes fonamentals, proporcionar material educatiu per

millorar la comprensió de la GPC, dissenyar una presentació atractiva, utilitzar recordatoris ja sigui en paper o per ordinador i tenir present que la claredat i brevetat són valorades positivament (48,66,67,82).

El 2010 al País Basc es va realitzar un estudi Delphi amb l'objectiu d'explorar les barreres i els facilitadors per a la implementació de GPC (48). En aquest estudi es classifiquen els factors en diversos grups:

- Factors facilitadors de la sessió de presentació de la GPC: es va observar que els aspectes més importants són l'organització de l'agenda del centre per poder assistir a la sessió de presentació, el mètode didàctic utilitzat pels ponents i el tipus de ponent. Es valorà positivament que la didàctica fos participativa, amb debats i que es puguin analitzar casos clínics recolzats amb la GPC. També es va proposar realitzar sessions posteriors de recordatori i d'actualització.

- Factors facilitadors del format de la GPC: pel que fa tant a la GPC impresa com amb la GPC en línia, una part important dels experts suggerien la necessitat d'una versió resumida i d'estimular i potenciar la versió en línia, amb fòrums de discussió i la possibilitat de realitzar consultes.

- Barreres internes: en les quals s'observà una major dificultat en la implementació de les GPC és en la predisposició del mateix metge i a la falta d'acceptació de les GPC com a instrument de treball.

- Barreres externes: destaquen la falta d'acord entre la pràctica mèdica en Atenció Primària i l'especialitzada.

PUNTS CLAU

- La implementació d'una GPC ha de ser entesa com un procés de planificació dinàmic i particular per a cada GPC i és necessari identificar aquells elements que poden facilitar o dificultar la seva adherència.
- Factors del professional sanitari (com és la IT), el context social, el context organitzatiu i aspectes de la pròpia GPC poden afectar el procés d'implementació.

2.7. ESTRATÈGIES D'IMPLEMENTACIÓ DE LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

Arran de l'existència d'aquests factors que influeixen en la implementació de les GPC, s'han elaborat diverses estratègies d'implementació encaminades a superar aquestes barreres i a millorar l'adherència a les GPC i, en conseqüència, a millorar la salut de la població. Tot i així, la bibliografia científica existent reflecteix una evidència limitada per donar suport o per decidir quines serien més eficients, sobretot a nivell d'Atenció Primària (40).

En els últims anys ha augmentat l'interès en les estratègies d'implementació de programes de salut. Si els responsables polítics han de prendre decisions basades en l'evidència sobre quines estratègies d'implementació de GPC són més efectives, necessiten informació fiable per poder basar la seva decisió (49). Per tant, ens hauríem de plantejar quines estratègies de difusió i implementació de guies o directrius són més eficients.

Troblem diferents estudis que analitzen i avaluen aquestes estratègies d'implementació de GPC. En una revisió per avaluar l'eficàcia de les diferents estratègies d'implementació de GPC i promoció de la millora de la pràctica clínica a través d'estratègies dirigides als professionals sanitaris, Grimshaw et al. (51) van arribar a les conclusions següents:

- Amb la utilització de material educatiu per a la difusió de la GPC es pot observar un efecte modest sobre la implementació de la GPC i aquest efecte seria de curta durada.
- Les sessions clíniques produïrien un efecte petit sobre la implementació de la GPC, tot i que cal destacar que la majoria d'estudis inclosos no tenien grup control.
- L'auditoria, el *feedback* i els recordatoris als professionals sanitaris són estratègies potencialment eficaces i propenses a causar un efecte moderat sobre la millora de la implementació de les GPC i de la pràctica clínica.
- La difusió passiva (per exemple, un correu amb material educatiu dirigit als sanitaris) és generalment ineficaç i és poc probable que canviï el comportament dels professionals.

Dues de les intervencions més utilitzades per millorar la implementació són l'auditoria i el *feedback*. Aquests tipus d'intervencions es basen en la creença que els professionals sanitaris es motiven quan se'ls dona un *feedback* que mostra que la seva pràctica no és tan bona com seria d'esperar. No obstant, s'ha vist que les millores que s'aconsegueixen són de lleus a moderades (66,83,84). En una revisió feta el 2012 per Ivers N. et al. (83) es conclou que l'auditoria i el *feedback* podrien ser més eficaços quan els professionals no estan desenvolupant una bona pràctica al principi de l'estudi, la persona responsable de l'auditoria i del *feedback* és un supervisor o un col·lega professional, quan es realitza el procés més d'una vegada, quan s'administra oralment i per escrit, i si inclou objectius clars i un pla d'acció per millorar els resultats prèviament obtinguts. L'estudi COLIPAR (85), dut a terme a Espanya a nivell d'Atenció Primària i especialitzada, va realitzar sessions presencials i seminaris en línia durant un any amb l'objectiu d'informar els metges sobre els percentatges de pacients diagnosticat d'MCV amb bon control dislipèmic al seu centre o servei i dels beneficis de millorar el control lipídic. Un any després del *feedback*, s'observa una millora significativa en el control del cLDL en prevenció secundària.

Amb l'aparició d'Internet i dels aparells electrònics ens hem endinsat en el món de l'aprenentatge en línia, que en comparació amb els programes presencials, aquest tipus d'aprenentatge pot oferir una major flexibilitat en els temps que s'hi dedica, un millor accés de l'alumnat geogràficament dispers, una reducció de les despeses de viatge i una major adaptabilitat als estils individuals (86). Les capacitats interactives i multimèdia dels cursos en línia ofereixen oportunitats per a la resolució de problemes reals, mitjançant exercicis en el context de problemes clínics, realitzant estudis de casos amb exposició a escenaris autèntics, vinculant-los a altres recursos i participant en el diàleg social (87,88).

Per tant, l'aprenentatge en línia és atractiu, però és eficaç en els professionals de la salut? En una revisió realitzada per Cook et al. (89), s'observà que l'aprenentatge basat en Internet està associat a grans efectes positius en comparació amb cap intervenció. En canvi, si ho comparem amb mètodes que no siguin en línia, els resultats són heterogenis i les diferències petites, fet que suggereix una efectivitat similar als mètodes tradicionals. En aquest cas, quan la

intervenció és en línia l'eficàcia depèn de molts factors: de l'alumne, dels objectius, del context, del pla d'instrucció i de la forma específica que es duu a terme, ja sigui en línia o presencial (90).

Arran d'aquests resultats, Cook et al. van realitzar una segona revisió amb l'objectiu d'avaluar els aspectes que milloren aquest aprenentatge en línia (91). Es van trobar pocs estudis que avaluessin aquestes qüestions i es va concloure que la interactivitat, els exercicis pràctics, la repetició i els comentaris sembla que estan associats amb millors resultats d'aprenentatge.

A nivell hospitalari trobem l'estudi multicèntric *Guidelines Applied in Practice* (GAP) (92), en el qual es va implementar un programa basat amb diverses eines específiques (recordatoris, llistes de verificació) i *benchmarking* (prendre com a referència els millors aspectes o pràctiques d'altres institucions i adaptar-les a la pròpia empresa afegint-los millores) en pacients amb IAM. Es va poder observar una millora en la prescripció de fàrmacs després de la intervenció i les estatines van passar d'un 68% a un 75%. I el més rellevant d'aquest estudi fou que l'aplicació de l'estratègia GAP es va associar amb una reducció de la mortalitat del 21% als 30 dies de l'IAM i del 26% al cap de l'any.

Un altre projecte realitzat a nivell hospitalari i patrocinat per American Heart Association (AHA) és el programa Get with the Guidelines (GWTG), que és un programa nacional de millora de la qualitat que utilitza una pàgina web amb producció automàtica d'informació per al pacient i el metge receptor, amb la possibilitat d'avaluar tota la informació per part del professional (*feedback*). Es va realitzar una prova pilot amb un estudi multicèntric i es va observar que la utilització d'una plataforma en línia en el maneig del pacient amb IAM va millorar significativament l'adhesió a la GPC de prevenció secundària de l'AHA en pacients amb CI (93).

Posteriorment, Lewis et al. (94) van demostrar que els hospitals que participaven en el programa GWTG de CI havien millorat la seva adhesió a les directrius de les GPC en comparació amb els hospitals que no hi participaven.

En l'àmbit de l'Atenció Primària trobem un assaig clínic americà amb l'objectiu de millorar la implementació de GPC d'HTA i de DLP en prevenció primària a través de formació presencial, una auditoria i *feedback* de resultats als metges i recordatoris de prescripció a través del programa informàtic. Aquest estudi va demostrar un augment de l'adhesió a les recomanacions de la GPC sobre l'elecció del tractament, però no van millorar altres aspectes de la qualitat en el maneig de la HTA i la DLP com l'assoliment d'objectius terapèutics (95).

A nivell d'Atenció Primària tenim també un assaig clínic que pretén estudiar la utilitat de l'aprenentatge en línia per part dels professionals sanitaris sobre el maneig del colesterol en pacients d'alt risc CV (basat amb les directrius del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATPIII)*). Es volia avaluar si l'aprenentatge en línia pot produir canvis en el coneixement i el comportament del metge amb la posterior repercussió en el maneig del colesterol del pacient. En aquest estudi, s'observà un augment dels coneixements de les directrius de l'ATPIII en ambdós grups (control i en línia), però en l'aprenentatge en línia s'associà també a un augment significatiu en el percentatge de pacients d'alt risc tractats adequadament. Van poder concloure que l'aprenentatge en línia pot produir canvis en el comportament i millores en el coneixement que són comparables o superiors a les realitzades a partir d'activitats formatives presencials (96).

A nivell de metges d'Atenció Primària i metges internistes es va dur a terme un assaig clínic dirigit a millorar l'adhesió dels metges a les directrius de l'ATP III a través d'un assistent personal digital que proporcionava el risc Framingham i el tractament recomanat segons l'ATPIII. A més, tots els participants (grup control i grup intervenció) van rebre difusió de la GPC i còpies en paper, una sessió presencial inicial, un informe de *feedback* de resultats propis de cada metge i 4 sessions presencials durant el seguiment. Després de 5 anys de seguiment, s'observà un descens en el maneig adequat de la DLP en ambdós grups i molt més marcat en el grup control, fins i tot en els pacients d'alt risc CV. En el grup intervenció s'observà un descens de la prescripció inadequada, però no va millorar l'adequació de la prescripció de fàrmacs hipolipemians en cap dels dos grups (97).

Al País Basc es va dur a terme l'estudi CLUES, un assaig clínic amb l'objectiu d'avaluar l'efectivitat d'una intervenció multifacetària en la implementació de tres GPC relacionades amb el risc CV (HTA, DM i DLP) en l'Atenció Primària, on es combinaven sessions presencials i material en línia. En el grup control, es van introduir directrius de la forma habitual (circular per correu electrònic, publicació a la intranet i sessions clíniques a cada unitat). En el grup intervenció, a més a més d'aquestes, es va implementar una intervenció que incloïa sessions de presentació de les GPC dirigides per metges que van participar en el desenvolupament de les GPC, un accés a una pàgina web amb les recomanacions de les GPC, algoritmes i material per als pacients, i tallers per a metges i infermers de família. La intervenció mostrà un efecte modest sobre algunes variables del maneig i de la prescripció, sense observar efectes sobre resultats clínics dels pacients. L'efecte més gran fou l'augment de l'avaluació del risc CV com a eina de decisió (98).

Queda palès que resulta necessari desenvolupar estratègies d'implementació de les GPC dirigides a superar les dificultats i barreres existents al medi, en les quals s'han d'aplicar i comprendre millor els processos de canvi. També resulta essencial realitzar una anàlisi final dels resultats mitjançant sondejos i registres, per tal de verificar si realment s'apliquen les recomanacions de la guia en la pràctica clínica diària i el seu impacte en els resultats clínics dels pacients.

Des de l'any 2008, a les Terres de l'Ebre s'han iniciat activitats de col·laboració entre metges d'Atenció Primària i Hospitalària per coordinar, harmonitzar i millorar el maneig dels pacients amb MCV. Entre altres accions, s'ha elaborat una GPC multidisciplinària i amb l'assessorament de la FICF per al tractament de la DLP en prevenció secundària (annex 3).

En aquesta GPC es realitzen recomanacions molt generals per al control dels FRCV i es descriu detalladament el tractament no farmacològic i el farmacològic de la DLP. També s'avalua l'eficàcia, la seguretat, la conveniència, el cost i relació risc-benefici de diverses intervencions terapèutiques i el seu paper en la prevenció secundària. Finalment, es proposa un algoritme d'actuació per a millorar el control i seguiment a les consultes d'aquests pacients.

Per tal d'implementar aquesta GPC, es va dissenyar l'estudi PRECARTE (PREvenció CARdiovascular TERres de l'Ebre), l'objectiu del qual era aconseguir una correcta implementació de la GPC desenvolupada entre l'Hospital i l'AP. La implementació es va dur a terme mitjançant la realització d'una intervenció formativa a tots els metges d'Atenció Primària de l'ICS a les Terres de l'Ebre (99). Aquesta intervenció consistia en una sessió presencial inicial, un curs en línia de participació voluntària en el qual es treballava sobre pacients amb CI i mal control del cLDL adscrits al mateix metge, i una avaluació i sessió de *feedback* al cap d'un any.

El gran repte al qual ens enfrontem en l'actualitat és aconseguir l'adherència dels diferents professionals a qui es dirigeix aquesta GPC i la consegüent millora en el control de la DLP en pacients amb CI.

PUNTS CLAU

- Efecte de diferents estratègies sobre la implementació de GPC:
 - Amb la utilització de material educatiu es pot observar un efecte modest.
 - Les sessions clíniques produeixen un efecte petit.
 - L'auditoria, el feedback i els recordatoris als professionals sanitaris són estratègies potencialment eficaces i causen un efecte moderat.
 - La difusió passiva és generalment ineficaç.
 - L'aprenentatge on-line està associat a grans efectes positius en comparació amb cap intervenció i a efectes semblants en comparació als mètodes presencials.
- És necessari desenvolupar estratègies d'implementació de GPC dirigides a superar les dificultats i barreres existents al medi on s'han d'aplicar i comprendre millor els processos de canvi.

3. HIPÒTESIS

3.1. HIPÒTESI PRINCIPAL

El percentatge de bon control del cLDL en pacients diagnosticats de CI millorarà després de la implementació d'una GPC per al tractament de la DLP en la prevenció secundària de l'MCV, mitjançant una intervenció composta de sessions formatives presencials, un curs en línia i sessions de *feedback* presencials en la Gerència Territorial de l'ICS a les Terres de l'Ebre.

3.2. HIPÒTESIS SECUNDÀRIES

Les característiques del pacient i les del professional mèdic que atén el malalt i el nivell d'intensitat de participació en les activitats relacionades amb la implementació de la GPC per part dels metges estan associades al control del cLDL dels pacients amb CI.

El nivell d'intensitat de participació en les activitats relacionades amb la implementació de la GPC per part dels metges comporta diferències en la supervivència dels pacients amb CI als 5 anys.

El nivell de cLDL en pacients amb CI està associat a la IT present en el maneig del pacient per part dels metges.

4. OBJECTIUS

4.1. OBJECTIU PRINCIPAL

Avaluar l'impacte de la implementació d'una GPC per al tractament de la DLP en prevenció secundària de la MCV sobre el control del cLDL en pacients diagnosticats de CI, mitjançant sessions formatives presencials, un curs en línia i sessions de *feedback* presencials en la Gerència Territorial de l'ICS a les Terres de l'Ebre.

4.2. OBJECTIUS SECUNDARIS

Avaluar si les característiques del pacient i les del professional mèdic que atén el malalt i el nivell d'intensitat de participació en les activitats relacionades amb la implementació de la GPC, per part dels metges, estan associades al control del cLDL dels pacients amb CI.

Avaluar si hi ha diferències en la supervivència dels pacients entres els diferents nivells d'intensitat de participació en les activitats relacionades amb la implementació de la GPC als 5 anys.

Avaluar si el nivell del cLDL en pacients amb CI pot estar associat a la IT present en el maneig del pacient per part dels metges.

5. METODOLOGIA

5.1. DISSENY DE L'ESTUDI

Per aconseguir els objectius del projecte PRECARTE es va dissenyar un estudi d'intervenció quasiexperimental "abans-després" sense grup control. Es va dur a terme una intervenció formativa sobre tots els metges d'Atenció Primària de les Terres de l'Ebre per millorar la implantació de la GPC (*Guia per al tractament de la dislipèmia en la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular*) (annex 3 i annex 4).

El protocol del projecte ha estat publicat prèviament (99) (annex 5) i va passar l'avaluació del Comitè d'Ètica de la Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), a Barcelona el 12 de juny de 2009 (Referència: P09/25) (annex 6).

5.2. ÀMBIT

La Gerència Territorial de l'ICS a les Terres de l'Ebre està formada per quatre comarques del sud de Catalunya: Baix Ebre, Montsià, Ribera d'Ebre i Terra Alta. Aquesta Gerència engloba 11 àrees bàsiques de salut (ABS) d'Atenció Primària, les quals van acceptar participar en aquest estudi.

A la nostra regió, la prevenció secundària de la CI es controla des de l'Atenció Hospitalària mitjançant els serveis de cardiologia i medicina interna, i des de l'Atenció Primària pel metge de família, i és aquest qui controla majoritàriament la prevenció secundària a llarg termini.

5.3. POBLACIÓ

La població d'estudi van ser els pacients diagnosticats i registrats en el sistema informàtic e-CAP (programa informàtic utilitzat a l'Atenció Primària de l'ICS) amb diagnòstic de CI abans del 30 de juny de 2009. Es van excloure els diagnosticats

entre juliol i desembre de 2009, perquè la intervenció va començar el 2010 i vam deixar 6 mesos de marge per millorar el control del cLDL després del diagnòstic de CI.

Es van excloure els pacients que no complien criteris de població atesa (mínim 3 visites en l'Atenció Primària els darrers 2 anys i almenys 1 l'últim any), els pacients que van presentar l'esdeveniment coronari menys de 6 mesos abans de l'inici de l'estudi, els que patien una malaltia terminal, els que no tenien una anàlítica sanguínia amb determinacions del cLDL el 2009 i el 2011, i els que van canviar de metge durant el procés d'implementació de la GPC.

5.4. GRANDÀRIA DE LA MOSTRA

El càlcul de la grandària mostral s'ha realitzat amb la calculadora de grandària mostral GRANMO, desenvolupada a l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica de Barcelona. Acceptant un risc alfa de 0,05 i un risc beta inferior al 0,2 en un contrast bilateral, calen un mínim de 892 subjectes, assumint que el percentatge inicial en el control del cLDL és del 50% i amb una diferència mínima a detectar del 7%. S'ha estimat una taxa de pèrdues de seguiment del 10%.

5.5. DISSENY DE LA INTERVENCIÓ

La intervenció del nostre estudi estava composta per diverses activitats sobre els metges d'Atenció Primària per tal d'implementar la GPC elaborada.

En aquesta GPC es feien recomanacions per al control dels factors de risc CV i es descrivia el tractament no farmacològic i el farmacològic de la DLP en pacients amb MCV. També es comparava l'eficàcia, la seguretat, la conveniència, el cost i la relació risc-benefici de diverses intervencions terapèutiques i el seu paper en la prevenció secundària. Finalment, es proposava un algoritme d'actuació per millorar el control i seguiment d'aquests pacients (annex 3, pàgina 122).

Es va publicar la versió extensa de la GPC (annex 3) a la intranet corporativa i també una versió curta en forma de tríptic (annex 4) per facilitar la seva

adherència. Aquesta es va repartir el dia de la sessió presencial formativa del 2010 entre els professionals sanitaris.

Als diferents professionals se'ls va convidar a participar a través dels directors dels equips d'Atenció Primària que van incloure la primera sessió presencial de la intervenció dins el programa de formació de l'equip en horari laboral (formació en servei).

Les diferents estratègies d'implementació de la GPC van ser una sessió formativa presencial l'any 2010, un curs en línia i una sessió presencial de *feedback* dels primers resultats el 2011.

Durant els mesos de febrer i març de 2010 es va dur a terme la sessió formativa presencial a cadascuna de les 11 ABS (una sessió per ABS). Aquestes sessions es van programar dins el calendari de formació del mateix centre durant l'horari laboral i van ser impartides per dos metges de l'equip investigador (un metge d'Atenció Primària i un altre d'hospitalari). La sessió formativa tenia una duració de 2 hores amb l'objectiu de fer difusió de la GPC, donar la guia en versió curta, explicar les diferents mesures de prevenció secundària de l'MCV i, en especial, la CI i com aconseguir nivells de cLDL adequats. En aquesta sessió se'ls va explicar el projecte de recerca al qual formava part la sessió i també se'ls proposava participar en el curs en línia.

De març a juny de 2010, es va dur a terme el curs formatiu en línia. Els metges que ho van desitjar podien realitzar un curs en línia de 20 hores de durada, a través d'una plataforma Moodle (annex 7) i acreditat amb crèdits per l'ICS (la participació en els tres mòduls era necessària per a l'acreditació). A part de la invitació a través de la sessió formativa presencial, als metges de família també se'ls va convidar a participar a través de la intranet corporativa, es van enviar tres correus electrònics recordatoris a cada professional i es van utilitzar com a enllaç els directors de les ABS. Als professionals que estaven interessats se'ls va facilitar una clau d'accés per entrar a l'espai web, el qual estava habilitat per poder accedir al material de lectura, realitzar i lliurar les activitats, i poder comunicar-se amb els professors. A la plataforma de treball hi havia una bústia per resoldre els

possibles dubtes que anaven sorgint durant la realització de les activitats. Els docents van ser metges de la FICF.

L'objectiu general del curs en línia fou donar suport als clínics per optimitzar el tractament de les dislipèmies i millorar el control de la hipercolesterolèmia en prevenció secundària mitjançant la implementació de la nova GPC. Els objectius específics foren: conèixer l'existència de la nova GPC, saber aplicar les recomanacions d'aquesta guia i millorar el control de la hipercolesterolèmia en prevenció secundària. En finalitzar aquest curs, els participants havien de ser capaços de conèixer les estratègies terapèutiques, farmacològiques i no farmacològiques, conèixer i seleccionar el tractament òptim per a cada situació, ser capaços de comunicar al pacient el tractament que ha de seguir, conèixer els principals efectes indesitjats i decidir quan suspendre un fàrmac o disminuir la dosi, mantenir un pla de seguiment i reconèixer les situacions que necessiten fer una derivació del pacient. El tret diferencial del curs consistia a revisar pacients amb CI que tenien mal control del cLDL i fer propostes de millora per optimitzar el seu grau de control a partir de casos reals.

Per tal d'aconseguir aquests objectius, el curs en línia estava organitzat amb tres mòduls:

- Mòdul 1: tenia com a objectiu conèixer el contingut de la GPC. Consistia a fer una lectura guiada de la GPC i respondre a unes preguntes que ajudaven a que l'alumne se centrés en les recomanacions farmacològiques, les recomanacions no farmacològiques i el seguiment dels pacients. Aquests temes s'havien d'anar llegint i a la vegada anar resolent les activitats que es plantejaven a cada apartat, la correcció de les quals era automàtica. Aquestes activitats consistien bàsicament en preguntes d'elecció múltiple i de vertader o fals, la resposta generava un retorn d'encert o d'error que donava l'explicació pertinent sobre l'opció senyalada. També hi havia preguntes de completar els espais.

- Mòdul 2: tenia com a objectiu aplicar les recomanacions d'aquesta GPC a diferents situacions clíniques hipotètiques que es puguin plantejar a la consulta. L'activitat consistia a resoldre unes preguntes d'elecció múltiple sobre quatre casos clínics amb el corresponent retorn d'encert o d'error. Per a cada cas

s'explicava quins eren els aspectes a treballar, es presentava el cas i es resolien les preguntes (s'havia d'intentar resoldre amb el contingut de la GPC).

- Mòdul 3: tenia com a objectiu fer una anàlisi de la situació dels pacients que són atesos per cada un dels alumnes; és a dir, casos reals de pacients amb CI i mal control del cLDL adscrits al mateix metge que realitzava el curs, als quals havien de proposar una estratègia de millora. Això els donava informació de com ho estaven fent en la seva pràctica diària i els servia de *feedback* individual per a cada professional.

