

**DEPARTAMENT de MEDICINA /
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA**

Autor: Elisabet Pujol i Iglesias

**Títol: Estudi comparatiu de combinacions de
dosis fixes enfront a dosis lliures en el control de
la tensió arterial, factors que determinen el seu
ús i impacte assistencial sanitari**

Direcció: Dr. Julio Martí Almor. Professor Associat del
Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona.

TREBALL DE RECERCA

Any 2010. Convocatòria de setembre

**ESTUDI COMPARATIU DE COMBINACIONS DE
DOSIS FIXES ENFRONT A DOSIS LLIURES EN
EL CONTROL DE LA TENSIÓ ARTERIAL,
FACTORS QUE DETERMINEN EL SEU ÚS I
IMPACTE ASSISTENCIAL SANITARI**

ÍNDEX

1-RESUM	pàg.4
2-INTRODUCCIÓ	pàg.6
3-MATERIAL I MÈTODES	pàg.8
3.1.Hipòtesis	pàg.8
3.2.Objectius	pàg.8
3.3.Disseny	pàg.9
3.4.Població i mostra	pàg.9
3.5.Variables	pàg.9
3.6.Anàlisi	pàg.10
3.7.Procés	pàg.10
3.8.Depuració de dades	pàg.11
3.9.Limitacions	pàg.11
4- RESULTATS	pàg.12
5- DISCUSSIÓ	pàg.15
6- CONCLUSIONS	pàg.17
7- BIBLIOGRAFIA	pàg.18
8- ANNEXES	pàg.22

1.RESUM:

Introducció: La hipertensió arterial representa un dels principals factors de risc cardiovascular en la nostra societat però l'assoliment del seu correcte control continua essent insuficient.

Objectius: Comparar si l'ús de combinacions de dosis fixes (CDF) de principis actius és més eficaç en el seu control que les combinacions de dosis lliures (CDL) i si comporten un menor consum de recursos sanitaris.

Material i mètodes: Estudi de cohorts prospectiu històric. S'analitzen dades de 5511 pacients hipertensos sota teràpia antihipertensiva combinada al 2005 (IECA-diürètic o ARA II-diürètic). Anàlisi dels resultats al final de 2006, amb un seguiment de 1,6 anys de mitjana.

Resultats: 3302 pacients en el grup IECA-diürètic (1907 amb CDL) i 2209 en el grup ARAII-diürètic (1028 amb CDL). En el grup IECA-diürètic es va observar una tensió arterial sistòlica en CDL de 139 mmHg vs 137 en CDF ($p=0,002$) i un correcte control de la TA en un 43,5% en CDL vs 47,5% en CDF ($p=0,024$) i en el grup ARAII-diürètic de 141 mmHg vs 139 ($p=0,007$) amb un correcte control en un 41,1% en CDL vs un 45,6% en CDF ($p=0,039$).

En ambdós grups es va objectivar una disminució amb l'ús de CDF del nombre de visites mèdiques (7,16 vs 8,46 $p<0,001$ i 7,48 vs 8,53 $p<0,001$), d'infermeria (10,33 vs 12,66 $p<0,001$ i 10,35 vs 12,59 $p<0,001$) i del nombre d'analítiques realitzades (1,30 vs 1,44 $p=0,007$ i 1,37 vs 1,50 $p=0,037$) respectivament.

Conclusions: Els pacients tractats amb CDF presenten un major descens de les xifres de TA i un correcte control en un major percentatge. Així mateix,

presenten un menor consum de recursos sanitaris, comportant un notable impacte econòmic sanitari.

2. INTRODUCCIÓ:

La hipertensió arterial (HTA) continua representant una de les grans epidèmies del nostre segle, amb una notable prevalència, donat sobretot l'augment en la longevitat i en l'esperança de vida de la població com a factor contribuent (1).

El tractament de la HTA i el seu control ha demostrat àmpliament la prevenció d'events cardiovasculars i allargar l'esperança de vida (2), però no obstant això, el seu control estricte continua representant un dels grans reptes actuals en el món de la prevenció cardiovascular, tot i sabent que es tracta d'un factor de risc ben conegut per a cardiopatia isquèmica, insuficiència cardíaca, malaltia cerebrovascular, malaltia vascular perifèrica i insuficiència renal (3-6).

A partir de l'estudi de Framingham s'indica que els valors de TA 130-139/85-89 mmHg s'associen a un risc dues vegades superior en incidència de malaltia cerebrovascular, comparant amb controls de tensió arterial inferiors a 120/80 mmHg (7). Aquest és un objectiu terapèutic que continua estant lluny en la gran majoria de pacients que pateixen HTA, tot i observar-se una milloria progressiva en el grau de control del nostre àmbit (8).

Aquesta realitat, malgrat l'ampli ventall terapèutic existent per al tractament d'aquesta patologia, es pot explicar per diferents factors, essent primordial el grau de compliment terapèutic. Estudis recents han demostrat que per cada 10% d'augment en el compliment del tractament de la tensió arterial es produeix una disminució d'un 0,3% en el risc d'events cardiovasculars als 5 anys ($p < 0,05$), representant la predicció de la reducció del risc relatiu de patir events cardiovasculars de més del 16% (