Al cap d'un any, el 2011, durant els mesos de febrer i març es va dur a terme la sessió presencial de *feedback* (una per a cada ABS). Aquesta sessió durava una hora, es feia un recordatori dels punts clau de la guia i s'exposaven els resultats obtinguts sobre la diferència dels nivells de cLDL abans i després de la intervenció en funció de la participació a la sessió presencial i al curs en línia. L'objectiu d'aquesta segona sessió va ser realitzar un *feedback* grupal, amb la intenció de millorar el control del cLDL.

5.6. VARIABLES

5.6.1. La variable principal és el percentatge de pacients que aconseguixen un bon control de cLDL mesurat en mil·ligrams/decilitre (mg/dl) després de la intervenció. Es considerà pacient controlat si a l'última analítica el cLDL ha sigut <100 mg/dl (34,100), d'acord amb les recomanacions de la GPC de l'ICS publicada el 2009 sobre Colesterol i Risc Coronari (34).

5.6.2. Les variables secundàries són:

- En relació amb el **metge**: l'edat, el sexe, el tipus de contracte laboral, si treballa a una ABS Unitat Docent de residents de medicina familiar i comunitària, l'assistència a la sessió presencial de 2010, la realització del curs en línia el 2010, l'assistència a la sessió presencial de *feedback* de 2011 i la inèrcia terapèutica el 2011 (percentatge de pacients als quals el metge no els modifica el tractament farmacològic, tot i tenir mal control del cLDL dividit pel total de pacients mal controlats).

- En relació amb el **pacient**: edat, sexe, tenir el diagnòstic de DM, HTA, tabac, fibril·lació auricular (ACxFA), arteriopatia perifèrica, AVC, comorbiditat CV prèvia associada (nombre de malalties diagnosticades relacionades amb el risc CV: DM, HTA, ACxFA, arteriopatia perifèrica o AVC) i la supervivència de 5 anys després de la finalització de la intervenció de 2011.

5.7. RECOLLIDA DE DADES

Per a la recollida de dades, inicialment es va elaborar una base de dades en la qual es van reflectir els casos amb diagnòstic de CI i es van vincular al seu metge d'Atenció Primària. Així es va poder relacionar el grau de control del cLDL del pacient amb les característiques del seu metge.

La informació de les variables dels pacients es va extreure del registre informàtic del programa e-CAP utilitzat a l'Atenció Primària de l'ICS, amb un procés d'anonimització de les dades. La informació de les variables dels metges es va obtenir a través de l'informàtic referent de l'ICS al territori. La informació de l'assistència a les sessions i al curs en línia es va aconseguir a través de la unitat de formació mitjançant els fulls de signatura d'assistència i de la plataforma Moodle, respectivament, i es van introduir manualment per una sola persona que va mantenir l'anonimat de les dades del professional passant-ho a una base encriptada.

Finalment, es va duplicar la base de dades i es va assignar un codi a cada pacient per tal de no poder identificar ni els pacients, ni els professionals, ni les ABS on pertanyien, i així aconseguir que les dades fossin anònimes durant l'anàlisi d'aquestes. Les persones responsables de l'anàlisi de les dades no van tenir accés a la base de dades inicial no anonimitzada.

5.8. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Totes les anàlisis estadístiques es van realitzar mitjançant el programa IBM SPSS Statistics 21.0. Es van considerar significatius tots els tests estadístics amb un p valor inferior a 0,05.

Es va depurar la base de dades. Les variables qualitatives es van expressar mitjançant la freqüència absoluta i el seu percentatge. Per a determinar si les variables quantitatives es distribuïen segons una distribució normal, es va realitzar el test de normalitat de Kolmogórov-Smirnov. La descripció de les variables quantitatives es va realitzar mitjançant la mitjana i la seva desviació estàndard en el cas de seguir una distribució normal o bé mitjançant la mediana i l'amplitud interquartil en el cas de seguir una distribució no normal.

La relació de variables qualitatives entre diferents grups o categories es va realitzar mitjançant el test de chi quadrat. Quan es van comparar variables qualitatives abans-després en els mateixos casos es va fer servir el test de McNemar. Per a les comparacions entre dos grups per a les variables quantitatives vam utilitzar el test t-Student o el test U de Mann-Whitney en funció de si seguien o no una distribució normal, i per a més de dos grups vam utilitzar l'ANOVA o el test de Kruskal-Wallis també en funció de la distribució normal de les mostres. Per a la comparativa abans i després de la intervenció formativa de la mediana dels nivells de cLDL es va utilitzar el test de Wilcoxon.

Per avaluar l'associació de les diferents variables amb el control del cLDL vam utilitzar una regressió logística multinivell, essent el pacient el primer nivell i el metge el segon. El grau d'associació de les variables es va expressar mitjançant les odds ratios (OR) i els seus intervals de confiança (IC) del 95%. El mateix tipus d'anàlisi es va seguir per avaluar quines variables podien estar associades a la inèrcia terapèutica dels pacients.

Per tal d'estudiar la part de la variància explicada per les característiques del metge, es va calcular el coeficient de partició de la variància (CPV) per a la regressió logística multinivell mitjançant la fórmula proposada per Snijders – Bosker el 1999 (101).

Amb l'objectiu de determinar com canviaria el risc d'un pacient que passés d'estar atès pel metge de major risc de mal control a ser atès pel metge de menor risc vam calcular la mediana odds ratio (MOR) (102), que es defineix com la mediana de les OR estimades entre un metge amb el major risc de mal control del cLDL i

un metge amb el menor risc de control de cLDL després de seleccionar aleatòriament dos metges de manera repetida.

Per avaluar si existien diferències en la supervivència dels pacients als 5 anys de la intervenció en funció del nivell d'intensitat de participació en les activitats relacionades amb la implementació per part del seu metge, es va realitzar una anàlisi de Kaplan-Meier, en la qual el nivell de participació dels professionals es va estratificar en 4 categories. La significació entre les diferents corbes de supervivència es van avaluar mitjançant el test de Log Rank.

6. RESULTATS

6.1. CARACTERÍSTIQUES GENERALS

6.1.1. Característiques generals dels pacients a l'inici de l'estudi

El nombre de pacients amb CI identificats a partir dels sistemes d'informació d'Atenció Primària a final de juny de 2009 sense malaltia terminal i atesos era de 4.594 pacients. D'aquests, es van excloure els pacients que no tenien una anàlisi sanguínia amb determinacions de cLDL el 2009 i el 2011, i ens va quedar una mostra de 1.439 pacients, dels quals 1.151 tenien el mateix metge assignat el 2009 i el 2012. Amb aquesta mostra s'aconseguia cobrir el mínim de pacients requerits amb el càlcul de la grandària mostral realitzat prèviament.

La nostra mostra estava constituïda pels 1.151 subjectes diagnosticat de CI que complien els criteris d'inclusió, els quals tenien una edat mitjana de 72,3 anys, la majoria eren homes (63,2%), amb una tensió arterial mediana de 134/74 mmHg, una mediana d'hemoglobina glicada en diabètics de 5,8%, amb una comorbiditat CV associada de 2 patologies de mediana i un total de 19,2% del pacients estava assignat a una ABS Unitat Docent de residents metges de família.

A la taula 1 es mostra la distribució de les comorbiditats CV en la nostra mostra a l'inici de l'estudi, i cal destacar que les patologies més freqüents foren la HTA amb un 72,9% dels pacients i la DM amb un 40,7%.

Taula 1. Distribució de comorbiditats CV en la mostra el 2009.

Patologies	Freqüència (%)
HTA	839 (72,9)
DM	469 (40,7)
ACxFA	149 (12,9)
fumadors	133 (11,6)
AVC	29 (2,5)
Arteriopatia perifèrica	20 (1,7)

6.1.2. Característiques generals dels metges a l'inici de l'estudi

La mostra engloba un total de 108 metges de família d'Atenció Primària dels quals la majoria són homes (57,3%) amb una edat mitjana de 49,5 anys i 19 treballen a una ABS que és Unitat Docent. A la taula 2 podem observar el tipus de contracte laboral dels metges als quals estan assignats els pacients de la nostra mostra.

Taula 2. Tipus de contracte laboral dels metges el 2009.

Contracte laboral	Freqüència(%)
plaça definitiva	56 (51,8)
interí	37 (34,1)
eventual	8 (7,5)
comissió de serveis	7 (6,6)
TOTAL:	108 (100)

6.1.3. Característiques generals dels centres de salut a l'inici de l'estudi

Els pacients de la mostra estan assignats a 11 àrees bàsiques de salut (ABS) distribuïdes per la Gerència Territorial de l'ICS a les Terres de l'Ebre, de les quals 2 eren unitats docents de l'especialització Metges Interns Residents en Medicina Familiar i Comunitària.

La taula 3 mostra la distribució dels pacients a les diferents ABS, on podem observar que les ABS amb més pacients inclosos a l'estudi són Amposta (14,9%), Tortosa est (13,2%) i Tortosa oest (12,8%).

Taula 3. Distribució dels pacients en les diferents ABS.

ABS	Freqüència (%)
Amposta	172 (14,9)
Tortosa est*	152 (13,2)
Tortosa oest	147 (12,8)
Sant Carles - Alcanar	125 (10,9)
Terra Alta	122 (10,6)
Mora d'Ebre	95 (8,3)
Flix	80 (7)
Deltebre*	69 (6)
Ulldecona - la Sénia	67 (5,8)
L'Aldea-Camarles- l'Ampolla	61 (5,3)
L'Ametlla – el Perelló	61 (5,3)
TOTAL:	1151 (100%)

* ABS unitats docents

6.2. PARTICIPACIÓ EN LA INTERVENCIÓ

La intervenció que hem dut a terme per tal d'implantar la nostra GPC ha estat constituïda per 3 activitats diferents, dues activitats realitzades el 2010: la sessió formativa presencial i el curs en línia; i una realitzada el 2011: la sessió presencial de *feedback* de resultat de pacients. Per tal d'avaluar els canvis en el cLDL, en l'anàlisi de les dades hem dividit la implementació en dues fases: per una banda, el grup implementació de 2010 format per la sessió presencial de 2010 i el curs en línia amb el qual utilitzem els nivells de cLDL de 2011 (un any després de la seva realització) i, per altra banda, tenim el grup implementació de 2011 format per la sessió presencial de *feedback* amb el qual utilitzem els nivells de cLDL de 2012 (també un any després).

6.2.1. Nivell de participació en la implementació de 2010: sessió presencial formativa i el curs en línia

En la sessió presencial formativa de 2010, en la qual es presentava la GPC van assistir el 56,5% dels metges inclosos a l'estudi, fet que representa un total de 651 pacients inclosos a l'estudi. El curs en línia el van realitzar el 43,3% dels metges, la qual cosa engloba 498 pacients.

Per tal de fer l'anàlisi en funció del nivell de participació en la implementació de 2010, hem classificat la mostra amb 4 grups: pacients dels metges que no han participat en cap activitat de la implementació, pacients dels metges que només han assistit a la sessió presencial formativa del 2010, els que només han participat al curs en línia i els pacients dels metges que han assistit a la sessió presencial i han participat al curs en línia.

A la taula 4 es mostra la classificació en funció del diferent nivell de participació per part dels metges a les diverses activitats de la implementació de 2010 i el nombre de pacients que implica.

Taula 4. Nivell de participació en la sessió presencial de 2010 i en el curs en línia.

	METGES freqüència (%)	PACIENTS freqüència (%)
No han participat a cap activitat	35 (32,4)	328 (28,5)
Només sessió presencial 2010	29 (26,9)	325 (28,2)
Només curs en línia	12 (11,1)	172 (14,9)
Sessió presencial 2010 + curs en línia	32 (29,6)	326 (28,3)
TOTAL:	108 (100)	1.151 (100)

6.2.2. Participació en la implementació de 2011: sessió presencial de *feedback*

Al cap d'un any de la realització de la sessió presencial formativa de 2010 i del curs en línia es va dur a terme una sessió presencial amb l'objectiu de realitzar un recordatori dels punts clau i un *feedback* dels primers resultats de l'estudi on van assistir menys de la meitat dels metges (taula 5).

Taula 5. Nivell de participació en la sessió assistencial de *feedback*.

	METGES freqüència (%)	PACIENTS freqüència (%)
No assistència <i>feedback</i>	58 (53,7)	578 (50,2)
Assistència <i>feedback</i>	50 (46,3)	573 (49,8)
TOTAL:	108 (100)	1.151 (100)

6.3. CANVIS OBSERVATS EN EL cLDL DESPRÉS DE LA IMPLEMENTACIÓ DE LA GPC: SESSIÓ FORMATIVA I CURS EN LÍNIA EL 2010 I SESSIÓ DE *FEEDBACK* EL 2011

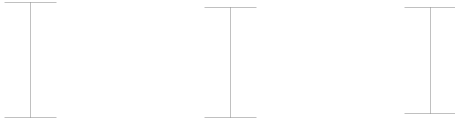
6.3.1. Variacions en el cLDL després de la implementació de 2010

Després de la implementació de la GPC, a través de la sessió presencial formativa i del curs en línia del 2010, hem observat un descens de la mediana de cLDL el 2011 respecte el 2009 de 3mg/dl (la mediana i l'amplitud interquartil per al test de Wilcoxon el 2009 era de 99 mg/dl (39) i el 2011 de 96 mg/dl (39) amb una $p < 0,001$).

Per avaluar la variació dels nivells de cLDL després de la implementació 2010 de la GPC en funció del nivell de participació en la implementació, utilitzem la variable diferència entre els nivells de cLDL del 2009 i el 2011. No es van detectar diferències estadísticament significatives entre els diversos grups de nivell de

participació en la implementació i la diferència de cLDL del 2009 i el 2011 ($p = 0,355$) (taula 6).

Taula 6. Mediane i amplituds interquartils de la diferència de cLDL 2009-2011 en funció de cada grup de nivell de participació en la implementació 2010.



	diferència cLDL 2009- 2011	amplitud interquartil
No han participat a cap activitat	3,55	29,54
Només sessió presencial 2010	3,93	28,77
Només curs en línia	5	24,93
Sessió presencial 2010 + curs en línia	5,45	28,54
		p = 0,355*

*prova de Kruskal-Wallis

En un segon pas avaluem els canvis sobre el percentatge de pacients amb bon control del cLDL (cLDL <100 mg/dl) un any després de la sessió presencial formativa i del curs en línia. A la taula 7 podem observar que el 2009, dels pacients que presentaven un bon control del cLDL, un 11,3% van passar a estar mal controlats el 2011 i que el 18% dels mal controlats el 2009 passaven a estar ben controlats una any després de la implementació de 2010 de la GPC. Podem dir, per tant, que de forma global el 2011 tenim gairebé un 7% més de pacients amb bon control del cLDL respecte el 2009 ($p < 0,001$). Per tant, podem afirmar que les proporcions en el control del cLDL han variat després de la intervenció de 2010 i hi ha hagut més canvis favorables.

Taula 7. Percentatge de pacients amb bon control de cLDL abans de la implementació 2010 i un 1 any després.

		2011: cLDL <100mg/dl		TOTAL
		NO	SÍ	
2009: cLDL <100mg/dl	NO	363 (31,5%)	207 (18%)	570 (49,5%)
	SÍ	130 (11,3%)	451 (39,2%)	581 (50,5%)
TOTAL		493 (42,8%)	658 (57,2%)	1.151
p < 0,001*				

*prova de Mc Nemar

En avaluar l'evolució del control del cLDL del 2009 al 2011 en funció del nivell de participació a la implementació de 2010 (taula 8), observem que els metges que van assistir a la sessió presencial i van realitzar el curs en línia partien el 2009 d'un percentatge més baix de pacients amb el cLDL controlat. En aquest grup de professionals podem observar que l'increment del percentatge de pacients controlats és el més elevat respecte a la resta de grups i l'únic significatiu estadísticament ($p = 0,001$). Per tant, podem afirmar que les proporcions en el control del cLDL han variat a millor control després de la intervenció de 2010 en el grup que ha realitzat el curs en línia i la sessió presencial.

Taula 8. Evolució del control del cLDL en pacients amb CI del 2009 al 2011 en funció del nivell de participació a la implementació 2010.

NIVELL DE PARTICIPACIÓ A LA IMPLEMENTACIÓ 2010

	No han participat a cap activitat	Presencial 10	Curs en línia	Presencial + curs en línia
2009: cLDL<100	161 (49,1%)	167 (51,4%)	102 (59,3%)	151 (46,3%)
2011: cLDL<100	180 (54,9%)	183 (56,3%)	108 (62,8)	187 (57,4%)
diferència % cLDL<100	+ 5,8% ¹	+ 4,9%	+ 3,5%	+ 11,1%
McNemar	p = 0,061	p = 0,113	p = 0,471	p = 0,001

6.3.2. Variació en el cLDL després de la implementació de 2011

En aquest cas, la mostra és de 912 pacients, ja que no tots tenien analítica amb valors de cLDL registrats el 2012, un any després de la sessió presencial de *feedback* de 2011.

Després de la implementació de la GPC a través de la sessió presencial de *feedback* el 2011 hem observat un descens de la mediana de cLDL el 2012 respecte el 2011 de 4,9 mg/dl (la mediana i l'amplitud interquartil per al test de Wilcoxon el 2011 era de 95,9 mg/dl (39) i el 2012 de 91 mg/dl (35,7) amb una $p < 0,001$).

Per avaluar la variació dels nivells de cLDL després de la implementació 2011 de la GPC en funció de l'assistència a la sessió de *feedback*, utilitzem també la variable diferència entre els nivells de cLDL, en aquest cas entre l'any 2011 i el 2012. No s'observen diferències estadísticament significatives entre haver assistit o no a la sessió de *feedback* i la diferència de cLDL entre 2011 i 2012 ($p = 0,828$) (taula 9).

Taula 9. Mediane i amplituds interquartils de la diferència de cLDL 2011-2012 en funció de l'assistència a la sessió de *feedback* 2011.

	diferència cLDL 2011-2012	amplitud interquartil
Han assistit a sessió <i>feedback</i>	5,5	47,65
No han assistit a sessió <i>feedback</i>	4	48,18
		p = 0,828*

*prova de U de Mann-Witney

Posteriorment, hem avaluat els canvis sobre el percentatge de pacients amb bon control del cLDL un any després de la sessió presencial de *feedback* del 2011. A la taula 10 podem observar que el 2011 un 19,1% dels pacients que presentaven un bon control del cLDL van passar a estar mal controlats el 2012 i que el 26,4% dels mal controlats el 2011 passaven a estar ben controlats el 2012. Podem dir que de forma global el 2012 tenim gairebé un 7,3% més de pacients amb bon control del cLDL (cLDL <100 mg/dl) respecte el 2011. Tot i això, no existeixen diferències estadísticament significatives (p = 0,128).

Taula 10. Percentatge de pacients amb bon control de cLDL abans de la implementació 2011 i 1 any després.

		2012: cLDL < 100mg/dl		TOTAL
		NO	SÍ	
2011: cLDL < 100mg/dl	NO	149 (16,3%)	241 (26,4%)	390 (42,8%)
	SÍ	174 (19,1%)	348 (38,2%)	522 (57,2%)
TOTAL		323 (35,4%)	589 (64,6%)	912
p = 0,128*				

*test de McNemar

En avaluar l'evolució del control del cLDL del 2011 al 2012 en funció de l'assistència a la sessió presencial de *feedback* (taula 11), observem que els metges que no van assistir a la sessió presencial de *feedback* el 2011 presenten un increment del percentatge de pacients controlats més elevat respecte als que sí que hi van assistir, essent estadísticament significatiu ($p = 0,002$).

Taula 11. Evolució del control del cLDL en pacients amb CI del 2009 al 2011 en funció del nivell de participació a la implementació 2010.

	Han assistit al <i>feedback</i>	No han assistit al <i>feedback</i>
2011: cLDL<100	261 (57,6%)	261 (56,9%)
2012: cLDL<100	284 (62,7%)	305 (66,4%)
diferència % cLDL<100	+ 5,1%	+ 9,5%
McNemar	$p = 0,132$	$p = 0,002$

6.3.3. Variables associades al control del cLDL el 2011, un any després de la implementació de 2010

En el nostre estudi per avaluar l'associació de les diferents variables estudiades al control del cLDL tenim el pacient com a primer nivell (1.151 pacients per a la part de la intervenció realitzada el 2010 i 912 per a la part de la intervenció realitzada el 2011) i en un segon nivell tenim el metge d'Atenció Primària (108 metges) al qual està assignat el pacient. Ser metge d'una ABS Unitat Docent de residents metges de família l'hem considerat una característica del metge i, per tant, queda representada dins del segon nivell.

Hem analitzat les variables tant del pacient com del metge que poden estar associades al mal control del cLDL el 2011 (variable depenent: cLDL 2011 > 100mg/dl) (taula 12). Pel que fa a les variables del pacient, observem com a factors de risc de mal control del cLDL ser dona i l'edat del pacient. En canvi, com a factor protector tenim el fet de ser un pacient diabètic. Pel que fa a les variables

del metge, observem que el fet de ser metge d'una unitat docent de residents de medicina familiar i comunitària és un factor protector de mal control del cLDL el 2011.

Taula 12. Anàlisi multinivell multivariant que mostra l'associació entre el control del cLDL el 2011, i les variables del pacient i del metge després de la intervenció mitjançant la sessió presencial formativa del 2010 i el curs en línia.

		^a Odds ratio	^b IC 95%	p
VARIABLES PACIENT				
Sexe	Home	1		
	Dona	1,59	(1,22-2,08)	0,001
Edat		1,02	(1,00-1,03)	0,013
Comorbiditat		0,93	(0,76-1,13)	0,465
DM	No	1		
	Sí	0,54	(0,38-0,75)	<0,001
HTA	No	1		
	Sí	1,00	(0,70-1,45)	0,976
AVC	No	1		
	Sí	0,83	(0,38-1,83)	0,649
Arteriopatia perifèrica	No	1		
	Sí	1,87	(0,75-4,68)	0,182
ACxFA	No	1		
	Sí	1,25	(0,82-1,90)	0,297
Fumador	No	1		
	Sí	1,29	(0,80-2,09)	0,292
VARIABLES METGE				
Sexe	Home	1		
	Dona	1,03	(0,76-1,40)	0,832
Edat		1,01	(0,99-1,02)	0,499
Tipus de contracte	Plaça definitiva	1		
	Comissió de serveis	1,01	(0,55-1,85)	0,982
	Eventual	0,86	(0,49-1,52)	0,604
	Interí	1,02	(0,73-1,43)	0,913

Metge unitat docent	No	1		
	Sí	0,68	(0,47-0,97)	0,033
Nivell participació implementació 2010	Cap activitat	1		
	Només presencial 10	1,04	(0,74-1,45)	0,827
	Només curs en línia	0,88	(0,58-1,33)	0,545
	Pres10+ curs en línia	1,00	(0,71-1,42)	0,999

Part de la variància explicada (PVE)	21,46%
Coeficient de partició de la variància (CPV)	2,69
Mediana odds ratio (MOR)	1,33

a. Odds ratio ajustada per a totes les variables del model

b. Interval de confiança del 95%

pres10: sessió presencial 2010

Per tal de valorar si el grup de metges d'una unitat docent s'associa a un major control del cLDL en funció de la intensitat de participació en la implementació de 2010, hem creat una nova variable unint el nivell de participació a la intervenció de 2010 i ser metge d'una unitat docent amb diverses categories (taula 13) i hem observat que ser metge d'una unitat docent i que sols hagi realitzat el curs en línia s'associa a major percentatge de control del cLDL dels seus pacients amb CI un any després de la seva realització.

Taula 13. Anàlisi multinivell multivariant que mostra l'associació entre el control del cLDL el 2011 i les variables del pacient i del metge després de la intervenció als metges mitjançant la sessió presencial formativa del 2010 i el curs en línia amb la nova variable unitat docent - nivell de participació en la implementació 2010.

		^a Odds ratio	^b IC 95%	p
VARIABLES PACIENT				
Sexe	Home	1		
	Dona	1,60	(1,23-2,09)	<0,001
Edat		1,02	(1,00-1,03)	0,013
Comorbiditat		0,94	(0,77-1,15)	0,541

DM	No	1		
	Sí	0,53	(0,38-0,74)	<0,001
HTA	No	1		
	Sí	1,001	(0,70-1,44)	0,995
AVC	No	1		
	Sí	0,83	(0,38-1,82)	0,645
Arteriopatia perifèrica	No	1		
	Sí	1,78	(0,71-4,48)	0,219
ACxFA	No	1		
	Sí	1,24	(0,81-1,88)	0,322
Fumador	No	1		
	Sí	1,26	(0,78-2,04)	0,343

VARIABLES METGE

Sexe	Home	1		
	Dona	1,02	(0,75-1,40)	0,889
Edat		1,00	(0,99-1,02)	0,706
Tipus de contracte	Plaça definitiva	1		
	Comissió de serveis	0,93	(0,50-1,73)	0,808
	Eventual	0,90	(0,50-1,62)	0,723
	Interí	0,95	(0,67-1,34)	0,770
Nivell participació	No UD i cap activitat	1		
implementació 2010 +	No UD i pres10	0,95	(0,67-1,36)	0,795
Metge unitat docent (UD)	No UD i curs en línia	1,07	(0,66-1,71)	0,794
	No UD+pres10+en línia	1,03	(0,71-1,49)	0,875
	UD i cap activitat	0,69	(0,21-2,30)	0,544
	UD i pres10	0,98	(0,56-1,70)	0,939
	UD i curs en línia	0,42	(0,22-0,80)	0,009
	UD + pres10 + en línia	0,61	(0,32-1,16)	0,134

Part de la variància explicada (PVE)	21,46%
Coeficient de partició de la variància (CPV)	2,69
Mediana odds ratio (MOR)	1,33

a. Odds ratio ajustada per a totes les variables del model

b. Interval de confiança del 95%

UD: unitat docent, pres10: sessió presencial 2010

La PVE ens informa que el 21,46% de la variabilitat del control del cLDL el 2011 està explicada per les característiques del pacient i del metge introduïdes al model.

El CPV o el coeficient de correlació interclasse és la proporció de la variància que s'explica per les diferències degudes al metge. En el model per a la variable dependent control del cLDL 2011, el coeficient de partició de la variància és d'un 2,69%, la qual cosa significa que gairebé un 3% de variabilitat en el control del cLDL entre els pacients amb CI pot ser explicada per l'acció del metge.

Considerant el metge com a segon nivell, la MOR per metge és d'1,33, la qual cosa explica una diferència del 33% en el risc de mal control del cLDL entre el metge amb major risc de mal control del cLDL i el metge amb pitjor risc de mal control dels seus pacient amb CI. És a dir, que si un metge d'una unitat no docent que no ha realitzat cap activitat passa a ser metge d'una unitat docent i realitza el curs en línia, la probabilitat de bon control del cLDL augmentaria en terme mitjà un 33%, aproximadament.

6.3.4. Variables associades al control del cLDL el 2012, un any després de la sessió presencial de *feedback* del 2011

Mitjançant els models multinivell hem analitzat les variables del pacient i del metge que poden estar associades al mal control del cLDL el 2012 (variable dependent: cLDL 2012 >100mg/dl), un any després de la sessió presencial de *feedback*. A la taula 14 podem observar que de les variables del pacient, haver patit un AVC és un factor protector de mal control del cLDL i, en canvi, cap variable del metge analitzada es veu associada al control del cLDL el 2012.

Taula 14. Anàlisi multinivell multivariant que mostra l'associació entre el control del cLDL el 2012 i les variables del pacient i del metge després de la intervenció als metges mitjançant la sessió presencial de *feedback* de 2011.

		^a Odds ratio	^b IC 95%	p
VARIABLES PACIENT				
Sexe	Home	1		
	Dona	1,03	(0,76-1,40)	0,819
Edat		0,99	(0,98-1,01)	0,806
Comorbiditat		0,97	(0,77-1,22)	0,798
DM	No	1		
	Sí	0,84	(0,57-1,22)	0,387
HTA	No	1		
	Sí	1,51	(0,99-2,30)	0,051
AVC	No	1		
	Sí	0,28	(0,08-0,97)	0,045
Arteriopatia perifèrica	No	1		
	Sí	2,00	(0,70-5,75)	0,191
ACxFA	No	1		
	Sí	1,08	(0,64-1,74)	0,745
Fumador	No	1		
	Sí	0,98	(0,56-1,71)	0,982
VARIABLES METGE				
Sexe	Home	1		
	Dona	0,96	(0,68-1,35)	0,829
Edat		1,01	(0,99-1,03)	0,289
Tipus de contracte	Plaça definitiva	1		
	Comissió de serveis	1,18	(0,59-2,38)	0,643
	Eventual	1,22	(0,63-2,38)	0,544
	Interí	1,25	(0,85-1,83)	0,253
Metge Unitat Docent	No	1		
	Sí	0,84	(0,64-1,13)	0,261
Assistència sessió <i>feedback</i> 2011	No	1		
	Sí	1,16	(0,78-1,71)	0,467

Part de la variància explicada (PVE)	16,92 %
Coeficient de partició de la variància (CPV)	3,04
Mediana odds ratio (MOR)	1,36

La PVE ens informa que el 16,92% de la variabilitat del control del cLDL el 2012 està explicada per les característiques del pacient i del metge introduïdes al model.

En el model per a la variable depenent control del cLDL 2012, el coeficient de partició de la variància és d'un 3,04%, la qual cosa significa que un 3% de variabilitat en el control del cLDL entre els pacients amb CI pot ser explicada per l'acció del metge.

Considerant el metge com a segon nivell, la MOR per metge és d'1,36, la qual cosa explica una diferència del 36% en el risc de mal control del cLDL entre el metge amb major risc de mal control del cLDL i el metge amb menor risc de mal control del cLDL dels seus pacients amb CI.

6.4. SUPERVIVÈNCIA ALS 5 ANYS DE LA INTERVENCIÓ

Per avaluar la supervivència, vam realitzar un tall als 5 anys de la finalització de la intervenció, és a dir 6 anys després de la implementació de 2010 i 5 anys després de la implementació de 2011.

Als 6 anys de la implementació de 2010, el 78,3% dels pacients encara estaven vius. A la taula 15 es descriuen els percentatges de supervivència de cada nivell d'intensitat de participació a la implementació de 2010 constituïda per la sessió presencial formativa i el curs en línia, observant que els pacients de metges que han realitzat el curs en línia presenten un major percentatge de supervivència.

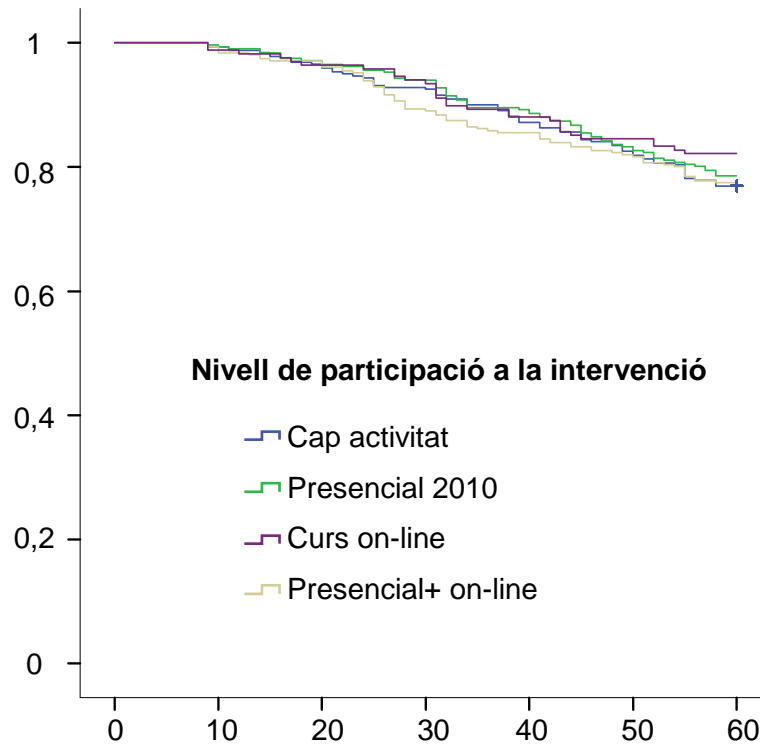
Taula 15. Percentatges de supervivència en funció de la intensitat de participació a la implementació de 2010.

SUPERVIVÈNCIA	
	%
No han participat a cap activitat	76,9
Només sessió presencial 2010	78,5
Només curs en línia	82,1
Sessió presencial 2010 + curs en línia	77,5

Tot i així, mitjançant les corbes de Kaplan-Meier (taula 16) no s'observen diferències entre els 4 grups de nivell de participació en la implementació de 2010.

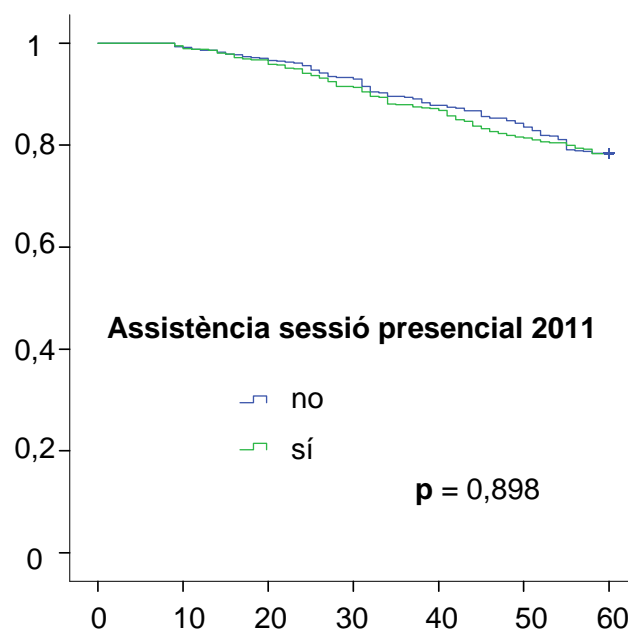
Taula 16. Dades i corbes Kaplan-Meier 6 anys després de la implementació de 2010.

Nivell participació intervenció	Cap activitat	Presencial 2010	Curs en línia	Presencial + curs en línia
	p	p	p	P
Res	--	0,624	0,216	0,951
Presencial 2010	0,624	--	0,401	0,665
Curs en línia	0,216	0,401	--	0,233
Presencial 2010 + curs en línia	0,951	0,665	0,233	--



Analitzant la supervivència 5 anys després de la implementació de 2011 composta per la sessió presencial de *feedback* s'observa un 78,4% de supervivència en els quals no han assistit a la sessió de *feedback* i un 78,3% de supervivència als que sí que van assistir, tot i que no s'observen diferències de supervivència en funció de l'assistència a la sessió mitjançant les corbes de Kaplan-Meier (taula 17).

Taula 17. Dades i corbes Kaplan-Meier 5 anys després de la implementació 2011.



6.5. INÈRCIA TERAPÈUTICA

Davant els resultats observats de poca millora en el control del cLDL en pacients amb CI després de les diferents fases d'implementació de la GPC, ens vam preguntar quin paper hi jugava la inèrcia terapèutica (IT) dels metges en aquests pacients.

Vam calcular la IT existent després de la implementació de 2010, ja que teníem un major nombre de pacients. En la nostra mostra hi havia un total de 462 pacients i hem observat un 65,2% d'IT (taula 18); és a dir, que del total de pacients que se'ls va realitzar una analítica el 2011 en la qual el cLDL estava >100mg/dl i no se'ls va canviar el tractament hipolipemiant (ni dosi ni tipus de fàrmac) per intentar millorar aquestes xifres de colesterol. En aquests pacients, hem observat que el 32,6% tenia un cLDL entre 100 i 110 mg/dl i un 30,9% tenia més de 80 anys. En els pacients majors de 80 anys la IT augmentava fins el 76%.

Taula 18. Freqüència d'IT en els pacients amb cLDL mal controlat.

	Freqüència (%)
No IT	161 (34,85)
IT	301 (65,15)
Total mal control	462

Per tal d'avaluar les variables del pacient i del metge a la IT vam realitzar una anàlisi multinivell (taula 19). En el nostre estudi tenim el pacient com a primer nivell (448 pacients amb mal control del cLDL el 2011 i amb totes les variables introduïdes al model), i en un segon nivell tenim el metge d'Atenció Primària al qual està assignat el pacient. Ser metge d'una ABS Unitat Docent de residents metges de família l'hem considerat una característica del metge i, per tant, queda representada dins del segon nivell.

A través del nostre model observem que els factors de risc de patir IT són l'edat del pacient (a més edat, més risc d'IT amb un 3% més de risc per any) i ser hipertens o tenir una fibril·lació auricular que multiplica el risc per dos. En canvi,

com a factors protectors observem tenir una major comorbiditat de malalties amb risc cardiovascular i el valors dels nivells de cLDL, com més apartats són els nivells de cLDL de 100 mg/dl (objectiu de control), menys risc de tenir IT. Cal destacar que no hem vist associació amb la IT amb cap variable del metge introduïda al model.

Taula 19. Anàlisi multinivell multivariant per avaluar variables associades a la IT.

		^a Odds ratio	^b IC 95%	p
VARIABLES PACIENT				
Sexe	Home	1		
	Dona	0,75	(0,48-1,18)	0,212
Edat		1,03	(1,00-1,05)	0,023
Comorbiditat		0,65	(0,45-0,92)	0,017
DM	No	1		
	Sí	1,05	(0,59-1,88)	0,875
HTA	No	1		
	Sí	2,01	(1,08-3,75)	0,028
AVC	No	1		
	Sí	0,37	(0,10-1,38)	0,140
Arteriopatia perifèrica	No	1		
	Sí	1,32	(0,32-5,53)	0,701
ACxFA	No	1		
	Sí	2,12	(1,01-4,42)	0,046
Fumador	No	1		
	Sí	1,05	(0,46-2,38)	0,916
Valor cLDL 2011		0,99	(0,98-0,99)	0,001
VARIABLES METGE				
Sexe	Home	1		
	Dona	1,19	(0,71-1,99)	0,510
Edat		1,02	(0,99-1,05)	0,235
Tipus de contracte	Plaça definitiva	1		
	Comissió de serveis	0,18	(0,59-2,38)	0,643
	Eventual	NP	NP	NP
	Interí	1,25	(0,85-1,83)	0,253

Metge Unitat Docent	No	1		
	Sí	0,93	(0,51-1,70)	0,814
Nivell participació implementació 2010	Cap activitat	1		
	Només presencial 10	1,30	(0,74-2,28)	0,369
	Només curs en línia	1,29	(0,63-2,65)	0,485
	Presencial 10+en línia	1,53	(0,85-2,75)	0,160

Part de la variància explicada (PVE)	16,92%
Coeficient de partició de la variància (CPV)	3,04
Mediana odds ratio (MOR)	1,36

NP = No procedeix, ja que en reduir el nombre de pacients a 448, el nombre de metges també s'ha reduït i no existeix cap metge amb aquestes característiques.

Amb aquestes dades podem dir que el 16,92% de la variabilitat de la IT està explicada per les variables del pacient i del metge introduïdes al model. Hi ha un 3% de variabilitat en la IT entre els pacients amb CI d'un mateix metge. I la MOR d'1,36 explica una diferència del 36% de la IT entre el metge amb menor risc d'IT i el metge amb major risc d'IT en el maneig del cLDL en pacients amb CI.

7. DISCUSSIÓ

7.1. CARACTERÍSTIQUES DE LA INTERVENCIÓ I DE LA METODOLOGIA

A la Regió Sanitària de les Terres de l'Ebre existeix des de fa anys especial interès i preocupació per millorar el control dels pacients amb MCV.

Del 2004 al 2006 es va participar en l'estudi Preseap (103,104), un assaig clínic aleatoritzat en el qual es realitzava una intervenció educativa sobre pacients de 42 centres de salut de 8 comunitats autònomes diagnosticats d'MCV (CI, AVC i/o malaltia arterial perifèrica). Aquest estudi tenia com a objectiu millorar la prevenció secundària en MCV mitjançant un programa intensiu de visites per part d'infermeria, sense que finalment es trobessin diferències amb el grup control.

De l'any 2011 al 2016 es va dur a terme l'estudi IR-DIABEV, un estudi transversal descriptiu multicèntric realitzat a l'Atenció Primària de les Terres de l'Ebre. L'objectiu d'aquest estudi era avaluar els beneficis de la dieta mediterrània en la insuficiència renal crònica en pacients diabètics tipus 2, sense que s'evidenciés relació entre la insuficiència renal crònica i el grau d'adherència a la dieta mediterrània en aquests pacients.

El 2008 es van promoure activitats de col·laboració entre metges d'Atenció Primària i hospitalària per coordinar, harmonitzar i millorar el maneig dels pacients amb MCV a la nostra àrea, entre les quals es va elaborar una GPC multidisciplinària i amb l'assessorament de la FICF per al tractament de la DLP en pacients amb MCV.

Amb aquesta metodologia es va aconseguir elaborar una GPC amb característiques descrites a la literatura com a factors facilitadors per a la implementació de GPC: es tractà d'una GPC adaptada a les necessitats locals, d'actualitat, avalada i promoguda per organismes oficials, amb una versió curta que facilités la seva utilització i amb coordinació entre l'atenció especialitzada hospitalària i l'Atenció Primària (el grup de treball estava format pel farmacèutic de

l'HTVC, el farmacèutic del CatSalut, metges de família, metge internista, cardiòleg i farmacòlegs clínics del FICF) (48,65–67,81,82).

Arran de l'elaboració de la GPC, neix la necessitat de difondre-la i implantar-la entre els professionals mèdics del territori i, posteriorment, realitzar-ne l'avaluació. En aquets sentit, s'inicià el projecte PRECARTE, en el qual s'elaborava una estratègia d'implementació composta per diverses activitats que trobem descrites com a facilitadores per a la implementació de GPC en diversos estudis. Aquesta estratègia estava formada per un equip implementador multidisciplinari i que representa la majoria de nivells assistencials que es veuen afectats per la GPC (metges de família, metges internistes, cardiòlegs i farmacòlegs clínics de la FICF); es realitzaren sessions formatives dintre de l'horari laboral establert per a formació, per tal de facilitar l'organització de l'agenda del centre per poder assistir a la sessió de presentació de la GPC i la sessió de *feedback*, on es proporcionà material educatiu; es van dur a terme activitats d'auditoria i *feedback*, ja sigui per escrit a través del curs en línia, com oral amb la sessió presencial; i per altra banda, es va realitzar el curs en línia per millorar l'accessibilitat i adaptabilitat, per treballar casos ficticis i analitzar casos clínics reals recolzats amb la GPC que feien de *feedback* individual i als quals se'ls havia d'elaborar una estratègia de millora (48,51,65–67,82,83,86–88,105).

Quant a limitacions d'aquest estudi, cal destacar el fet que no hi hagi grup control. El 2009, el percentatge de pacients amb CI o AVC amb bon control del cLDL a nivell de l'ICS era del 41,83% i a nivell del territori de les Terres de l'Ebre era del 42,8%. En el moment de plantejar l'estudi, davant de la importància demostrada d'una bona prevenció secundària en CI i aquestes xifres de mal control del cLDL en prevenció secundària ens va semblar imprescindible i ètic que la formació arribés al major nombre de professionals sanitaris i aconseguir així una milloria més significativa en el control del cLDL en CI. És per aquest motiu que es va prioritzar implementar la GPC al màxim de professionals possible i dissenyar un estudi quasiexperimental sense grup control, en lloc de privar a un grup d'aquesta informació i formació per tenir un grup control i realitzar un assaig clínic.

En el nostre estudi, la informació de les variables es va extreure majoritàriament del registre informàtic e-CAP (programa que s'utilitza en l'Atenció Primària de l'ICS). Aquest fet suposa una limitació per la pèrdua d'aquells pacients als quals no se'ls ha registrat al programa informàtic el diagnòstic de CI.

Per altra banda, per valorar el cLDL ens hem basat amb dades analítiques existents, és a dir, no hem demanat nosaltres l'analítica de seguiment sinó el mateix professional decideix si demana o no l'analítica, la qual cosa també contribueix a una pèrdua de pacients. En el nostre estudi hem exclòs un 52% dels pacients per no tenir una determinació del cLDL el 2009 i un 41,1% per no tenir una determinació del cLDL el 2011, valors una mica més elevats respecte als trobats a la literatura (25,4-42,1%) (106,107). De totes maneres, el nombre de la mostra obtingut ha estat suficient per poder avaluar els resultats.

Com a última limitació, comentar que la informació sobre l'assistència a les sessions presencials es va aconseguir mitjançant els fulls de signatura d'assistència per part dels mateixos professionals, per la qual cosa no es va poder controlar la certesa d'aquesta informació.

Per altra banda, aquest projecte té com a fortalesa important que es tracta d'un estudi sobre població real i reflecteix la pràctica habitual.

7.2. COMENTARI DELS RESULTATS

7.2.1. Canvis observats després de la implementació de la GPC

La participació per part dels metges d'Atenció Primària en les sessions presencials fou al voltant del 50% i en el curs en línia del 40%. Un 32,4% dels metges no van participar a cap activitat formativa, tot i que la formació presencial estava inclosa dins el calendari de formació del seu centre durant l'horari laboral. En l'estudi CLUES del País Basc s'observen xifres una mica superiors quant a l'assistència a les sessions de presentació de GPC (66,7% els metges del grup control i 69,6% els metges del grup intervenció) (98). En un assaig clínic americà, l'assistència a les reunions presencials també fou més elevat, tant en el grup

control (80%) com en el grup intervenció (86%) (97). Cal destacar que l'assistència a la sessió de formació del 2010 no estava influenciada pel possible efecte Hawthorne que provoca saber que formes part d'un estudi. Fou en aquesta sessió on se'ls va explicar que aquesta formació, la del 2011 i el curs en línia, formava part d'un estudi. Al nostre territori, segons dades de la unitat de formació, en general només una quarta part dels metges d'Atenció Primària assisteixen al 80% de les sessions de formació en servei que es realitzen (dintre de l'horari laboral i dintre l'ABS) i només un terç assisteix al 70% de les sessions de formació en servei.

Després de la implementació de 2010 de la GPC, a través de la sessió presencial formativa i del curs en línia, han millorat els nivells de cLDL dels pacients amb CI de manera global, però no hi ha diferències entre els diferents grups de nivell de participació en la implementació de 2010.

Pel que fa al percentatge de pacients amb cLDL controlat (<100mg/dl) l'any 2011 podem dir de forma global que tenim gairebé un 7% més de pacients amb bon control del cLDL respecte el 2009. Per tant, durant aquest 2 anys s'observen més pacients que milloren el seu control lipídic i menys pacients que l'empitjoren.

En avaluar l'evolució del control del cLDL del 2009 al 2011 dividit en funció del nivell de participació a la implementació de 2010, observem que els metges que van assistir a la sessió presencial del 2010 i van realitzar el curs en línia són els metges que partien el 2009 d'un percentatge més baix de pacients amb bon control del cLDL i que la millora del percentatge de control durant aquests 2 anys ha estat la més elevada en aquest grup. El test de McNemar només surt significatiu per al grup de pacients els metges dels quals han realitzat el curs en línia i el curs presencial; per tant, podem afirmar que les proporcions en el control del cLDL han variat a millor després de la intervenció de 2010 en el grup que ha realitzat ambdós activitats: el curs en línia i la sessió presencial. En la literatura ja trobem descrit que les tècniques d'implementació (sobretot l'auditoria i el *feedback* que en aquest cas es realitzen al curs en línia) podrien ser més eficaces quan els professionals no estan desenvolupant una bona pràctica des de l'inici (83).

Pel que fa a la implementació del 2011 amb la sessió presencial de *feedback*, observem, al cap d'un any, un descens significatiu en les medianes de cLDL, sense que aquest descens repercuteixi en un millor percentatge de control dels pacients entre 2011 i 2012. Haver assistit a la sessió presencial de *feedback* tampoc implica una major diferència en els nivells de cLDL entre 2011 i 2012. En canvi, no haver assistit a aquesta sessió comporta quasi un 10% més de pacients amb cLDL controlat el 2012 respecte el 2011. Amb les variables analitzades en el nostre estudi no podem explicar el perquè d'aquesta troballa. No obstant, trobem altres treballs com el d'Ivers et al. (108) que es tracta d'un assaig clínic sobre metges de família amb l'objectiu d'aprofundir en els coneixements existents sobre auditoria i retroalimentació per tal de ser més eficaços en la millora dels processos d'atenció relacionats amb pacients amb malaltia crònica, incloent-hi la DM i la CI. En aquets estudi no es van trobar diferències en els valors de pressió arterial ni en els nivells de colesterol i no hi va haver tampoc diferència entre rebre el *feedback* amb els resultats dels pacients respecte a un *feedback* que, a més a més, incloïa un pla d'acció amb objectius marcats.

En una revisió de la Cochrane del 2012 (83) sobre l'efecte de l'auditoria i el *feedback* sobre el comportament professional i sobre els resultats dels pacients, s'observa que aquest pot variar des de cap efecte fins a un efecte substancial i que el *feedback* resulta ser més eficaç quan es realitza de manera més intensa i s'acompanya d'un pla d'acció amb objectius definits. En el nostre cas, la sessió presencial del 2011 consistia en l'exposició oral d'una hora de durada de resultats generals de tot el territori, sense especificar cada metge en concret ni anava acompanyada d'un pla d'acció individualitzat. En la revisió de Cochrane (83,84) refereixen que és possible que els efectes de l'auditoria i el *feedback* siguin majors quan els professionals de la salut participen activament i tenen responsabilitats específiques i formals per a implementar el canvi. A diferència de la sessió presencial de *feedback* de 2011, en el curs en línia, en canvi, el metge tenia un paper més actiu en el *feedback*, sobretot perquè es tractava de pacients propis i perquè havia de dissenyar un pla d'acció. El curs en línia estava compost per una part més teòrica de lectura de la GPC, una segona part de resolució de casos clínics hipotètics i una última part d'anàlisi dels pacients adscrits al metge, amb CI i amb mal control del cLDL als quals el mateix metge havia de proposar

una estratègia de millora i d'obtenció d'objectius. Per tant, el tipus de *feedback* dut a terme a través del curs en línia del nostre estudi segurament ha influït més en un millor control del cLDL que no pas el *feedback* més passiu realitzat a través de la sessió presencial de *feedback* de 2011. I possiblement aquest efecte no es deu només al *feedback*, sinó a la intervenció en general que requereix de major implicació i participació per part del metge. Jeffery et al. (109), en una revisió sistemàtica sobre intervencions per millorar l'adherència a les GPC d'MCV, observaren que les intervencions educatives més actives poden produir millores estadísticament significatives en l'adherència a les GPC i, per tant, ser més efectives que les estratègies de difusió passiva.

Per tal d'avaluar les variables associades al control del cLDL vam utilitzar els models multinivell, els quals són una resposta a la necessitat d'analitzar la relació entre els individus i el medi en què es desenvolupen. Una gran part de les investigacions en salut proporcionen bases de dades que es poden agrupar en estructures jeràrquiques i desagregar per nivells. Els pacients poden pertànyer a grups o unitats majors com pot ser el metge que els atén, l'ABS de la qual formen part, la zona geogràfica o l'hospital de referència. Segons Murillo Torrecilla (110) aquests models constitueixen la metodologia d'anàlisi més detallada per al tractament de dades jerarquitzades, contribueixen a una millora de la qualitat dels resultats i ofereixen la possibilitat d'estimar l'aportació de cada nivell d'anàlisi, de les interaccions entre les variables individuals i de les variables del seu context. Utilitzar models multinivell ens ajuda a eliminar els biaixos que produeixen les estimacions dels models tradicionals.

Quan analitzem els factores associats al control del cLDL el 2011, tenim, per una banda, les variables del pacient en les quals observem que tenir una major edat i ser dona s'associa a un mal control del cLDL el 2011. Trobem descrit en diversos estudis que les dones amb CI en global reben menys fàrmacs que els homes i, en concret, també menys fàrmacs hipolipemians (111,112), fet que dificulta l'assoliment dels objectius de control del cLDL en aquestes pacients. En canvi, el fet de ser diabètic s'associa a una major probabilitat de tenir el cLDL ben controlat. Aquestes dades ens suggereixen que els pacients diabètics segueixen

controls més rigorosos per part dels seus metges, ja que les recomanacions de les GPC pel que fa al control del cLDL són més estrictes (11,19,34,35).

Per altra banda, tenim les variables del metge associades al control del cLDL el 2011 en les quals observem que els pacients amb CI dels metges d'una unitat docent de residents de medicina familiar i comunitària tenen més probabilitats de tenir un bon control del cLDL i aquesta probabilitat augmenta quan han realitzat, a més a més, el curs en línia. També podem afirmar que s'observa un efecte metge per al control del cLDL en els pacients amb CI, ja que depenent a quin metge pertany un determinat pacient tindrà diferent probabilitat de control del cLDL.

En estudis previs s'ha observat un major compliment de les recomanacions de les GPC en el maneig de la CI i l'IAM en hospitals docents respecte als hospitals no docents (113,114). Bhatt et al. (115) observaren que els hospitals docents eren més propensos a proporcionar atenció basada en l'evidència. A nivell d'Atenció Primària tenim un estudi fet a Nova York en el qual els pacients informaven a través d'enquestes de salut, una millor puntuació en la gestió de malalties cròniques en centres docents de residents respecte centres de salut no docents (116).

Pel que fa a la formació en línia, trobem l'assaig clínic de Fordis et al. (96) en el qual comparen la formació en línia amb la formació presencial en el maneig del colesterol i observaren que solament els participants a la formació en línia demostraren un canvi de comportament i aquesta formació s'associà amb un augment significatiu en el percentatge de pacients d'alt risc CV tractats amb els fàrmacs recomanats. Per tant, conclogueren que l'aprenentatge en línia pot produir canvis de conducta en els metges i millorar els coneixements de manera sostinguda en el temps, resultats comparables o superiors als aconseguits a través de la formació presencial. Resultats que podrien explicar els resultats observats en el nostre estudi pel que fa al curs en línia.

Per altra banda, Cook et al. van dur a terme una revisió per avaluar les activitats en línia que s'associaven a millors resultats en l'aprenentatge dels professionals de la salut (91). Aquestes activitats en línia associades a un millor aprenentatge

que s'observaren a l'estudi de Cook et al. estan incloses dintre del nostre curs en línia: la realització d'exercicis pràctics, la interactivitat a través de preguntes d'autoavaluació, el *feedback* i la repetició de les mateixes activitats instructives (primer amb casos ficticis i després amb casos reals del mateix metge). Per tant, el disseny del curs en línia també afavorí que els pacients de metges que realitzaren el curs en línia tinguin un millor control del cLDL.

Referent als factores associats al control del cLDL el 2012 observem que el fet de tenir diagnosticat un AVC augmenta la probabilitat de tenir controlat el cLDL. Dades semblants al que passava amb els factors associats al control del cLDL de 2011, on el fet de ser diabètic també afavoria el control del cLDL. Aquests resultats donen peu a pensar que probablement els metges, davant un pacient amb MCV o malalties que augmenten el risc CV, intensifiquen el control dels FRCV, en aquest cas el control del cLDL.

L'anàlisi multinivell, per tant, ens explica que hi ha variabilitat en el control del cLDL entre els diferents metges, sobretot en funció de si són metges d'una unitat docent i de la realització del curs en línia, i, en canvi, un mateix metge té controlats de forma similar el cLDL dels seus pacients amb CI.

7.2.2. Supervivència als 5 anys de la intervenció

La supervivència als 5 anys després de la implementació de la GPC no ha estat diferent entre els diversos nivells d'intensitat de la intervenció de 2010 ni tampoc en funció de l'assistència a la sessió presencial de *feedback*. El registre CICCOR (117) avalua la supervivència a llarg termini dels pacients amb CI a Espanya. Es tracta d'un estudi de cohorts prospectiu amb 17 anys de seguiment i una edat mitjana de 68 anys i observaren una supervivència del 50% dels pacients. Aquests valors són més elevats que els que observem al nostre estudi, en el qual la durada de seguiment dels pacients és molt menor.

En la majoria d'assajos clínics d'avaluació d'implementació de GPC realitzats, s'avaluen variables clíniques de seguiment de les patologies cròniques com pot ser el control dels nivells de cLDL, els valors de tensió arterial o de glicèmia, però

no tots avaluen la supervivència dels pacients associada a la implementació de la GPC i si ho fan sol ser la mortalitat a curt termini. Eagle et al. (92) realitzaren un assaig clínic que demostrà que l'aplicació de l'estratègia GAP per implementar GPC de MCV, es va associar amb una reducció de la mortalitat (21% als 30 dies i 26% al cap d'un any de l'IAM). Mukherjee et al. (64) realitzaren un estudi en pacients donats d'alta amb síndrome coronària aguda i es relacionà una reducció de la mortalitat als 6 mesos amb l'ús de la medicació recomanada per les GPC. Per altra banda, Fonarow et al. (118) observaren que el seguiment de les GPC en CI després d'un programa de millora produí una reducció del risc de mort o d'IAM a l'any d'un 8,4%. La manca de diferències en la supervivència en funció dels diferents tipus d'intervencions en el nostre estudi podria estar explicada per la mida reduïda de la mostra dins de cada grup de nivell de participació de la intervenció. També en aquests estudis avaluen la supervivència un any després de l'IAM, en els quals la mortalitat d'aquests pacients és més alta i en la majoria de pacients del nostre estudi la seva CI és de llarga evolució, amb una mediana d'11 anys i amplitud interquartil de 5.

7.2.3. Inèrcia terapèutica

En el nostre estudi s'observa IT en més de la meitat dels pacients (65,2%) amb mal control del cLDL, xifres que es troben entre mig dels valors observats en dos estudis espanyols que quantifiquen el percentatge d'IT en el maneig de la DLP en prevenció secundària, una IT del 42,8% en l'estudi INERCIA (75), sobre pacients amb CI i controlats per part de cardiologia i una IT del 81,1% en l'estudi FRENA (76), sobre pacients amb algun tipus de MCV i absència de control dels valors del cLDL tant en Atenció Primària com Hospitalària. Als Estats Units, Goldberg et al. observaren una IT del 84% a nivell de metges d'Atenció Primària en el maneig de la dislipèmia, tant en prevenció primària com secundària (77), i Rodondi et al. un 44% d'IT en pacients amb prevenció primària i secundària a nivell d'Atenció Primària i Hospitalària (119).

En el nostre estudi hem observat que la IT és major com més gran és el pacient, tal com es descriu també a l'estudi INERCIA i al de Golberg et al. (75,77). Segons l'estudi INERCIA, els majors de 75 anys tenen un 66% més de risc de patir IT.

Probablement a partir de certa edat el metge deixa d'intensificar el tractament de la dislipèmia i subestima el risc CV del pacient. Val a dir que en pacients molt grans, la inacció fins a cert punt és de vegades més apropiada que intensificar el tractament (120). També hem observat que quan el valor del cLDL es troba al voltant de 100 (que és l'objectiu de bon control) el risc d'IT augmenta. Els pacients amb nivells més alts respecte de l'objectiu de control tenen més probabilitats de rebre una atenció adequada, sense IT. Aquesta troballa també està descrita a la literatura, es coneix que el 30% dels factors que determinen la presència d'IT depenen del pacient, entre els quals es troben els paràmetres analítics en el moment de la visita com a factor influent (73,74,77).

A diferència del que es descriu a la literatura, nosaltres hem observat que a major comorbiditat, el risc de sofrir IT és menor. López Simarro (74) i Aujoat et al. (120) descriuen que davant la presència de malalties concomitants greus, patologia psiquiàtrica o neurològica, abús de substàncies o malalties terminals, els pacients són tractats amb menor agressivitat i el risc d'IT augmenta. Aquesta discrepància podria explicar-se perquè en la definició de comorbiditat del nostre estudi estan englobades majoritàriament malalties relacionades amb el risc CV com la DM, l'HTA, la IC, l'ACxFA a més de la CI que està diagnosticada en tota la nostra mostra, fet que duu a ser més estricte a l'hora de marcar objectius terapèutics. També recordar que les malalties terminals en el nostre estudi eren un criteri d'exclusió.

8. CONCLUSIONS

8.1. Objectiu 1: *Avaluar l'impacte de la implementació d'una GPC per al tractament de la DLP en prevenció secundària de la MCV sobre control del cLDL en pacients diagnosticats de CI, mitjançant sessions formatives presencials, un curs on-line i sessions de feedback en la Gerència Territorial de l'ICS Terres de l'Ebre.*

El percentatge de pacients diagnosticats de CI amb bon control del cLDL millora després de la implementació de la GPC per al tractament de la DLP en la prevenció secundària de l'MCV, mitjançant sessions formatives presencials, un curs en línia i sessions de *feedback*.

8.2. Objectiu 2: *Avaluar si el nivell d'intensitat de participació en la implementació de la GPC per part dels metges, les característiques del pacient i les del professional mèdic que atén el malalt estan associades al control del cLDL dels pacients amb CI.*

No s'observen diferències en el control del cLDL entre els nivells d'intensitat de participació en la implementació de la GPC.

El control del cLDL en pacients amb CI està influenciat per variables del pacient (l'edat, ser dona i la comorbiditat CV), però també per variables del metge. Ser metge d'una unitat docent de residents afavoreix el control del cLDL dels pacients amb CI i si, a més a més, en aquests metges realitza una activitat formativa en línia amb exercicis pràctics, interactivitat, *feedback* i planificació d'estratègies per millorar el cLDL, la probabilitat de millora del control del cLDL en aquests pacients augmenta.

8.3. Objectiu 3: *Avaluar si hi ha diferències en la supervivència dels pacients entres els diferents nivells d'intensitat de participació en la implementació de la GPC als 5 anys.*

No existeixen diferències en la supervivència en funció del nivell de participació en la implementació de la GPC 5 anys després.

8.4. Objectiu 4: *Avaluar si el nivell del cLDL en pacients amb CI pot estar associat a la IT present en el maneig del pacient per part dels metges.*

En el maneig del colesterol dels pacients amb CI s'observa IT en més de la meitat dels pacients, sobretot en pacients majors de 80 anys i amb valors de cLDL pròxims a l'objectiu terapèutic.

9. LÍNIES DE FUTUR

En aquest estudi hem pogut constatar que les intervencions sobre els metges que promouen el canvi i afavoreixen la implementació d'una GPC tenen efectes discrets en els resultats de salut dels seus pacients.

Arran dels nostres resultats, se'ns obren diverses línies d'investigació a explotar. Per una banda, queda palesa la importància del disseny de les intervencions per implementar les GPC, per la qual cosa considerem necessari seguir investigant sobre els dissenys d'intervencions més efectives i, en especial, el disseny de la formació en línia.

Per altra banda, l'auditoria i el *feedback* són eines molt utilitzades per millorar la implementació de GPC. En aquest sentit, hauríem de seguir treballant en la seva avaluació i en la fomentació d'estratègies de *feedback* més actives per part dels metges, ja que sembla que són més efectives.

Per acabar, s'ha de seguir aprofundint en l'avaluació de les característiques diferencials dels metges de les unitats docents de residents que influeixen en un millor compliment de les GPC.

Hem de continuar investigant sobre estratègies d'implementació de GPC encaminades a millorar la salut dels nostres pacients.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 01 2016;37(29):2315-81.
2. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. [Internet]. Geneva; 2018. Disponible a: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/
3. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. EurHeartJ. 7novembre 2014;35(42):2950-9.
4. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe-epidemiological update 2015. EurHeartJ. 21octubre2015;36(40):2696-705.
5. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2015. 25 febrer 2017; Disponible a: http://www.ine.es/prensa/edcm_2015.pdf
6. Instituto Nacional de Estadística. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Año 2017 [Internet]. 2018. Disponible a: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175
7. de Pablo-Zarzosa C, Maroto-Montero JM, Arribas JM. Prevención y rehabilitación de la enfermedad cardiovascular: papel de la asistencia primaria. Rev Esp Cardiol Supl. 2011;11:23–29.
8. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernández, R R, Leal J, Gray A, Scarborough P, et al. European cardiovascular disease statistics. 2012.
9. Organización Mundial de la Salud. Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020. [Internet]. 2013. Disponible a: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/15032013_updated_revised_draft_action_plan_spanish.pdf?ua=1
10. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. març 2013; Disponible a: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>

11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol*. 1 febrer 2017;70(2):115.e1-115.e64.
12. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The lancet*. 2004;364(9438):937–952.
13. Fox CS. Temporal Trends in Coronary Heart Disease Mortality and Sudden Cardiac Death From 1950 to 1999: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 3 agost 2004;110(5):522-7.
14. Law MR, Watt HC, Wald NJ. The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment. *Arch Intern Med*. 25 novembre 2002;162(21):2405-10.
15. Porta MS, Greenland S, Hernán M, Silva I dos S, Last JM, International Epidemiological Association, editors. *A dictionary of epidemiology*. Six edition. Oxford: Oxford University Press; 2014. 343 p.
16. Medrano MJ, Pastor-Barriuso R, Boix R, del Barrio JL, Damián J, Álvarez R, et al. Riesgo coronario atribuible a los factores de riesgo cardiovascular en población española. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(12):1250–1256.
17. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, Hubbard VS, Jesus JM de, Lee I-M, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. *Circulation*. 1 gener 2013;01.cir.0000437740.48606.d1.
18. Smith SC, Benjamin EJ, Bonow RO, Braun LT, Creager MA, Franklin BA, et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 29 novembre 2011;124(22):2458-73.
19. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. juliol 2014;63(25):2889-934.
20. PREMISE G de I del estudio, others. Secondary prevention of myocardial infarction and health-related quality of life. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(1):9.
21. Montero JMM, Ramírez RA, Durán MDM, de Pablo Zarzosa C, Abaira V.

Rehabilitación cardíaca en pacientes con infarto de miocardio. Resultados tras 10 años de seguimiento. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(10):1181–1187.

22. Clark AM, Hartling L, Vandermeer B, McAlister FA. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1 novembre 2005;143(9):659-72.

23. Cano de la Cuerda R, Alguacil Diego IM, Alonso Martín JJ, Molero Sánchez A, Miangolarra Page JC. Programas de rehabilitación cardíaca y calidad de vida relacionada con la salud. Situación actual. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(1):72-9.

24. WHO- Ellcome Trust Meeting of Experts. secondary prevention of noncommunicable disease in low- and middle- income countries through community-based and health service interventions. [Internet]. 2001. Disponible a: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42567/1/WHO_MPN_CVD_2002.01.pdf

25. Galve E, Cordero A, Bertomeu-Martínez V, Fácila L, Mazón P, Alegría E, et al. Novedades en cardiología: riesgo vascular y rehabilitación cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* febrer 2015;68(2):136-43.

26. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol.* març 1992;2(1-2):23-8.

27. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Frank JS, Demer LL, Edwards PA, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation.* 1 maig 1995;91(9):2488-96.

28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 11 agost 2012;380(9841):581-90.

29. Buchwald H, Varco RL, Boen JR, Williams SE, Hansen BJ, Campos CT, et al. Effective lipid modification by partial ileal bypass reduced long-term coronary heart disease mortality and morbidity: five-year posttrial follow-up report from the POSCH. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias. *Arch Intern Med.* 8 juny 1998;158(11):1253-61.

30. Grundy SM. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 13 juliol 2004;110(2):227-39.

31. Trialists CT, others. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:

prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet*. 2005;366(9493):1267–1278.

32. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet*. 13 novembre 2010;376(9753):1658-69.

33. Trialists CT, others. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *The Lancet*. 2010;376(9753):1670–1681.

34. José Miguel Baena Díez, Estrella Barceló Colomer, Ramon Ciurana Misol, Alícia Franzi Sisó, M. Rosa García Cerdán, M. Ángeles Ríos Rodríguez, et al. Guies de pràctica clínica. Colesterol i risc coronari. [Internet]. Institut Català de la Salut; 2009. Disponible a: <http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/colesterol/colesterol.htm>

35. J Carot, R Dalmau, M Fages, J Lucas, M Muñoz, JM Pepió, et al. Guia per al tractament de la dislipèmia en la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular. Institut Català de la Salut. Gerència Territorial Terres de l'Ebre; 2017.

36. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1001–1009.

37. Group SSSS. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet*. 19 novembre 1994;344(8934):1383-9.

38. Tonkin A, Alyward P, Colquhoun D, Glasziou P, Harris P, Hunt D, et al. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med*. 1998;339(19):1349–1357.

39. World Health Organization. Prevención de las enfermedades cardiovasculares Guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular. Berna (Suiza: OMS; 2008.

40. Brotons C. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en España. Una aproximación desde los estudios observacionales. Aten Primaria.

2006;38(5):250–257.

41. Kotseva K, Wood D, Backer GD, Bacquer DD, Pyörälä K, Keil U. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *The Lancet*. 14 març 2009;373(9667):929-40.

42. Gielen S, Landmesser U. The Year in Cardiology 2013: cardiovascular disease prevention. *Eur Heart J*. 1 febrer 2014;35(5):307-12.

43. Yusuf S, Islam S, Chow CK, Rangarajan S, Dagenais G, Diaz R, et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet Lond Engl*. 1 octubre 2011;378(9798):1231-43.

44. Teo K, Lear S, Islam S, Mony P, Dehghan M, Li W, et al. Prevalence of a Healthy Lifestyle Among Individuals With Cardiovascular Disease in High-, Middle- and Low-Income Countries: The Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *JAMA*. 17 abril 2013;309(15):1613-21.

45. Mazón-Ramos P. Riesgo cardiovascular en el siglo XXI. Cómo detectarlo en prevención primaria. Cómo controlarlo en prevención secundaria. *Rev Esp Cardiol*. juliol 2012;65:3-9.

46. González-Juanatey JR, Millán J, Alegría E, Guijarro C, Lozano JV, Vitale GC. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España. Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol*. 1 abril 2011;64(4):286-94.

47. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Degree of Lipid Control in Patients With Coronary Heart Disease and Measures Adopted by Physicians. REPAR Study. *Rev Esp Cardiol Engl Ed*. 1 octubre 2016;69(10):931-8.

48. País Basc, Departamento de Sanidad y Consumo, Espanya, Ministerio de Ciencia e Innovación, Espanya, Ministerio de Sanidad y Política Social, et al. Exploración de barreras y facilitadores para la implementación de guías de práctica clínica: un estudio Delphi. Vitoria-Gasteiz: Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia = Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2010.

49. Campbell MK, Mollison J, Grimshaw JM. Cluster trials in implementation research: estimation of intracluster correlation coefficients and sample size. *Stat Med*. 15 febrer 2001;20(3):391-9.

50. Institute of Medicine (US) Committee to Advise the Public Health Service on Clinical Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines: Directions for a New Program [Internet]. Field MJ, Lohr KN, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 1990 [citat 9 maig 2017]. Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK235751/>
51. Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess Winch Engl.* febrer 2004;8(6):iii-iv, 1-72.
52. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *Can Med Assoc J.* 1997;157(4):408–416.
53. Field MJ, Lohr KN. Read «Guidelines for Clinical Practice: From Development to Use» at NAP.edu [Internet]. [citat 16 maig 2017]. Disponible a: <https://www.nap.edu/read/1863/chapter/1>
54. Christl B, Lloyd J, Krastev Y, Litt J, Harris MF. Preventing vascular disease: Effective strategies for implementing guidelines in general practice. *Aust Fam Physician.* 2011;40(10):825.
55. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet Lond Engl.* 27 novembre 1993;342(8883):1317-22.
56. Fox K a. A, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* agost 2002;23(15):1177-89.
57. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J.* abril 2001;22(7):554-72.
58. de Velasco JA, Cosín J, Sendón JLL, de Teresa E, de Oya M, Carrasco JL, et al. La prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Estudio PREVESE. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50(6):406–415.
59. de Velasco JA, Cosín J, López-Sendón JL, de Teresa E, de Oya M, Sellers G, et al. Nuevos datos sobre la prevención secundaria del infarto de miocardio en España. Resultados del estudio PREVESE II. *RevEspCardiol.*2002;55(8):801-809.

60. Tranche IS, López RI, Mostaza PJ, Soler LB, Mantilla MM, Taboada TM, et al. Control of coronary risk factors in secondary prevention: PRESENAP study. *Med Clin (Barc)*. 2006;127(20):765–769.
61. Brotons C, Lobos JM, Royo-Bordonada MÁ, Maiques A, Santiago A de, Castellanos Á, et al. Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC Fam Pract*. 1 desembre 2013;14(1):36.
62. Gómez-Doblas JJ. Implementación de guías clínicas. *Rev Esp Cardiol*. 30 novembre 2006;59(Supl.3):29-35.
63. Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, Caulfield F, Fouche R, Lassabe G, et al. Compliance with guidelines and 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Eur Heart J*. maig 2005;26(9):873-80.
64. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 17 febrer 2004;109(6):745-9.
65. Grupo de trabajo sobre Implementación de GPC. Implementación de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud manual metodológico. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2010.
66. Grimshaw J, Eccles M, Thomas R, MacLennan G, Ramsay C, Fraser C, et al. Toward Evidence-Based Quality Improvement: Evidence (and its Limitations) of the Effectiveness of Guideline Dissemination and Implementation Strategies 1966–1998. *J Gen Intern Med*. febrer 2006;21(Suppl 2):S14-20.
67. Grol R, Wensing M. Improving Patient Care: The Implementation of Change in Clinical Practice. *Qual Saf Health Care*. desembre 2006;15(6):447.
68. Choudhry NK, Fletcher RH, Soumerai SB. Systematic review: the relationship between clinical experience and quality of health care. *Ann Intern Med*. 2005;142(4):260–273.
69. Carlsen B, Norheim OF. «What lies beneath it all?» – an interview study of GPs' attitudes to the use of guidelines. *BMC Health Serv Res [Internet]*. desembre 2008 [citad 6 abril 2017];8(1). Disponible a: <http://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6963-8-218>
70. Phillips LS, Branch WT, Cook CB, Doyle JP, El-Kebbi IM, Gallina DL, et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med*. 6 novembre 2001;135(9):825-34.
71. Byrnes PD. Why haven't I changed that? Therapeutic inertia in general

practice. Aust Fam Physician. 2011;40(1/2):24.

72. Blasco M, Pérez-Martínez P, Lahoz C. Decálogo de la Sociedad Española de Arteriosclerosis para disminuir la inercia terapéutica. Clínica E Investig En Arterioscler. :218-23.

73. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Johnson PE, Rush WA, Biltz G. Clinical Inertia and Outpatient Medical Errors. En: Henriksen K, Battles JB, Marks ES, Lewin DI, editors. Advances in Patient Safety: From Research to Implementation (Volume 2: Concepts and Methodology) [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2005. (Advances in Patient Safety). Disponible a: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20513/>

74. López-Simarro F. Inercia terapéutica. Causas y soluciones. Hipertens Riesgo Vasc. :28-33.

75. Lázaro P, Murga N, Aguilar D, Hernández-Presa MA. Inercia terapéutica en el manejo extrahospitalario de la dislipemia en pacientes con cardiopatía isquémica. Estudio Inercia. Rev Esp Cardiol. 1 desembre 2010;63(12):1428-37.

76. Roa L, Monreal M, Carmona JA, Aguilar E, Coll R, Suárez C, et al. [Treatment inertia in secondary prevention of cardiovascular disease. FRENA registry]. Med Clin (Barc). 30 gener 2010;134(2):57-63.

77. Goldberg KC, Melnyk SD, Simel DL. Overcoming inertia: improvement in achieving target low-density lipoprotein cholesterol. Am J Manag Care. setembre 2007;13(9):530-4.

78. Doroodchi H, Abdolrasulnia M, Foster JA, Foster E, Turakhia MP, Skelding KA, et al. Knowledge and attitudes of primary care physicians in the management of patients at risk for cardiovascular events. BMC Fam Pract. 8 juliol 2008;9:42.

79. Mosca L, Linfante AH, Benjamin EJ, Berra K, Hayes SN, Walsh BW, et al. National Study of Physician Awareness and Adherence to Cardiovascular Disease Prevention Guidelines. Circulation. 1 febrer 2005;111(4):499-510.

80. Hobbs FDR, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. Fam Pract. desembre 2002;19(6):596-604.

81. Wolff M, Bower DJ, Marbella AM, Casanova JE. US family physicians' experiences with practice guidelines. Fam Med. febrer 1998;30(2):117-21.

82. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developer's handbook [Internet]. Edinburgh; 2015. Disponible a: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/>
83. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, et al. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 juny 2012;(6):CD000259.
84. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Efectos de la auditoría y la retroalimentación (feedback) en la práctica profesional y las medidas de resultado de atención sanitaria. *Bibl Cochrane Plus* [Internet]. 2008 [citat 17 abril 2018];2. Disponible a: <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocumentForPrint.asp?DocumentID=CD000259>
85. Cosín-Sales J, Gisbert-Criado R, Maceira AM, Buendía F, Gómez Ribelles R, Ruvira J. Mejora del tratamiento de la dislipemia para pacientes con muy alto riesgo cardiovascular en la práctica clínica. Proyecto COLIPAR. *Rev Esp Cardiol*. 1 novembre 2018;71(11):979-80.
86. William Horton. *Designing Web-based Training: How to Teach Anyone Anything Anywhere Anytime*. New York: Wiley; 2000.
87. Casebeer LL, Strasser SM, Spettell CM, Wall TC, Weissman N, Ray MN, et al. Designing Tailored Web-Based Instruction to Improve Practicing Physicians' Preventive Practices. *J Med Internet Res* [Internet]. 24 setembre 2003 [citat 18 octubre 2017];5(3). Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1550567/>
88. Sargeant J, Curran V, Jarvis-Selinger S, Ferrier S, Allen M, Kirby F, et al. Interactive on-line continuing medical education: physicians' perceptions and experiences. *J Contin Educ Health Prof*. 2004;24(4):227-36.
89. Cook DA, Levinson AJ, Garside S, Dupras DM, Erwin PJ, Montori VM. Internet-based learning in the health professions: a meta-analysis. *JAMA*. 10 setembre 2008;300(10):1181-96.
90. Cook DA. ¿Debo utilizar el aprendizaje en línea? *Investig En Educ Médica*:3-6.
91. Cook DA, Levinson AJ, Garside S, Dupras DM, Erwin PJ, Montori VM. Instructional design variations in internet-based learning for health professions education: a systematic review and meta-analysis. *Acad Med J Assoc Am Med Coll*. maig 2010;85(5):909-22.
92. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, DeFranco AC, Parrish R, Skorc S, et al.

Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in medicare patients with acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) Projects in Michigan. *J Am Coll Cardiol*. 4 octubre 2005;46(7):1242-8.

93. LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, Liljestrand J, Peto R. Get With the Guidelines for Cardiovascular Secondary Prevention: Pilot Results. *Arch Intern Med*. 26 gener 2004;164(2):203-9.

94. Lewis WR, Peterson ED, Cannon CP, Super DM, LaBresh KA, Quealy K, et al. An Organized Approach to Improvement in Guideline Adherence for Acute Myocardial Infarction Results With the Get With The Guidelines Quality Improvement Program. *Arch Intern Med*. 8 setembre 2008;168(16):1813-9.

95. Fretheim A, Oxman AD, Håvelsrud K, Treweek S, Kristoffersen DT, Bjørndal A. Rational Prescribing in Primary Care (RaPP): A Cluster Randomized Trial of a Tailored Intervention. Jan S, editor. *PLoS Med*. 6 juny 2006;3(6):e134.

96. Fordis M, King JE, Ballantyne CM, Jones PH, Schneider KH, Spann SJ, et al. Comparison of the Instructional Efficacy of Internet-Based CME With Live Interactive CME Workshops: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 7 setembre 2005;294(9):1043-51.

97. Bertoni AG, Bonds DE, Chen H, Hogan P, Crago L, Rosenberger E, et al. Impact of a Multifaceted Intervention on Cholesterol Management in Primary Care Practices. *Arch Intern Med*. 13 abril 2009;169(7):678-86.

98. Etxeberria A, Alcorta I, Pérez I, Emparanza JI, Ruiz de Velasco E, Iglesias MT, et al. Results from the CLUES study: a cluster randomized trial for the evaluation of cardiovascular guideline implementation in primary care in Spain. *BMC Health Serv Res*. 08 2018;18(1):93.

99. Dalmau R, Boira M, Aguilar C, López C, Rodríguez D, Gentile D, et al. Lipid-lowering drugs in ischaemic heart disease: a quasi-experimental uncontrolled before-and-after study of the effectiveness of clinical practice guidelines. *BMC Cardiovasc Disord*. 4 agost 2011;11:47.

100. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 16 maig 2001;285(19):2486-97.

101. Snijders T, Bosker R. Multilevel analysis: An introduction to basic and advanced multilevel modeling. [Internet]. SAGE Publications; 1999 [citat 25 març 2019]. Disponible a: <https://research.utwente.nl/en/publications/multilevel-analysis-an-introduction-to-basic-and-advanced-multile>
102. Larsen K, Merlo J. Appropriate assessment of neighborhood effects on individual health: integrating random and fixed effects in multilevel logistic regression. *Am J Epidemiol*. 1 gener 2005;161(1):81-8.
103. Brotons C, Ariño D, Borrás I, Buitrago F, González ML, Kloppe P, et al. Evaluación de la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en atención primaria: estudio PREseAP. *Aten Primaria*. 2006;37(5):295–298.
104. Brotons C, Soriano N, ria, Moral I, Rodrigo M, P A, et al. Ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia de un programa integral de prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares en atención primaria: estudio PREseAP. *Rev Esp Cardiol*. 1 gener 2011;64(01):13-20.
105. Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, O'Brien MA, Oxman AD. Does telling people what they have been doing change what they do? A systematic review of the effects of audit and feedback. *Qual Saf Health Care*. 1 desembre 2006;15(6):433-6.
106. Avellana E, PRESENCIAP G. Estudio de prevención secundaria de la cardiopatía isquémica en la atención primaria (PRESENCIAP). *Aten Primaria*. 2001;27(1):29–32.
107. Simó Cruzet E, Garrido Pérez M, Ureña Tapia M, Martí Company F, Avilés Fernández FJ. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica: ¿lo hacemos correctamente? *Aten Primaria*. :51-2.
108. Ivers NM, Tu K, Young J, Francis JJ, Barnsley J, Shah BR, et al. Feedback GAP: pragmatic, cluster-randomized trial of goal setting and action plans to increase the effectiveness of audit and feedback interventions in primary care. *Implement Sci IS*. 17 desembre 2013;8:142.
109. Jeffery RA, To MJ, Hayduk-Costa G, Cameron A, Taylor C, Van Zoost C, et al. Interventions to improve adherence to cardiovascular disease guidelines: a systematic review. *BMC Fam Pract* [Internet]. 22 octubre 2015;16. Disponible a: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4619086/>
110. Torrecilla FJM. Los modelos multinivel como herramienta para la

investigación educativa. *Magis Rev Int Investig En Educ* [Internet]. 17 setembre 2012 [citad 19 juny 2018];1(1). Disponible a: <http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/MAGIS/article/view/3355>

111. Ribera i Osca JA, Peiró S. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica y perspectiva de género en dos centros de atención primaria. *Med Clínica*. 1 setembre 2006;127(8):286-8.

112. Hippisley-Cox J, Pringle M, Crown N, Meal A, Wynn A. Sex inequalities in ischaemic heart disease in general practice: cross sectional survey. *BMJ*. 7 abril 2001;322(7290):832.

113. Patel MR, Chen AY, Roe MT, Ohman EM, Newby LK, Harrington RA, et al. A Comparison of Acute Coronary Syndrome Care at Academic and Nonacademic Hospitals. *Am J Med*. 1 gener 2007;120(1):40-6.

114. Tam LM, Fonarow GC, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Hernandez AF, Peterson ED, et al. Achievement of Guideline-Concordant Care and In-Hospital Outcomes in Patients With Coronary Artery Disease in Teaching and Nonteaching Hospitals: Results From the Get With The Guidelines–Coronary Artery Disease Program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 1 gener 2013;6(1):58-65.

115. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA*. 3 novembre 2004;292(17):2096-104.

116. Carvajal DN, Blank AE, Lechuga C, Schechter C, McKee MD. Do Primary Care Patient Experiences Vary by Teaching versus Nonteaching Facility? *J Am Board Fam Med*. 3 gener 2014;27(2):239-48.

117. Sánchez Fernández JJ, Ruiz Ortiz M, Ogayar Luque C, Cantón Gálvez JM, Romo Peñas E, Mesa Rubio D, et al. Supervivencia a largo plazo de una población española con cardiopatía isquémica estable: el registro CICCOR. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 1 agost 2018 [citad 25 febrer 2019]; Disponible a: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300893218303567>

118. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol*. 1 abril 2001;87(7):819-22.

119. Rodondi N, Peng T, Karter AJ, Bauer DC, Vittinghoff E, Tang S, et al.

Therapy Modifications in Response to Poorly Controlled Hypertension, Dyslipidemia, and Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 4 abril 2006;144(7):475.

120. Aujoulat I, Jacquemin P, Rietzschel E, Scheen A, Tréfois P, Wens J, et al. Factors associated with clinical inertia: an integrative review. *Adv Med Educ Pract.* 2014;5:141.

11. ANNEXOS

ANNEX 1. FINANÇAMENT PER L'AGÈNCIA D'AVALUACIÓ DE TECNOLOGIA I RECERCA MÈDIQUES (AATRM).



Roc Boronat, 81-95, 2a planta
08005 Barcelona
Tel. 93 551 38 88
Fax 93 551 75 10
direccio@aatrm.catsalut.net
http://www.aatrm.net
CIF Q-5856360-B

Maria Rosa Dalmau Llorca
Medicina familiar i comunitària
EAP Tortosa Est
Institut Català de la Salut
c/Plaça del carrilet s/n
43500 Tortosa

Benvolguda,

En relació amb la Convocatòria pública per a la concessió d'ajuts a projectes de recerca clínica i en serveis sanitaris 2008, publicada pel Pla director de recerca en ciències de la salut, del Departament de Salut, i l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM) en el DOGC núm. 5464 de 15 de setembre de 2009, pàg. Pàg. 68100, us fem saber que:


Atesa la proposta de la Comissió de Selecció prevista en la convocatòria, segons el procés d'avaluació seguit i un cop vistes les sol·licituds presentades per al tema *Estratègies de millora en l'adequació de l'ús d'estatines i altres fàrmacs en la reducció del risc cardiovascular*, el president i el Consell d'Administració de l'AATRM han resolt atorgar l'ajut de 21.865,2 euros al vostre projecte **287: Efectivitat de l'implementació de una guia de prescripció d'hipolipemians consensuada entre atenció primària i hospital sobre el control del colesterol LDL en cardiopatia isquèmica**.

En aquesta convocatòria s'han presentat un total de 121 projectes per a 20 temes convocats, dels quals 105 es van considerar vàlids. El procés d'avaluació de les sol·licituds ha seguit un mètode de revisió d'experts (*peer-review*) per part de dos revisors i en dues fases: la primera, anonimitzada, en què s'avaluava la qualitat del projecte estrictament i la segona, en què s'avaluava la part curricular de l'equip investigador. Tots els projectes han estat classificats segons aquesta avaluació i, dins de cada tema, s'ha assignat la subvenció als projectes valorats qualitativament com a "Finançable", en una primera ronda dels temes prioritzats, i "Finançable amb reserves", en una segona, que tinguessin la puntuació quantitativa més alta, fins a esgotar el pressupost de la convocatòria. Properament podreu consultar aquesta sistemàtica amb més detall en el l'Informe de la Convocatòria en el web de l'AATRM (www.aatrm.net).

Cal que en cas d'acceptació (o de no acceptació) de la subvenció ens ho comuniqueu per carta i immediatament ens hi posarem en contacte per tal de formalitzar la subvenció.

Us adjuntem els comentaris dels revisors perquè els considereu a l'hora d'iniciar el projecte.

Atentament,



Oriol Solà-Morales
Director e.f.

Barcelona, 16 de setembre de 2009



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



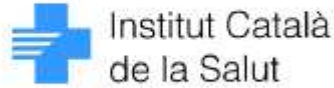
World Health Organization
Collaborating Centre for
Health Technology Assessment

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut - ACSA - AATH
- APS

Número: 0599S/14644/2009
Data: 17/09/2009 12:08:41

Registre de sortida

ANNEX 2. BECA PER A LA CAPACITACIÓ EN INVESTIGACIÓ I REALITZACIÓ DEL DOCTORAT EN L'ATENCIÓ PRIMÀRIA 2015



Emma Forcadell Drago

C
E
R
T
I
F
I
C
A
T

Ha estat guanyador/a d'una beca de 2 anys de durada i 9.015€ de dotació econòmica de la convocatòria **16a Beca ICS per a la capacitació en investigació i realització del doctorat a l'Atenció Primària** de l'IDIAP Jordi Gol i l'Institut Català de la Salut resolta el **22/04/2016**.

Concepció Violán Fors
Gerent

Barcelona, a 08/06/2016

Registre Nº: 7186

IMP-040-CT V01

ANNEX 3. VERSIÓ LLARGA DE LA GPC



Guia per al tractament de la dislipèmia en la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular

Participants

M. Canela (Servei de Farmàcia HVCT),
D. Gentile (Servei de Cardiologia HVCT),
J. M. Pepió (CAP Baix Ebre),
M. F. Ortín (Catsalut),
D. Bofill (Servei de Medicina Interna HVCT),
D. Diaz (Catsalut),
J. Masqué (SAP Terres de l'Ebre),
E. Diogène (FICF),
D. Rodríguez (FICF),
P. Solari (FICF).

V01

Document vigent des de febrer de 2010



Índex

1. Introducció

- 1.1 Objectius de la guia
- 1.2 Participants
- 1.3 Mètode per a seleccionar la informació
- 1.4 Consideracions addicionals

2. Prevenció secundària de la malaltia cardiovascular: definició, abordatge de la dislipèmia i objectiu terapèutic

- 2.1 Definició i població diana
- 2.3 Objectiu terapèutic

3. Tractament de la dislipèmia

- 3.1 Mesures no farmacològiques: canvis d'estil de vida
- 3.2 Mesures farmacològiques
 - 3.2.1 Estatines
 - 3.2.1.1 Descensos previsibles del cLDL amb estatines
 - 3.2.1.2 Característiques farmacocinètiques de les estatines
 - 3.2.1.3 Potencials interaccions amb estatines
 - 3.2.1.4 Taula comparativa de preus
 - 3.2.2 Fibrats
 - 3.2.3 Resines
 - 3.2.4 Ezetimiba
 - 3.2.5 Àcids omega 3
 - 3.2.6 Combinacions de fàrmacs hipolipemians
 - 3.2.6.1 Estatina + fibrat
 - 3.2.6.2 Estatina + ezetimiba
 - 3.2.6.3 Fibrat + ezetimiba
 - 3.2.6.4 Estatina + fibrat + ezetimiba

4. Recomanacions de tractament

5. Poblacions especials

- 5.1 Grups especials de pacients
- 5.2 Diabetis i dislipèmia

6. Seguiment de les dislipèmies

- 6.1 Algorisme de tractament i seguiment
- 6.2 Seguiment dels pacients
 - 6.2.1 Perfil lipídic inicial
 - 6.2.2 Controls posteriors
 - 6.2.3 Criteris de derivació a la Unitat de Lipids de l'Hospital Sant Joan de Reus.

7. Bibliografia

8. Annex

- 8.1 Dades d'eficàcia de la rosuvastatina
- 8.2 Guia dislipèmia ICS 2009

Abreviatures utilitzades en el text

CV cardiovascular; AVC accident vascular cerebral; c-LDL colesterol Low Density Lypoprotein; DM diabetis mellitus; TG triglicèrids; IR insuficiència renal; CK creatin kinasa; c-HDL colesterol High Density Lypoprotein; AIT accident isquèmic transitori; IAM infart agut de miocardi; ACO anticoagulants orals; NNT nombre necessari que cal tractar; AP atenció primària





1. Introducció

Objectius de la guia

Donar suport als clínics a través d'una estratègia d'intervenció basada en la col·laboració dels professionals d'atenció primària i l'hospital, per a optimitzar el tractament de la dislipèmia en la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular, a fi d'aconseguir les concentracions de c-LDL recomanades i disminuir la morbiditat i la mortalitat cardiovasculars.

Mètode per a seleccionar la informació

Per a formular les recomanacions s'han revisat diverses guies de pràctica clínica publicades per institucions de prestigi (ICS, SIGN, NECP, SEC/ESC, semFYC), seleccionades per consens entre els participants en l'elaboració d'aquesta guia. En la discussió dels punts controvertits s'han analitzat els assajos clínics controlats publicats en els últims 10 anys identificats en el PubMed amb les paraules clau "dyslipemia, hyperlipidemia, secondary prevention". També s'han consultat les revisions publicades per la col·laboració Cochrane.

Per a la selecció de les recomanacions s'ha tingut en compte el perfil d'eficàcia, toxicitat, conveniència i cost de cada intervenció, valorant la relació risc-benefici de cadascuna d'elles. Les recomanacions han estat avaluades i formulades de manera independent i sense conflictes d'interessos.

La relació entre graus de recomanació i proves científiques es defineix d'acord amb l'escala proposada per les guies SIGN.

Consideracions addicionals

S'ha tingut en compte la informació publicada sobre prevenció secundària en grups que habitualment estan poc representats en els assajos clínics (com dones, persones d'edat avançada i altres tipus de pacients per als quals existeix controvèrsia sobre el benefici que aporta el tractament hipolipèmiant com els pacients amb antecedents d'AVC). Es fa especial menció als pacients diabètics ja que moltes guies els consideren dintre del grup de pacients als quals cal fer prevenció secundària encara que no presentin una malaltia cardiovascular establerta.



2. Prevenció secundària de la malaltia cardiovascular: definició, abordatge de la dislipèmia i objectiu terapèutic

Definició i població diana

Es denomina prevenció secundària de la malaltia cardiovascular a l'aplicació d'estils de vida i mesures farmacològiques en els pacients amb antecedents de malaltia vascular arterioescleròtica establerta (especialment cardiopatia isquèmica, així com vasculopatia perifèrica, aneurisma d'aorta abdominal, i malaltia aterotrombòtica cerebrovascular). En aquests pacients cal fer tractament de la dislipèmia, especialment en els pacients amb cardiopatia isquèmica i c-LDL ≥ 100 mg/dl.

Objectiu terapèutic

L'objectiu terapèutic és aconseguir concentracions de c-LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/L) per a disminuir la morbiditat i mortalitat cardiovascular, i la mortalitat total i, paral·lelament, controlar altres factors de risc cardiovascular.

Alguns estudis han plantejat la possibilitat de reducció de la colesterolemia fins a un nivell de c-LDL $< 70-80$ mg/dl. Tot i que hi ha controvèrsia en el fet que arribar a aquest objectiu aportí beneficis addicionals, s'ha proposat un objectiu opcional en certs grups de pacients de molt alt risc, com ara aquells amb múltiples factors de risc cardiovascular, especialment DM, tabaquisme actiu, síndrome metabòlica o síndrome coronària aguda.

A la taula següent s'especifiquen, per a diferents concentracions de c-LDL de partida, els percentatges de reducció necessaris per a aconseguir l'objectiu c-LDL = 100 mg/dl. En negreta apareixen els objectius presumiblement assolibles amb monoteràpia.

c-LDL	Objectiu
300 mg/dl	↓ 66%
290 mg/dl	↓ 65%
280 mg/dl	↓ 64%
270 mg/dl	↓ 62%
260 mg/dl	↓ 61%
250 mg/dl	↓ 60%
240 mg/dl	↓ 58%
230 mg/dl	↓ 56%
220 mg/dl	↓ 54%
210 mg/dl	↓ 52%
200 mg/dl	↓ 50%
190 mg/dl	↓ 47%
180 mg/dl	↓ 44%
170 mg/dl	↓ 41%
160 mg/dl	↓ 37%
150 mg/dl	↓ 33%
140 mg/dl	↓ 28%
130 mg/dl	↓ 23%
120 mg/dl	↓ 16%

Taula 1: Reducció c-LDL necessària per a aconseguir l'objectiu terapèutic





3. Tractament

3.1 Mesures no farmacològiques: canvis d'estil de vida

L'abordatge de la dislipèmia, tant en la prevenció primària com en la secundària, comença amb canvis d'estil de vida: comprenen recomanacions pel que fa als hàbits tòxics, la dieta i l'exercici. S'estima que amb aquestes mesures la c-LDL pot descendir fins un 15% i els TG fins un 50%.

Aquestes mesures han de mantenir-se indefinidament

Taula 2: Canvis d'estil de vida

Tabac	No fumar
Dieta	<p>Reduir el consum de greixos saturats i colesterol i incrementar el de greixos monoinsaturats</p> <p>Consumir peix almenys 3 dies per setmana, especialment peix blau pel seu alt contingut en àcids grassos polinsaturats omega-3</p> <p>Consumir diàriament aliments amb alt contingut en fibra (25-30 g/dia)</p> <p>Consumir entre una i cinc racions de fruits secs per setmana (ració 25 g sense closca) en substitució de greixos saturats</p> <p>Seguir una dieta de tipus mediterrani.</p> <p>Controlar la sobrecàrrega i l'obesitat</p> <p>Menjar un màxim de 3 ous per setmana .</p> <p>Reduir el consum d'alcohol a menys de 30 g/dia en homes i menys de 20 g/dia en dones</p>
Exercici	Fer exercici físic aeròbic d'intensitat moderada, de forma regular,





3.2 Mesures farmacològiques

Es disposa de diversos grups farmacològics per al tractament de les dislipèmies.

- Inhibidors de la HMG CoA reductasa: **estàtines**
- Activadors del receptor de l'activitat dels peroxisomes: **fibrats**
- Quelants dels àcids biliars: **resines**
- Inhibidor de l'absorció del colesterol: **ezetimiba**

Cadascun d'aquests grups presenta un efecte variable per a reduir les concentracions de lipids plasmàtics i un perfil diferent de reaccions adverses, contraindicacions i resultats clínics.

La taula següent conté informació sobre cadascun dels grups d'hipolipemians i una breu descripció de les dades d'eficàcia disponibles d'assaigs clínics aleatoritzats en prevenció secundària de la malaltia CV.

Taula 3: Opcions de tractament hipolipemiant i dades en prevenció secundària

	Efectes lípids	Efectes indesitjats	Contraindicacions	Resultats AC
Estàtines	LDL ↓ 18-55% HDL ↑ 5-15% TG ↓ 7-30%	Miopàtia ↑ Transaminases	Hepatopatia Altres tractaments (vegeu taula d'interaccions)	↓ Esdeveniments CV, infart, mort per causa CV i mort per qualsevol causa
Fibrats	LDL ↓ 5-20% HDL ↑ 10-20 TG ↓ 20-50	Dispèpsia Càlculs biliars Miopàtia	Insuficiència renal Insuficiència hepàtica	↓ Esdeveniments CV
Resines	LDL ↓ 15-30% HDL ↑ 3-5 TG -	Gastrointestinals Estrenyiment ↓ Absorció d'altres fàrmacs	Disbetalipoproteinèmia TG ↑ 400 TG ↑ 200	Només dades en prevenció primària
Ezetimiba	LDL ↓ 12-17% HDL ↑ TG ↓	Digestius ↑ Transaminases Mialgies	Combinació amb estàtines si hi ha hepatopatia	No hi ha dades en prevenció CV
Dieta	LDL ↓ 10-15% HDL ↑ TG ↓	-	-	↓ mortalitat CV amb dieta mediterrània o rica en omega 3

3.2.1 Estàtines

Han demostrat que, a més de reduir la hiperlipèmia, també redueixen la morbiditat i la mortalitat cardiovascular, i també la necessitat de revascularització miocàrdica (quirúrgica i percutània). Alguns estudis mostren inclús que amb les dosis més altes són capaces d'aturar la progressió i fins i tot induir la regressió de la placa aterosclerosa.

Són fàrmacs segurs fins i tot a dosis altes, els principals efectes secundaris dels quals són els trastorns digestius, la disfunció hepàtica transitòria (que depèn de la dosi) i les alteracions musculars com mialgies i rabdomiòlisi.

Per la relació favorable risc-benefici, les estàtines es consideren el tractament de primera elecció en les hipercolesterolemies pures i també en les mixtes amb TG <300 mg/dl.

A la taula següent es mostra un resum de les dades de les diferents estatines: la variació que produeix sobre els lipids plasmàtics, les reaccions adverses, contraindicacions i resultats clínics en prevenció secundària de malaltia cardiovascular.

Taula 4: Estatines, característiques generals i dades en la prevenció secundària

	Simvastatina	Pravastatina	Atorvastatina	Lovastatina	Fluvastatina
Dosi diària	20-40 mg	20-40 mg	10-80 mg	20-80 mg	20-80 mg
Efecte lipids	↓ LDL 32- 42% ↓ TG 18% ↑ HDL 12%	↓ LDL 24-33% ↓ TG 11-14% ↑ HDL 5-12%	↓ LDL 37-55% ↓ TG 14-45% ↑ HDL 2-12%	↓ LDL 29-45% ↓ TG 10-20% ↑ HDL 8.8%	↓ LDL 21-33% ↓ TG 7.3% ↑ HDL 0-8%
Eficàcia CV	redueix IAM, mortalitat CV i total	redueix IAM, mortalitat CV i total	redueix IAM i mortalitat CV, no total	-	-
Efectes indesitjats	Digestius, cefalea, hepatotoxicitat ¹ , miopatia ²				
Contraindicacions	Emberàs, lactància, hepatopatia activa, colèstasi; precaució si hi ha història d'hepatopatia Insuficiència renal greu (precaució si hi ha depuració de creatinina < 30 ml/min) Factors de risc miopatia (ancians, IR, enolisme; iniciar dosis baixes, control CK)				
Interaccions	gemfibrozil, ciclosporina, amiodarona, ACO, digoxina (veure taula ³)				
Cost ³	0.23 €/dia (20 mg)	1.29 €/dia (40 mg)	0.9 €/dia (10 mg)	0.52 €/dia (40 mg)	1.24 €/dia (40 mg)

Comentaris sobre la taula 4

¹Hepatotoxicitat: incidència 0.5-2% (1-2% elevació asimptomàtica GTP i GOT), depèn de la dosi.

Cal instar els pacients a consultar en cas de símptomes després d'iniciar estatines; sospitar hepatotoxicitat si hi ha icterícia, hepatomegàlia, elevació de bilirubina i del TP (més que per la simple elevació de les transaminases).

- Cal monitorar les transaminases abans del tractament i després als 3 mesos, quan s'incrementi la dosi i posteriorment cada 6 mesos o quan existeixi sospita clínica d'hepatotoxicitat.
- Si s'objectiva elevació de GPT i GOT 3 vegades el seu valor normal, cal repetir el test i si persisteix elevada i s'exclouen altres etiologies, cal individualitzar en cada cas, especialment basant-se en el risc/benefici de la mesura: suspendre el tractament o reduir la dosi i repetir test .

²Miotoxicitat: és poc freqüent i depèn de la dosi (miopatia 0.1-0.5%, rabdomiòlisi 0.04-0.2%).

- S'ha d'instar els pacients a consultar en cas de dolor muscular inexplicable.
- Cal realitzar controls clínics, necessàriament cal fer control analític i determinar els nivells de CK si apareixen símptomes de miàlgia i debilitat; en pacients simptomàtics o asimptomàtics, s'ha de suspendre si el CK és 10 vegades el valor normal (rabdomiòlisi). Es recomana hidratació i vigilància clínicoanalítica; una vegada passat l'episodi, valorar el risc-benefici del tractament amb estatines.
- En pacients que desenvolupen símptomes musculars amb elevació de CK o sense i una vegada excloses altres etiologies, s'ha de suspendre l'estatina; una vegada asimptomàtic, provar reintroduir la mateixa estatina o una altra a la mateixa o a menys dosi, i comprovar la reproductibilitat dels símptomes.

³El cost diari s'ha calculat per a dosis equipotencials segons la taula de descensos previsibles

3.2.1.1 Descens c-LDL amb diferents estatines

A la següent taula apareixen els percentatges de reducció de c-LDL que es poden assolir amb les diverses dosis d'estatines. Només hi apareix la informació de les que es disposa de dades en prevenció 2^a de malaltia CV.

Taula 5: Descens c-ldl amb diferents estatines

	27%	34%	41%	48%	55%
Pravastatina	20 mg	40 mg			
Simvastatina	10 mg	20 mg	40 mg		
Atorvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg

3.2.1.2 Característiques farmacocinètiques de les diverses estatines

Preferiblement s'han d'administrar en el sopar o a l'hora d'enlitar-se ja que aleshores produeixen majors efectes farmacològics; l'atorvastatina, atesa la seva llarga vida mitjana, pot també administrar-se al matí. La pravastatina, pel seu mecanisme de metabolització diferent, posseeix menys interaccions farmacològiques potencials.

Taula 6: Característiques farmacocinètiques de les estatines

	Simvastatina	Atorvastatina	Pravastatina
Vida mitjana (h)	1-2	20-30	1-2
Interacció amb aliments	NO	NO	SI*
Metabolisme	CYP450	CYP450	Hidroxilació
Unió a proteïnes (%)	90	98	50
Depuració renal (%)	13	2	20

* disminució de l'estatina a l'administrar-la junt amb el menjar

* augment de l'absorció de l'estatina a l'administrar-la junt amb el menjar

3.2.1.3 Potencials interaccions amb estatines

Taula 7: Interaccions rellevants entre estatines i altres fàrmacs

	LOV	SIMV	PRA	FLIV	ATOR	Conseqüència
Fibrats	X	X	X	X	X	Augmenta el risc de miopàtia o rhabdòlisis; monitoritzar nivells de CK si existeixen símptomes de miopàtia: mialgia, debilitat muscular
Macròlids (eritromicina, claritromicina)	X	X	I	X	X	
Ciclosporina	X	X	X	X	X	
Antifúngics (ketoconazol, itraconazol)	X	X	-	-	X	
Inhibidors de proteasa (aprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)	X	X	-	-	X	
Difosens	X	X	-	-	X	
Verapamil	X	X	-	-	X	
Amiodarona	X	X	-	-	X	Pot augmentar els nivells de digoxina (monitoritzar nivells de digoxina)
Digoxina	I	X	-	X	X	
Anticoagulants orals	X	X	-	X	X	Augmenta el risc de sangrar (cal avançar el control de coagulació)
Tiroxina	X	-	-	-	-	Diminució efecte de la tiroxina
Resines	X	X	X	X	X	Reducció de l'efectivitat de l'estatina (administrar la 1h abans o 4h després)

X: interacció; I: precaució; -: no interacció

3.2.1.4 Taula comparativa de preus d'estatines

La taula següent mostra dades de preus amb dosis equipotencials de les diverses estatines que han demostrat eficàcia en la prevenció secundària de la malaltia CV.

Taula 8: preus de les estatines per a dosis equipotencials

Simvastatina	Pravastatina	Atorvastatina
20mg 0.23 €/dia	40mg 1.29 €/dia	10mg 0.9 €/dia
40mg 0.45 €/dia	-	20mg 1.8 €/dia
-	-	40mg 1.9 €/dia
-	-	80mg 1.9 €/dia

3.2.2 Fibrats

En general són segurs i ben tolerats. Es metabolitzen pel CYP 450 i la seva eliminació és principalment renal. Estan contraindicats en pacients amb insuficiència hepàtica greu, litiasi biliar o insuficiència renal greu*.

*Alguns fabricants proposen donar dosis reduïdes (fenofibrat 124 mg/dia si la depuració de creatinina és 20-60 mg/min; 67mg/dia si depuració de creatinina >20 mg/min; gemfibrozil, iniciar amb 900 mg/dia i ajustar segons la resposta).

Taula 9: Fibrats, característiques generals i dades en la prevenció secundària

	Gemfibrozil	Bezafibrat	Fenofibrat
Dosi	900 mg/dia 1200 mg/dia	200 mg/8 h 400 mg/24 h	250 mg/24 h (forma retard) 160 mg/24 h 100 mg/8 h
Efecte lípids	↓ LDL <10% ↓ TG 30.7% ↑ HDL 5.9%	↓ LDL 6.5% ↓ TG 20.7% ↑ HDL 17.9%	↓ LDL 20% ↓ TG ↑ HDL 1.2%
Eficàcia CV	redueix IAM i mortalitat CV no redueix la mortalitat total	-	redueix IAM no mortals, no redueix la mortalitat ni episodis CV
Efectes indesitjats	Digestius, hepatopatia (elevació transaminases, colelitiasi), miopatia		
Contraindicacions	Embaràs, lactància, Litiasi biliar Malaltia hepàtica activa (precaució si hi ha història d'hepatopatia). Insuficiència renal greu Contraindicada l'associació amb el hipoglucemiant oral repaglinida		
Interaccions	ACO: augment de risc de sagnat Estatines, repaglinida i gemfibrozil: augment de risc de miopatia Sulfonilurees (glibenclàmida): hipoglucèmia		
Cost	0.35€/dia (900mg)		0.18€/dia (250mg)

3.2.3 Resines

La colestiramina redueix l'absorció oral de lípids. Disminueix les concentracions de colesterol total (15-30%) i les de LDL, però no afecta, o fins i tot pot incrementar, les concentracions de triglicèrids, motiu pel qual està contraindicada en casos d'hipertriglicèrdèmia (concentració triglicèrids >500 mg/dl.). Els efectes sobre HDL són mínims. Els efectes indesitjats més freqüents són digestius. Es poden administrar en l'embaràs. Poden interaccionar amb digoxina, tiroxina, tiazides, betablocadors, fenobarbital, anticoagulants orals, tetraciclins, AINEs, ferro, àcid fòlic. Interfereixen en l'absorció de vitamina A, D, E i K. Amb la colestiramina únicament hi ha dades en la prevenció primària de la malaltia cardiovascular.

3.2.4. Ezetimiba

Fins al moment ha demostrat la seva capacitat de reduir els nivells de colesterol però no ha demostrat que millori la morbiditat i la mortalitat CV.

Es pot considerar la prescripció de l'ezetimiba en les situacions següents:



- En casos de contraindicació d'estatines i/o fibrats: ezetimiba en monoteràpia
- En combinació amb una estatina a dosis baixes per intolerància a les dosis altes (per elevació de les transaminases o CK, quan es normalitzen al baixar la dosi)
- Associat a la dosi màxima d'atorvastatina quan no s'assoleixi l'objectiu de c-LDL

Taula 10: Ezetimiba, característiques generals i dades en la prevenció secundària

	Ezetimiba
Dosi	10 mg/dia
Efecte lípids	LDL ↓12-17%
Eficàcia CV	no hi ha dades plaques d'ateroma pitjor que amb simvastatina sola
Efectes indesitjats	cefalea dolor abdominal, diarrea elevació de transaminases miopatia
Interaccions	colestiramina ciclosporina
Cost	1,83 €/dia

3.2.5. Àcids omega 3

Els resultats d'alguns assaigs clínics en pacients amb antecedent d'infart de miocardi han mostrat que els suplementes d'1 g/dia d'àcids omega 3 redueixen la mortalitat cardiovascular i la mort sobtada. Amb les dades disponibles, en els pacients que han patit un infart de miocardi s'aconsella augmentar la ingesta d'àcids omega 3 a 1 g/dia. Es recomana que en general l'aportació provingui d'una dieta rica en peix, i que es reservi l'ús de les càpsules per als pacients que no consumeixen peix. (0,88€/dia).

3.2.6. Combinacions de fàrmacs hipolipemiants

3.2.6.1 Estatines + fibrats

L'associació d'estatines amb fenofibrat és útil en la hiperlipèmia mixta; s'aconsegueixen descensos del cLDL fins al 46% i dels TG del 35-57% i un augment del cHDL del 22%.

L'ús de fibrats, tant en monoteràpia com combinats amb estatines, s'ha associat a un major risc de toxicitat muscular. El gemfibrozil presenta un major risc de miopatia que el fenofibrat, possiblement per les diferències en la seva farmacocinètica: inhibeix en major grau l'eliminació de les estatines (amb un efecte menys marcat per a la fluvastatina). Atès que la miotoxicitat secundària a les estatines s'ha demostrat que depèn de la dosi, la inhibició de la seva eliminació repercutirà en un augment de la seva toxicitat. Ocasionalment, amb precaució, es podria prescriure. És convenient fer una consulta terapèutica abans de prescriure l'associació.

Atès que tots dos fàrmacs poden ocasionar toxicitat muscular, la combinació d'ambdós s'associa a un major risc. Aquest risc es dona especialment amb el gemfibrozil, motiu pel





qual actualment l'associació amb estatines està contraindicada, no així el fenofibrat, que s'haurà d'administrar separat de l'estatina (almenys 12 h).

3.2.6.2 Estatines + ezetimiba

Amb aquesta combinació s'obté una major disminució (significativa) de la colesterolemia que amb l'estatina sola, amb un perfil de reaccions adverses similar al de la monoteràpia (encara que en algun estudi s'ha detectat major risc de miopatia que amb l'estatina sola). No obstant això, cal tenir en compte que el seu efecte sobre la morbimortalitat cardiovascular no s'ha investigat. En espera de la consolidació de la informació anterior, es recomana reservar l'associació a casos molt seleccionats en què no s'arribi a les concentracions de c-LDL desitjades amb les dosis màximes d'estatines (simvastatina: 40 mg, atorvastatina: 80 mg).

Si s'associa l'ezetimiba amb la dosi màxima d'atorvastatina es poden aconseguir reduccions del 62% del c-LDL i del 20% dels TG. Es recomana que ambdós fàrmacs es prenguin a la mateixa hora.

6.2.6.3 Fibrats i ezetimiba

En pacients amb dislipèmia mixta i elevació notable dels TG, la combinació de fenofibrat i ezetimiba ha sigut ben tolerada i eficaç tant pel que fa a la disminució dels TG com a l'augment del c-HDL.

6.2.6.4. Estatina + fibrat + ezetimiba

No hi ha evidència dels efectes (beneficis i riscos) de la triple associació en pacients amb hiperlipèmia mixta, per la qual cosa actualment no es poden establir recomanacions sobre aquesta associació



4. Recomanacions de tractament

Després d'analitzar les opcions terapèutiques en relació amb l'eficàcia, la seguretat, la conveniència i el preu, definim les recomanacions de tractament següents segons els graus d'evidència A, B, C i D:

- Les mesures no farmacològiques, com les modificacions dels estils de vida, i el control dels factors de risc cardiovascular són importants en la reducció de la colesterolèmia i en la disminució del risc de la morbiditat i la mortalitat cardiovascular, i s'han d'instaurar juntament amb el tractament hipolipemiant (A)
- Les estatives són els fàrmacs de primera elecció, i només la simvastatina, la pravastatina i l'atorvastatina han demostrat una reducció de la mortalitat cardiovascular i total, i de la taxa de reinfart en pacients de menys de 75 anys amb hipercolesterolèmia. (A)
- El gemfibrozil, és el fibrat d'elecció quan s'utilitza en monoteràpia, ja que es disposa de proves d'eficàcia clínica sobre morbiditat i mortalitat en pacients amb cardiopatia isquèmica i concentracions baixes de c-HDL. (A)
- La reducció de la morbiditat i mortalitat cardiovascular no s'ha demostrat amb les resines, l'ezetimiba sola o en combinació amb estatives. (A)
- Per a disminuir la morbiditat i la mortalitat cardiovascular i la mortalitat total, cal aconseguir concentracions de c-LDL <100 mg/dl (2,6 mmol/L) (A)
- Si la reducció de les concentracions de c-LDL obtinguda és inferior a la reducció mitjana esperada, cal considerar la manca de compliment del tractament i de les mesures no farmacològiques. S'ha de fer un recordatori de la dieta, les mesures per a millorar el compliment i es pot augmentar la dosi d'estatina. (C)
- Per a aconseguir l'objectiu d'assolir concentracions <100 mg/dl en els pacients que no l'aconsegueixen amb simvastatina 40 mg/dia es pot fer servir l'atorvastatina 40-80 mg/dia (A)
- El tractament farmacològic i les mesures no farmacològiques han de ser mantingudes indefinidament. (C)

A la taula següent s'especifica l'estratègia general de tractament (modificada de la guia del ICS).

Taula 11: Tractament d'elecció

Indicació	Tractament d'elecció
- cLDL \geq 100 mg/dl (opcional <80 mg/dl)	Simvastatina 10-40 mg/24 h
- Si no s'aconsegueix l'objectiu de cLDL<100 mg/dl	Atorvastatina 40-80 mg/24 h
- Si hi ha interacció documentada	Pravastatina 20-40 mg/24 h
- Hiper TG amb risc de pancreatitis (TG>1.000 mg/dl) - TG>500 mg/dl després de dieta durant 3-6 m. - Disbetalipoproteïnèmia o HFC.	Gemfibrozil 600 mg/12 h



Comentaris sobre la taula 11

Inici del tractament

- Ateses les consideracions sobre eficàcia, seguretat, conveniència i cost, considerem que la simvastatina ofereix una relació cost/efectivitat adequada per a considerar-la l'estatina de primera elecció a l'iniciar el tractament de les dislipèmies moderades.
- No obstant això, en cas de c-LDL basal considerablement elevada, s'hauria d'iniciar el tractament amb aquella estatina capaç de reduir els seus nivells fins a aconseguir el c-LDL diana. Es recomana valorar el percentatge de reducció de c-LDL necessari i el tipus i dosi d'estatina capaç d'aconseguir-ho (veure taula 5).

Hiperlipèmies mixtes

Quan la c-LDL és ≥ 100 mg amb TG < 300 mg, l'estatina pot reduir ambdós lípids; però en el cas de predomini important de la hipertrigliceridèmia es podria valorar l'inici del tractament amb:

- Gemfibrozil en monoteràpia, avaluant la seva eficàcia amb control analític i, segons el resultat, valorar d'associar-hi l'estatina
- Estatina + fibrat (en cas de necessitar associació es recomana el fenofibrat)

Seguiment en cas d'escassa resposta

Si, tot i amb el tractament, no s'aconsegueixen nivells lipídics diana, abans d'incrementar la dosi del fàrmac i/o associar fàrmacs és bàsic valorar:

- Els condicionants preanalítics de l'extracció
- El compliment de les recomanacions de canvi d'estil de vida
- El compliment del tractament inicialment prescrit
- La presència d'interaccions farmacològiques que redueixin l'efecte del tractament.



5. Poblacions especials

5.1 Grups especials de pacients

- Per a les dones en edat postmenopàusica els assajos clínics en prevenció secundària de malaltia cardiovascular mostren suficients proves que s'obtenen beneficis en la disminució de la morbiditat. El tractament recomanat és el mateix que per als homes.
- També els estudis que inclouen pacients d'entre 65 i 75 anys van mostrar una reducció significativa del risc amb el tractament amb estatines. Cal aplicar-hi les mateixes recomanacions.
- Els pacients joves sans amb antecedents d'hipercolesterolemia familiar i c-LDL elevat, haurien de ser considerats d'alt risc cardiovascular i han de ser derivats a la Unitat de Lipids perquè els facin l'estudi pertinent.
- La prevenció del risc d'ictus amb estatines és motiu de controvèrsia. En diversos estudis el tractament amb estatines s'ha associat amb una reducció del risc d'ictus. No obstant això, en aquests estudis, l'ictus ha estat sempre considerat com a variable secundària. Es desconeix encara de manera definitiva quin és el possible efecte beneficiós de les estatines en la prevenció secundària de l'ictus isquèmic i amb quina estatina i a quina dosi es podria obtenir aquest efecte beneficiós.

5.2 Diabetis i dislipèmia

Els pacients amb diabetis *melittus* presenten una morbiditat i mortalitat per causa cardiovascular més de dos vegades superior a la dels pacients que no la pateixen. Així mateix, fins un 75% dels diabètics moren per cardiopatia isquèmica.

Alguns estudis mostren que el risc CV al llarg de la vida dels diabètics pot ser tan alt com el dels no diabètics que ja han tingut un infart de miocardi, sobretot quan coexisteixen altres factors de risc cardiovascular. Per aquest motiu, existeix controvèrsia en el fet de considerar la diabetis com a un factor de risc cardiovascular equivalent al de la malaltia coronària establerta, que cal tractar amb objectius de prevenció secundària.

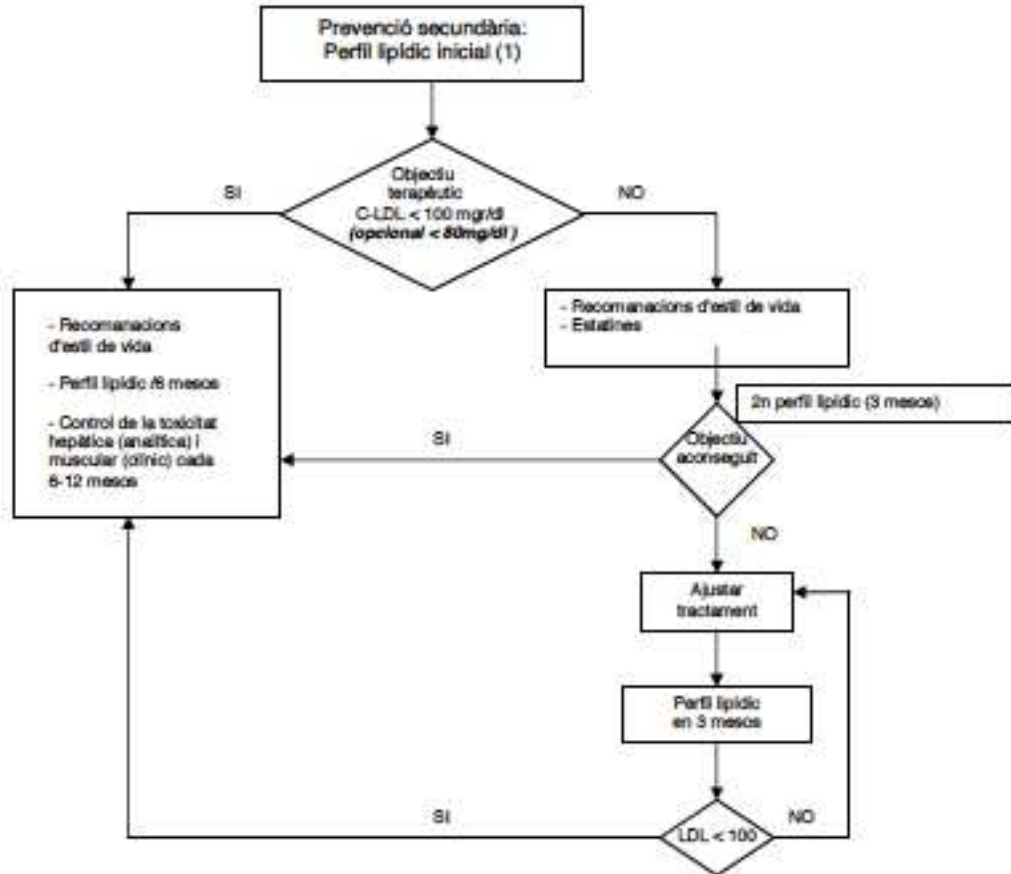
En diverses guies i grups d'experts* es recomana que, per als pacients diabètics, l'objectiu de c-LDL sigui <100 mg/dl o fins i tot <70-80 mg/dl en aquells pacients que presenten un risc CV especialment alt com els diabètics amb almenys un factor de risc CV addicional, o diabetis *melittus* amb malaltia CV establerta. Atesa aquesta controvèrsia, als malalts diabètics sense malaltia cardiovascular prèvia cal fer-los una valoració individual de cada cas.

* Societat Espanyola de Diabetis, Societat Americana de Diabetis, recomanacions per a la prevenció CV de la American Heart Association, recomanacions per a la prevenció CV de la European Heart Association i de la Societat Espanyola de Cardiologia, guies SIGN i del NCEP, entre altres.



6. Seguiment de les dispèimies

6.1. Algorisme de tractament i seguiment



6.2. Seguiment dels pacients

6.2.1 Perfil lipídic inicial

Tant si és un pacient ingressat a l'hospital com si és un pacient ambulatori, el metge que l'atén, basant-se en aquest primer perfil lipídic, ha d'iniciar el tractament indicant-li un canvi d'estil de vida a més de la prescripció de fàrmacs.

A fi i efecte que la determinació del perfil lipídic sigui fiable, cal seguir les recomanacions següents:

- En el cas de pacients ingressats per malaltia CV aterosclerosa simptomàtica (síndrome coronària aguda, etc.) o cirurgia de revascularització miocàrdica, la determinació durant les primeres 24 h és representativa de la situació basal del pacient; en cas contrari, els nivells de lípids poden estar infraestimats.



- Després de malaltia lleu intercurrent o canvis d'estil de vida (dieta,...) s'ha de retardar la determinació 3 setmanes.
- Després de cirurgia, traumatisme o malaltia greu, embaràs o lactància: s'ha de retardar la determinació 3 mesos.
- S'ha d'efectuar una determinació després de 12-14 h en dejú.

6.2.2 Controls posteriors

El segon perfil lipídic ha d'obtenir-se en l'àmbit de l'atenció primària (AP) al cap de 3 mesos d'haver iniciat el tractament, independentment que el pacient estigui controlat a l'AP o a les consultes externes de l'hospital (cardiologia/medicina interna), tal com es descriu en l'algorisme (mentre no hi hagi una circumstància especial que obligui a modificar el calendari establert).

Si bé el control dels factors de risc CV correspon principalment a l'àmbit de l'AP (que establirà el calendari d'anàlitiqes i visites), en el cas que s'alternin les visites entre AP/hospital ambdós nivells assistencials han de ser coneixedors de les pautes de tractament i seguiment. Seria ideal intercanviar la informació referent al pacient mitjançant un informe bàsic bidireccional.

De forma successiva s'han de fer els controls següents, d'objectiu c-LDL i de toxicitat com consten a l'algorisme.

A cada visita s'ha de recalcar l'educació sanitària al pacient:

- Explicar el tractament, incloent-hi informació de possibles efectes adversos, i de la importància i beneficis d'un bon compliment.
- Explicar la dieta i donar material d'educació sanitària.
- Valorar el compliment farmacològic i d'estil de vida (metge-infermer).

6.2.3 Criteris de derivació a la Unitat de Lípids del Hospital de Sant Joan de Reus

- Escassa resposta a un tractament adequat i amb bon compliment, una vegada descartades les causes secundàries.
- Sospita d'hipercolesterolèmia familiar, disbetalipoproteïnèmia o hiperlipèmia familiar combinada, per a confirmació diagnòstica. Síndromes d'hyperquilomicronèmia.
- Control de dislipèmia associada a insuficiència renal, hepatopatia crònica greu, tractaments immunosupressors o embaràs.
- Efectes secundaris o intolerància a múltiples fàrmacs hipolipemians.



7. Bibliografia

1. ICS (guia inèdita)
2. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97 (disponible a: www.nhlbi.nih.gov).
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A National Clinical Guideline. Edinburgh, SIGN, 2007 (disponible a: www.sign.ac.uk)
4. Smith SC, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC et al. *AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation* 2006;113:2363-72.
5. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, Olsson AG, Tikkanen NJ, Holme I, et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005; 294:2437-45.
6. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
7. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99:779-85.
8. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355:549-59.
9. Butlletí groc. Ácidos grasos omega3: ¿dieta o suplementos? Vol. 18, nº4. Julio-septiembre 2005.
10. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AF, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
11. Bosch M, Danés I. Prevenció primària con estatines en diabètics. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:314-6.
12. Catàleg de Especialidades Farmacèutiques 2007. Madrid: Publicaciones del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2007.
13. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14 Suppl 2:S1-113.
14. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2007;28:88-136.
15. Sweetman SC. *Martindale: The Complete Drug Reference*, 34th ed. London: Pharmaceutical Press; 2005.





8. Annex

8.1 Dades d'eficàcia de la rosuvastatina

L'estudi JUPITER¹ (*Justification for the use of statin in primary prevention: an intervention trial evaluating rosuvastatin*) va incloure 15.000 subjectes en prevenció primària amb nivells normals de colesterol LDL - nivells més baixos que els que es consideren indicats per al tractament amb estatines (<130 mg/dl) - però amb nivells alts de proteïna C reactiva d'alta sensibilitat. Es va interrompre anticipadament quan el seguiment mitjà era tan sols d'1,9 anys (alguns van arribar als 4 anys) ja que es va observar que la rosuvastatina 20 mg va disminuir la morbiditat i la mortalitat cardiovascular i el risc de tromboembolisme venós a la meitat, en comparació amb el placebo.

En altres estudis, en pacients amb alt risc cardiovascular o amb antecedents d'esdeveniments coronaris i amb xifres elevades de LDL (per sobre de 130-180), es va demostrar que la rosuvastatina pot assolir una reducció de les xifres de LDL superiors a la d'altres estatines:

Taula: reducció de % de les xifres de LDL².

	dosi 10 mg	dosi 20 mg	dosi 40 mg	dosi 80 mg
simvastatina	27	32	37	-
atorvastatina	37	43	49	55
rosuvastatina	43	48	53	-

L'estudi POLARIS és un assaig clínic on es comparen els resultats del tractament amb 40 mg de rosuvastatina versus 80 mg de atorvastatina la variable principal va ser reducció de xifres de LDL a les 8 setmanes. S'hi van incloure 871 pacients d'alt risc coronari (per sobre d'un 20% en Framingham) i xifres de LDL mitjanes de 180³. Els resultats van ser:

	rosuvastatina 40 mg	atorvastatina 80 mg
reducció xifres de LDL a les 8 setmanes	55,9% (57,3-54,4)	52,2% (53,4-50,9)

L'estudi ECLIPSE és un assaig clínic no emmascarat on es va comparar la rosuvastatina 10,20 i 40 mg amb l'atorvastatina 10,20,40 i 80 mg. Els resultats sobre la variable reducció de les xifres de LDL van ser similars als de l'estudi anterior⁴.

Conclusió

Recentment s'ha comercialitzat una nova estatina: rosuvastatina 10, 20 i 40 mg. La capacitat de reducció de les xifres de LDL són discretament superiors a la atorvastatina. En algun estudi s'ha suggerit que amb 40 mg de rosuvastatina es pot assolir una reducció les xifres de LDL majors que amb 80 mg de atorvastatina.

Bibliografia

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto Jr AM, Kastelein JJP, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.

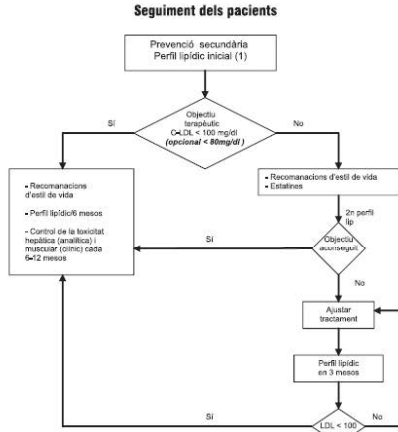
2. M R Law, N J Wald, A R Rudnicka. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423-9.
3. Leiter LA, Rosenson RS, Stein E, Reckless JP, Schulte KL, Schlemmer M et al; POLARIS study investigators. Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg versus atorvastatin 80 mg in high-risk patients with hypercholesterolemia: results of the POLARIS study. *Atherosclerosis* 2007 Oct;194(2):e154-64.
4. Faergeman O, Hill L, Windler E, Wiklund O, Asmar R, Duffield E on behalf of the ECLIPSE study investigators. Efficacy and Tolerability of Rosuvastatin and Atorvastatin when Force-Titrated in Patients with Primary Hypercholesterolemia. *Cardiology* 2008;111:219-228.

ANNEX 4. VERSIÓ CURTA DE LA GPC

Seguiment en cas de resposta insuficient

Si, tot i amb el tractament, no s'aconsegueixen nivells lipídics diana, abans d'incrementar la dosi del fàrmac i/o associar fàrmacs és bàsic valorar:

- Els concionants preanalítics de l'extracció.
- El compliment de les recomanacions de canvi d'estil de vida.
- El compliment del tractament inicialment prescrit.
- La presència d'interaccions farmacològiques que redueixin l'efecte del tractament.



1. Perfil lipídic inicial

Tant si és un pacient ingressat a l'hospital com si és un pacient ambulatori, el metge que l'atén, basant-se en aquest primer perfil lipídic, ha d'iniciar el tractament indicant-li un canvi d'estil de vida a més de la prescripció de fàrmacs.

A fi i efecte que la **determinació del perfil lipídic sigui fiable**, cal seguir les recomanacions següents:

- En el cas de pacients ingressats per malaltia CV aterosclerosa simptomàtica (síndrome coronària aguda, etc.) o cirurgia de revascularització miocàrdica, la determinació durant les primeres 24 h és representativa de

la situació basal del pacient; en cas contrari, els nivells de lipídics poden estar infraestimats.

- Després de malaltia lleu intercurrent o canvis d'estil de vida (dieta,...) s'ha de retardar la determinació 3 setmanes.
- Després de cirurgia, traumatisme o malaltia greu, embaràs o lactància: s'ha de retardar la determinació 3 mesos.
- S'ha d'efectuar una determinació després de 12-14 h en dejú.

2. Controls posteriors

Seguir el pacient controlat a l'AP o a les consultes externes de l'Hospital (Cardiologia/Medicina Interna), el segon perfil lipídic ha d'obtenir-se a l'AP al cap de 3 mesos d'haver iniciat el tractament, tal com es descriu en l'algorisme (mentre no hi hagi una circumstància especial que obligui a modificar el calendari establert).

Si bé el control dels factors de risc CV correspon principalment a l'àmbit de la AP (que establirà el calendari d'anàlisis i visites), en el cas que s'alternin les visites entre AP/Hospital ambdós nivells assistencials han de ser coneixedors de les pautes de tractament i seguiment. Seria ideal intercanviar la informació referent al pacient mitjançant un informe bàsic bidireccional.

De forma successiva s'ha de fer els següents controls, d'objectiu c-LDL i de toxicitat com consten en l'algorisme.

A cada visita s'ha de recalcar l'**educació sanitària al pacient**:

- Educar el tractament, incloent-hi informació de possibles efectes adversos, i de la importància i beneficis d'un bon compliment.
- Explicar la dieta i donar material d'educació sanitària.
- Valorar el compliment farmacològic i d'estil de vida (metge-infermer).

3. Criteris de derivació a la Unitat de Lipídics del Hospital Sant Joan de Reus

- Escassa resposta a un tractament adequat i amb bon compliment, una vegada descartades les causes secundàries.
- Sosпита d'hipercolesterolemia familiar, disbetalipoproteinèmia o hiperlipèmia familiar combinada, per a confirmació diagnòstica. Síndromes d'hiperquilomicronèmia.
- Control de dislipèmia associada a insuficiència renal, hepatopatia crònica greu, tractaments immunosupressors o embaràs.

Guia per al tractament de la dislipèmia en la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular

Guia per al tractament de la dislipèmia en la prevenció secundària de la malaltia cardiovascular

Definició

En la prevenció secundària (pacients amb antecedent de cardiopatia isquèmica o evidència de malaltia vascular arterioescleròtica simptomàtica) es considera hipercolesterolemia la cLDL > 100 mg/dl (2,6 mmol/l). En aquests pacients s'ha demostrat que les mesures de disminució de la colesterolèmia contribueixen a reduir la morbiditat i la mortalitat per causa cardiovascular, i la mortalitat global.

Població diana

Pacients amb antecedent de malaltia vascular arterioescleròtica, especialment cardiopatia isquèmica, i hipercolesterolemia, definida com una cLDL > 100 mg/dl.

Objectiu

Mantenir el LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/L) i reduir altres factors de risc cardiovascular per disminuir la incidència de cardiopatia isquèmica, la patologia cardiovascular i la mortalitat per causes cardiovasculars.

Percentatges de reducció de cLDL per a aconseguir cLDL < 100 mg/dl

cLDL	OBJECTIU: 100 mg/dl
300 mg/dl	68%
280 mg/dl	65%
260 mg/dl	64%
240 mg/dl	62%
220 mg/dl	61%
200 mg/dl	60%
180 mg/dl	58%
160 mg/dl	56%
140 mg/dl	54%
120 mg/dl	52%
100 mg/dl	50%
80 mg/dl	47%
60 mg/dl	44%
40 mg/dl	41%
20 mg/dl	37%
10 mg/dl	33%
5 mg/dl	28%
0 mg/dl	23%
-10 mg/dl	16%

Efecte lipídic	Efectes indesejats	Contraindicacions	Resultats AC
Estatines LDL ↓ 18-55% HDL ↑ 5-15% TG ↓ 7-30%	Miopàlia ↑ Transaminases	Hepatopatia Alguns tractaments (vegeu taulel d'interaccions) Insuficiència renal Insuficiència hepàtica	↓ Esdeveniments CV ↓ Mortalitat per causa CV i mort per qualsevol causa ↓ Esdeveniments CV
Fibrats LDL ↓ 5-20% HDL ↑ 10-20% TG ↓ 25-50%	Disàrquia Càlculs biliars Miopàlia	Diabetis Insuficiència renal Insuficiència hepàtica	↓ Esdeveniments CV
Resines LDL ↓ 15-30% HDL ↑ 3-9% TG ↓	Constipació Estranyament ↓ Absorció d'aliments fàrmacs	Diabetis TG > 400 TG > 300	Només dades en prevenció primària
Ezetimíbita LDL ↓ 17-17% HDL ↑ TG ↓	Digestius ↓ Transaminases Al·lèrgics	Combinació amb resines si hi ha hepatopatia	No hi ha dades en prevenció CV
Dieta LDL ↓ 10-15% HDL ↑ TG ↓			↓ mortalitat CV amb dieta mediterrània o rica en omega 3

Recomanacions de tractament

Després d'anàlitzar les opcions terapèutiques en relació amb l'eficàcia, la seguretat, la conveniència i el preu, definim les recomanacions de tractament següents:

- Les mesures no farmacològiques, com les modificacions dels estils de vida, i el control dels factors de risc cardiovascular són importants en la reducció de la colesterolèmia i en la disminució del risc de la morbiditat i la mortalitat cardiovascular, i s'han d'instaurar juntament amb el tractament hipolipemiànt (A).
- Les estatines són els fàrmacs de primera elecció, i només la simvastatina, pravastatina i atorvastatina han demostrat una reducció de la mortalitat cardiovascular i total, i de la taxa de reintent en pacients de menys de 75 anys amb hipercolesterolemia (A).
- El gemfibrozil és el fibrat d'elecció quan s'utilitza en monoteràpia, ja que es disposa de proves d'eficàcia clínica sobre morbiditat i mortalitat en pacients amb cardiopatia isquèmica i concentracions baixes de c-HDL (A).
- La reducció de la morbiditat i la mortalitat cardiovascular no s'ha demostrat amb les resines, l'ezetimíbita sola o en combinació amb estatines (A).
- Per a disminuir la morbiditat i la mortalitat cardiovascular i la mortalitat total, cal aconseguir concentracions de c-LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/L) (A).
- Si la reducció de les concentracions de c-LDL obtinguda és inferior a la reducció mitjana esperada, cal considerar la manca de compliment del tractament i de les mesures no farmacològiques. S'ha de fer un recordatori de la dieta, mesures per a millorar el compliment i es pot augmentar la dosi d'estatina (C).
- Per aconseguir l'objectiu de concentracions < 100 mg/dl en els pacients que no l'aconsegueixen amb simvastatina 40 mg/dia es pot fer servir atorvastatina 40-80 mg/dia (A).
- El tractament farmacològic i les mesures no farmacològiques han de ser mantingudes indefinidament (C).

Modificacions d'estil de vida

Tabac:	No fumar (A)
Dieta:	Reduir el consum de greixos saturats i colesterol i incrementar el de greixos monoinsaturats (A) Consumir peix almenys 3 dies per setmana, especialment peix blau pel seu alt contingut en àcids grassos polinsaturats omega-3 (A) Consumir diàriament aliments amb alt contingut en fibra (25-30 g/dia) (B) Consumir entre una i cinc racions de fruits secs per setmana (ració 25g sense closca) en substitució de greixos saturats (A) Seguir una dieta tipus mediterrània (B) Control de la sobrepès i obesitat (D) Màxim de 3 ous per setmana (D) Reduir el consum d'alcohol a menys de 30g/dia en homes i menys de 20g/dia en dones (B)
Exercici:	Exercici físic aeròbic d'intensitat moderada (B)

Tractament farmacològic d'elecció

Indicació	Tractament d'elecció
cLDL ≥ 100 mg/dl (opcional ≥ 80 mg/dl)	Simvastatina 10-40 mg/24h
- si no s'aconsegueix l'objectiu de cLDL 100 mg/dl	Atorvastatina 40-80 mg/24h
- si interacció documentada	Pravastatina 20-40 mg/24h
- Hiper TG amb risc de pancreatitis (TG > 1.000 mg/dl) - TG > 500 mg/dl després de dieta durant 3-6 m. - Disbetalipoproteinèmia o HFC.	Gemfibrozil 600mg/12h

Inici del tractament

- Ateses les consideracions sobre eficàcia, seguretat, conveniència i cost, considerem que la simvastatina ofereix una relació cost/efectivitat adequada per a considerar-la l'estatina de primera elecció a iniciar el tractament de les dislipèmies moderades.
- No obstant això, en cas de c-LDL basal considerablement elevada, s'hauria d'iniciar el tractament amb aquella estatina capaç de reduir-ne els nivells fins a aconseguir el c-LDL diana. Es recomana valorar el percentatge de reducció de c-LDL necessari i el tipus i dosi d'estatina capaç d'aconseguir-ho (veure taula 5).

Hiperlipèmia mixta

Quan la c-LDL és > 100mg amb TG < 300 mg, l'estatina pot reduir ambdós lipídics; però en el cas de predominar la hipertriglicèridèmia es podria valorar l'inici del tractament amb:

- Gemfibrozil en monoteràpia, i avaluar-ne l'eficàcia amb control analític.
- Segons el resultat, valorar associar estatina + fibrat. En cas de necessitar la biteràpia, el fàrmac recomanat és el fenofibrat.

ANNEX 5. PUBLICACIÓ DEL PROTOCOL DEL PROJECTE

Dalmau et al. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011, **11**:47
<http://www.biomedcentral.com/1471-2261/11/47>



STUDY PROTOCOL

Open Access

Lipid-lowering drugs in ischaemic heart disease: A quasi-experimental uncontrolled before-and-after study of the effectiveness of clinical practice guidelines

Rosa Dalmau¹, Míriam Boira², Catina Aguilar², Carlos López^{4*}, Dolores Rodríguez⁵, Delida Gentile⁶, Domingo Bofill⁶, Eduard Diogene⁵ and Josep M Pepió³

Abstract

Background: Cardiovascular diseases (CVD), specifically ischaemic heart disease (IHD), are the main causes of death in industrialized countries. Statins are not usually prescribed in the most appropriate way. To ensure the correct prescription of these drugs, it is necessary to develop, disseminate and implement clinical practice guidelines (CPGs), and subsequently evaluate them.

The main objective of this study is to evaluate the effectiveness of the implementation of consensual lipid-lowering drugs (LLD) prescription guidelines in hospital and primary care settings, to improve the control of Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) levels in patients with IHD in the Terres de l'Ebre region covered by the Catalan Health Institute. Secondary objectives are to assess the improvement of the prescription profile of these LLDs, to assess cardiovascular morbimortality and the professional profile and participant centre characteristics that govern the control of LDL-C.

Methods/Design: Design: Quasi-experimental uncontrolled before and after study. The intervention consists of the delivery of training strategies for guideline implementation (classroom clinical sessions and on-line courses) aimed at primary care and hospital physicians. The improvement in the control of LDL-C levels in the 3,402 patients with IHD in our territory is then assessed.

Scope: Primary care physicians from 11 basic health areas (BHAs) and two hospital services (internal medicine and cardiology).

Sample: 3,402 patients registered with IHD in the database of the Catalan Institute of Health (E-csp) before December 2008 and patients newly diagnosed during 2009-2010.

Variables: Percentage of patients achieving good control of LDL-C, measured in milligrams per decilitre. The aim of the intervention is to achieve levels of LDL-C < 100 mg/dl in patients with IHD. Secondary variables measure type and time of diagnosis of IHD, type and dose of prescribed cholesterol-lowering drugs, level of physician participation in training activities and their professional profile.

Discussion: The development of prescription guidelines previously agreed by various medical specialists involved in treating IHD patients have usually improved drug prescription. The guideline presented in this study aims to improve the control of LDL-C by training physicians through presential and on-line courses on the dissemination of this guideline, and by providing feedback on their personal results a year after this training intervention.

* Correspondence: dlopez@bricsa.ips.uab.cat
⁴Unitat de Suport a la Recerca, Terres de l'Ebre, Institut Universitari d'Investigació en Aterosc Pàmies (IDAP), Jordi Gol & ISPV, Tortosa, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© 2011 Dalmau et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background

CVD, specifically IHD, is the leading cause of death in Europe overall, and specifically in Spain. It is also responsible for high morbidity and high economic health care costs. Therefore, it is of particular concern in the health plans in industrialized countries [1]. At present, CVD prevention is based on the detection and treatment of modifiable risk factors, including dyslipidaemia [1-4].

For DL, lipid-lowering treatment aims not only to reduce levels of the different blood lipids, but also to reduce the CV morbidity and mortality associated with them. It is considered that the value of LDL-C should determine the start of lipid-lowering therapy since there is strong evidence that such a reduction leads to a directly proportional reduction in CV risk [2,5]. Thus, hypercholesterolaemia is accompanied by a high prevalence of coronary disease in both sexes, explaining 19.4% of coronary events in men and 20.1% in women. The information currently available about the risk attributable to each of the cardiovascular risk factors (CVRFs) in the Spanish population is limited. Although we know the prevalence of these CVRFs we do not know very much about their control [6].

In order to improve the management of CVD and IHD various organizations have developed a number of CPGs and Expert Consensus Documents in recent years. These documents review the scientific evidence related to IHD, CVD CVRFs and CV prevention, critically assess the diagnostic and therapeutic procedures, and establish recommendations based on the profile of efficacy, safety, convenience and cost of a procedure or treatment, and assess the risk/benefit [1-3,5,7]. After developing these CPGs it is imperative to translate the knowledge they yield to professionals and thereby to clinical practice. Unfortunately, it is well known that professionals who should be using these CPGs are often unaware of them or simply do not implement them [8-10]. This is why it is necessary to develop strategies for CPG implementation that can overcome the difficulties and barriers in the setting in which they are going to be used. These strategies have had a favourable influence on clinical outcomes. It is also essential to make a final analysis of the results using polls and registers to verify whether physicians are implementing the recommendations of the guidelines in their clinical practice and to assess their impact on patients' clinical outcomes [8-10].

Some studies have aimed to determine the theoretical applicability of the GPCs by comparing results of clinical practice in the field of the DL and primary care. The RESPECT study [11] has shown moderate levels of agreement between theoretical calculations and routine

clinical practice. Several clinical trials, in which the intervention consisted of the dissemination of guidelines for hypertension and DL, have reported an increase in the prescription of drugs, but no improvement in the quality of the management of hypertension and DL patients [11,12]. Another study of CPG implementation in primary care and CVD has shown the quality of care to be suboptimal. In this study, only 15-40% of patients achieved the treatment goals. Medical education interventions and subsequent audits offer improvements but there remains a gap between the recommendations and the reality [13].

In the health region of Terres de l'Ebre, there is particular interest in and concern to improve the management of patients with CVD. The Preseap study has recently been carried out in our area [14]. This aimed to improve the management of patients in secondary prevention of CVD, through a programme of intensive control based on medical visits by patients in their health centre. The results showed no differences between this group of patients and a control group who made regular visits [14,15]. In addition, the factors determining the control of LDL-C levels have been studied in patients with CVD. It was found that control of these factors differed within and between the various studies, an outcome that should be borne in mind when applying the current recommendations for achieving therapeutic goals in secondary prevention [16].

For this reason, a collaborative action between primary and hospital care units was instigated in 2008 to coordinate, harmonise and improve the management of patients with CVD in our area. Amongst these actions, a multidisciplinary CPG for the treatment of DL in secondary prevention of CVD has been planned, with technical advice from the Catalan Institute Pharmacology Foundation (FICF).

In this CPG, very general recommendations are made about the control of various CVRFs, and the non-pharmacological (lifestyle changes) and pharmacological DL treatments (especially hypercholesterolaemia) are also described in detail. In addition, the efficacy, safety, convenience, cost and risk-benefit ratio of various therapeutic interventions and their role in secondary prevention are evaluated. It also provides several tables for guidance to facilitate drug prescription by physicians based on the goals of LDL-C control for secondary prevention. Finally, an algorithm is proposed to improve patient control and follow-up.

In recent years, the need to promote research into primary care has become increasingly recognised, as exemplified by the many studies addressing the development of strategies to improve prescription quality and implementation of GPCs [10]. One of the great challenges

that faces us at present is to ensure that all the professional involved adhere closely to the GPCs [7,17-20].

Objectives

The main objective is to evaluate the implementation effectiveness of a set of lipid-lowering treatment guidelines in the primary care and hospital settings, and thereby to improve LDL-C lipid control in patients with IHD throughout the Terres de l'Ebre Region served by the Catalan Institute of Health.

Secondary objectives

- To evaluate the implementation effectiveness of the guidelines for improving the profile (type and dose) of LLD prescribed by physicians to patients with IHD.
- To assess CV morbidity and mortality.
- To determine how professional profile influences the impact and effectiveness of the intervention.

Methods/Design

Study design

The design is a quasi-experimental uncontrolled before-and-after study, investigating patients seen by physicians in primary care centres and hospitals in the Terres de l'Ebre region covered by the Catalan Institute of Health.

Setting

All the Primary Care Areas (PCAs) of the Terres de l'Ebre provincial Health Region of Tarragona, Catalonia, Spain, have agreed to participate in this study. This will include physicians from the eleven PCAs and cardiologists and internal medicine physicians from the Hospital de Tortosa Verge de la Cinta.

Study period

The study will be undertaken between January 2009 and January 2012.

Study sample

The sample will include those patients registered in the database (e-cap programme) with different IHD-related diagnoses: myocardial infarction, stable angina or unstable coronary syndrome, and chronic myocardial ischaemia. In all, 3,402 patients (registered up to December 2008) will participate in this study, along with those newly diagnosed with IHD who have been registered in the e-cap programme during 2009 and 2010. All patients who do not meet the criteria of the attended population (i.e., those not making a minimum of three primary care visits over the previous two years, and at least one visit in the last year) will be excluded from the study. Patients with a terminal or serious illness will also be excluded.

Intervention

The intervention has been designed to use different strategies for implementing the CPG in an attempt to increase the efficiency of lipid-lowering prescription for better control of DL in the patients in our health region. The intervention will be carried out by medical professionals through double training sessions with a brief refresher session of the GPC and provision of feedback of their personal results a year after the initial intervention.

The intervention targeted at the physician has two components

a) Presential training sessions and interactive workshops

Doctors from the 11 primary care centres and the two hospital services (Cardiology and Internal Medicine) will be informed about the CPG and the various measures of secondary coronary heart disease prevention (how to achieve the target levels of LDL-C). Two doctors (one from primary care and the other from a hospital), previously trained by the research team, will lead the sessions that will take place in each primary care centre and hospital service. Two types of session will be held:

- An initial two-hour training session.
- A one-hour refresher session, a year after the initial training session, where the initial results will be presented and attendees will be reminded of the key points.

b) On-line training course

On a voluntary basis, physicians involved in the study may take a 20-hour on-line course. Teachers will be physicians from the FICF.

Measurements

First, a database will be set up to contain the cases diagnosed with IHD, wherein every case will be linked to the primary care physician and health centre. This will allow us to correlate the patient's degree of disease control with their sociodemographic characteristics, doctor's profile and primary care centre characteristics. We will analyze the number of patients with LDL cholesterol control (patients with LDL cholesterol < 100 mg/dl), mean of controlled patients (with LDL cholesterol < 100 mg/dl) per physician, number of patients with IHD by physician, types of IHD and years of disease progression. Patients with and without lipid-lowering therapy, treatment type, dosage and proper treatment of IHD (numbers of patients with anti-aggregation vs. anticoagulation, beta blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI)) will also be analysed.

The number of laboratory tests per patient before and after the intervention will be taken into account to assess the degree of patient control.

The profile of the clinicians who receive the intervention will include variables such as their attendance on the classroom course, completion of the on-line course,

their socio-demographic characteristics, employment status, specialist by residency training system or not, and assistance quality standards (scored from 0 - 1000 on the basis of the recommendations of an expert group. This number is determined by the level of detection and control of the most prevalent diseases), standard of drug prescription (scored from 0 - 130 according to the annual prescription standards set by an expert panel). Finally, characteristics of each primary care centre, such as population assignment, population served, number of patients per doctor, status as a teaching or non-teaching centre, location in a rural or urban area, and whether a referral hospital, will also be examined.

Main independent variable

Percentage of patients who achieve a good control of LDL-C, measured in milligrams/decilitre (mg/dl). The control goal for IHD patients is LDL-c < 100 mg/dl.

At the beginning of the study, a patient will be considered to be controlled if the most recent measured level of LDL-C (in 2008) is < 100 mg/dl.

Secondary variables

IHD - Type: Acute myocardial infarction, stable and unstable angina, acute coronary syndrome and chronic myocardial ischaemia.

- Time since disease diagnosis (diagnosis date)

LLD - Type of the LLD(s) prescribed.

- Doses of the LLD(s) prescribed.

Number of laboratory tests of LDL-C

- Number of laboratory tests of LDL-C performed before (in 2009), during (2010-2011) and after the intervention (in 2012) in patients with an IHD diagnosis.

Assessment of professional participation

- Number of physicians who have attended the present (classroom) session.

- Number of physicians who have undertaken the on-line course.

Sociodemographic characteristics of physicians

- Hospital or primary care physician, gender, age, employment status (steady or locum), specialist by residency training system or not, Catalan Health Institute referral hospital or not, teaching unit, assistance quality standards and drug prescription standard.

Characteristics of Primary Care Centres

Drug prescription quality standard, assistance quality standards, assigned population, attended population, number of patients by doctor, teaching or non-teaching primary attention centre, rural or urban location, and referral hospital status.

Statistical analysis

1. Sample size

At present, the percentage of good control of LDL-C levels of patients with IHD in our area is around 35%

(assistance quality standards results for our area calculated from the primary care information services of Catalonia Institute of Health). Considering this value as a starting point, we estimate that it would be reasonable to expect an increase in control efficiency of at least 10% following this intervention.

We assume an average of 25 patients per physician with a 95% confidence interval (CI) of 0.05. Accepting an alpha error of 0.05 and 90% statistical power for bilateral contrasts and assuming a 20% loss rate, would require an estimated sample size of 2,761 patients. To achieve this sample, given a 2.4% prevalence of IHD in our population of 142,549 adult inhabitants, 115,042 health service users will be needed.

2. Analytical strategy

The statistical analysis will be preceded by an examination of outliers, data cleaning, identification and labelling of missing and/or unenforceable values, and labelling of variables and variable categories.

Variables will be summarised as the mean and 95% CI for continuous variables, and as absolute values or percentages and 95% CI for categorical variables. Statistical significance will be concluded for values of $p < 0.05$. The difference in percentage control of LDL-C levels between baseline and the end of the study will be assessed using the McNemar test. To assess the improvement of control of c-LDL an analysis of covariance using logistic regression will be carried out. Subsequently, a multilevel logistic regression model will be developed. The main independent variable in the both models will be "intervention", adjusted for baseline values and potential confounders. Physician will be considered a cluster in the multilevel regression).

Ethical aspects

The presented project has been evaluated by the Clinical Research Ethics Committee of the primary care research institute, IDIAP Jordi Gol, Barcelona June 12, 2009 (Ref P09/25). Since the project examines specific information about the illness control and the information was obtained anonymously from a population approach (before and after intervention) the Committee did not consider necessary to require the Informed Consent. The intervention was applied to all patients and there were not neither comparative groups nor randomized distribution.

The study guarantees the confidentiality of professionals' data. The data collected and generated will be included in two databases as a data decoupling procedure to adhere to data protection legislation and to maintain individual privacy. For this reason there will be different types of files, each with a different password to be renewed periodically and which shall only be accessible by a responsible person.

The first file will be a demographic database, in which each patient is assigned a unique code. The second file will include the patient codes linked to the main clinical variables relevant to the study that will include the results of the study and the clinical variables for statistical analysis. The databases will remain stored on a hard disk of a PC with a renewable password located in a locked office with controlled access.

Forecast execution dates

The project will be carried out over three years.

September 2009: presentation of training material, standardized training for trainers.

January 2010: classroom and face-to-face satisfaction survey.

March 2010-June 2010: on-line course.

January 2011-March 2011: post-intervention analysis of results.

May 2011: Feed-back and reminder of GPC.

January 2012-September 2012: data processing, statistical analysis, data interpretation, preparation and dissemination of results.

Discussion

The limitations of the project are that it is a before-and-after intervention study without a control group, randomisation or masking. No control group has been proposed in order to ensure that the educational intervention reaches the maximum number of professionals.

Presentational training courses are being undertaken by both physicians in hospitals (cardiologists and internists) and primary care settings, since both groups are responsible for the diagnosis and monitoring of patients with IHD.

In fact, all the 11 PCAs have two referral laboratories for the determination of the LDL-C but both offer the same quality guarantees for this value determination. Another limitation may be that the follow-up period is insufficiently long to detect changes in morbidity and mortality and prescription habits of physicians. However, we hope to detect at least a trend towards an improvement in our results.

Previous studies of the implementation of guidelines do not show very encouraging results regarding the overall improvement of the quality of patient care but do indicate an increase in drug prescription [11,12].

This project is interesting because vascular disease has a high morbidity and mortality. In the Spanish population as a whole, this has been the leading cause of death for many decades. It causes severe disability among the population and is responsible for a substantial increase in healthcare costs.

Statins are the drugs of first choice for the treatment of DL in patients with IHD and have been shown to reduce cardiovascular morbidity and mortality. They are also easy to use and have a good clinical safety profile.

Despite the evidence of the need to achieve a LDL-C level of < 100 mg/dl for patients with IHD, this occurs in only 35% of patients in our area (2008 data). The collaboration between primary care and hospital units with the help of the aforementioned methodology seeks to achieve a degree of control sufficient to decrease morbidity and mortality among these patients, as well as to clear the way for the development of consensual guidelines to unify patient management criteria and significantly improve the health of our population.

List of abbreviations

CVD: cardiovascular disease; IHD: ischemic heart disease; CPG: clinical practice guideline; LDL: Lipid-lowering drugs; LDL-C: low-density lipoprotein-cholesterol; BHA: Basic health areas; CVRF: cardiovascular risk factor; PCA: primary care area; CI: confidence interval.

Acknowledgements and Funding

This project has been funded by grant 2017/19/2009 from the Agencia d'Innovació Tecnològica i Recerca Mèdiques of the Generalitat de Catalunya. The study has been made possible thanks to the collaboration of all members of the Paveses group. We also thank Albert Bosc for his assistance with the statistical analysis. This project could not have been accomplished without the support of IDAP in the management of some ethical and financial aspects.

Author details

¹ABS Tortosa-Oest, Institut Català de la Salut (ICS), Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Tortosa, Spain. ²ABS Fib, Institut Català de la Salut (ICS), Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Fib, Spain. ³ABS Tortosa-Oest, Institut Català de la Salut (ICS), Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Tortosa, Spain. ⁴Unitat de Suport a la Recerca Temàtica de l'Ictus, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol & ISPV, Tortosa, Spain. ⁵Transferència Institut Català de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain. ⁶Internal Medicine and Cardiology Departments, Hospital Verge de la Creu, Institut Català de la Salut (ICS) & ISPV, Tortosa, Spain.

Authors' contributions

ID is the principal investigator and has participated in the conception of the project and the study design, drafting of the manuscript, in the intervention with the physicians and in the analysis and dissemination of the results. MB and CL have participated in drafting this manuscript. MB, CA and JM² have contributed to the project concept and study design. MB and DR have participated in the intervention courses. DR has managed the on-line course. CA has carried out the statistical analyses. JM³, DR, DG and ED have participated in drafting the CPG. All authors have read all the different versions and approved the final version of this manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 8 June 2011 Accepted: 4 August 2011

Published: 4 August 2011

References

1. Graham I, Auer D, Borch-Johnsen K, Boyen G, Burell G, Celisw B, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Ginkel B, et al: European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and

- other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, **14**(Suppl 2):S1-113.
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001, **285**:2486-2497.
 - Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Borow BC, Braun LM, Forness CC, Grundy SM, Hlatky LA, James D, Kernohan HW, et al. AHA/AAC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006, **113**:2363-2372.
 - Hyden L, Stenell E, Barnek M, Van den Berghe G, Bettendorp J, de Boer WJ, Couvreur F, Jansen B, Laekko M, Malmberg K, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007, **28**:88-136.
 - Grundy SM, Cleeman J, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004, **110**:227-239.
 - Melero MJ, Pastor-Bartrons R, Soto R, del Barrio J, Domercq J, Alvarez R, Marin A. Coronary disease risk attributable to cardiovascular risk factors in the Spanish population. *Rev Esp Cardiol* 2007, **60**:1250-1256.
 - SGN 50: A guideline developers' handbook. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2008.
 - Grimshaw JM, Thomas RE, MacLennan G, Fraser C, Ramsay CR, Vale L, Whitty P, Eccles MP, Mattawa L, Shiran L, et al. Effectiveness and efficiency of guideline dissemination and implementation strategies. *Health Technol Assess* 2006, **10**(1-2):1-72.
 - Campbell MK, Wolfson J, Grimshaw JM. Cluster trials in implementation research: estimation of intraclass correlation coefficients and sample size. *Stat Med* 2001, **20**:391-399.
 - Dain DA, Taylor-Watson A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. *Cmaj* 1991, **157**:400-416.
 - Fachin A, O'Brien AD, Haveland K, Treweek S, Kristofferson DT, Björkdal A. Rational prescribing in primary care (RaPP): a cluster randomized trial of a tailored intervention. *BMC Med* 2006, **4**:134.
 - Fachin A, O'Brien AD, Treweek S, Björkdal A. Rational Prescribing in Primary Care (RaPP-trial). A randomized trial of a tailored intervention to improve prescribing of antihypertensive and cholesterol-lowering drugs in general practice [ISRCTN6751230]. *BMC Health Serv Res* 2008, **8**:5.
 - Mahboud S, Larsen ML, Adler HF, Kryhmer L, Westgaard M. Implementation of clinical guidelines in general practice. The effect of journal audit and continuing education for the treatment of cardiovascular risk factors in patients with and without type 2 diabetes. *Uppsala Læge* 2006, **168**:160-166.
 - Brotan C, Arino D, Barria I, Batraño F, Gonzalez ML, Klopper P, Ordoz D, Peipo JM, Rodriguez P, Rodriguez A. Evaluation of the efficacy of a comprehensive programme of secondary prevention of cardiovascular disease in primary care: the PRECAP Study. *Ann Prim Care* 2006, **17**:295-298.
 - Munoz MA, Subirana I, Barrio R, Franch A, Vila J, Muntz G. Efficacy of an intensive prevention programme of coronary heart disease: 5 year follow-up outcomes. *Med Clin (Barc)* 2003, **130**:521-525.
 - Ordoz-Bellan D, Brotan C, Moral J, Soriano N, Del Valle MA, Rodriguez A, Peipo JM, Pastor A. Factors affecting the control of blood pressure and lipid levels in patients with cardiovascular disease: the PRECAP Study. *Rev Esp Cardiol* 2008, **61**:517-521.
 - New Zealand Guidelines Group Incorporated Handbook for the Preparation of Explicit Evidence-based Clinical Practice Guidelines. Wellington: NZGG; 2001.
 - Thoren J, Mjølhus M. Cambiar la practica de los profesionales. Sevilla: Agencia de Evaluación de tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2002.
 - Fry R, Walker A, Perry G. Barriers to clinical guidelines: the need for concerted action. *British Journal of Clinical Governance* 2001, **6**:166-174.
 - Gonzalez-Juanes J, Alegre-España E, Amor-Gesteira J, Bertramo-Martinez V, Franch-Nadal J, Palma-Garraf J. Knowledge and

implementation of cardiovascular risk clinical practice guidelines by general practitioners and specialists. *Rev Esp Cardiol* 2008, **59**:601-608.

Pre-publication History

The pre-publication history for this paper can be accessed here:
<http://www.biomedcentral.com/1471-2261/11/47/prepub>

doi:10.1186/1471-2261-11-47

Cite this article as: Dalmac et al.: Lipid-lowering drugs in ischaemic heart disease: A quasi-experimental uncontrolled before-and-after study of the effectiveness of clinical practice guidelines. *BMC Cardiovascular Disorders* 2011 **11**:47.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ANNEX 6. CERTIFICAT DEL COMITÈ ÈTIC



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIO CLÍNICA

Gemma Rodríguez Palomar, secretària del Comitè Ètic d' Investigació Clínica del l'IDIAP Jordi Gol i Gurina.

CERTIFICA :

Que aquest Comitè en la reunió del dia 27 de maig de 2009 ha avaluat la resposta als aclariments presentats per l'Investigador del projecte d'investigació **(P09/25)** titulat "Efectivitat de l'implementació d'una guia de prescripció d'hipolipemians consensuada entre atenció primària i hospital sobre el control del colesterol LDL en cardiopatia isquèmica" presentat per la Dra. Rosa Dalmau Llorca.

Considerant que respecta els principis ètics i metodològics per poder dur-se a terme, el Comitè ha acordat donar una aprovació definitiva del projecte abans esmentat.

Barcelona a 12 de juny de 2009.

ANNEX 7. PLATAFORMA MOODLE DEL CURS ON-LINE

The screenshot displays the Moodle LMS interface for the course 'aula de terapéutica'. At the top right, it indicates the user is logged in as 'Xenia Ramio' with a '(Salir)' link. The main navigation bar shows 'FICF' and 'Guia-HiperLP'. A 'Switch role to...' dropdown and an 'Activar edición' button are also visible.

The left sidebar contains several menu items: 'Personas' (with 'Participantes'), 'Actividades' (with 'Cuestionarios', 'Feedback Activities', 'Foros', and 'Recursos'), 'Search Forums' (with a search box and 'Go' button), and 'Administración' (with 'Activar edición', 'Configuración', 'Assign roles', 'Groups', 'Copia de seguridad', 'Restaurar', 'Import', and 'Reset').

The main content area features a 'Diagrama de temas' section with a list of items: 'Tauló d'anuncis', 'Presentació de l'activitat', and 'Guia, format PDF (és la versió definitiva)'. Below this, there are three numbered sections, each with a checkbox: '1 Revisa les recomanacions de la guia' (containing 'GUIA PER AL TRACTAMENT DE LA DISLIPÈMIA. PREVENCIÓ SECUNDÀRIA CARDIOVASCULAR'), '2 Activitat de seguiment' (containing '? Control de la c-LDL en els teus pacients'), and '3 ACREDITACIÓ DE L'ACTIVITAT REALITZADA' (containing 'Qüestions sobre el maneig...').

The right sidebar includes 'Novedades' (with 'Añadir un nuevo tema...' and '(No se ha puesto aún ninguna noticia)'), 'Messages' (with 'No messages waiting' and 'Messages...'), and 'Online Users' (with '(last 5 minutes)' and a user profile for 'Xenia Ramio').

At the bottom left, the word 'Terminado' is visible, and at the bottom right, the URL 'w3.icf.uab.es' is shown.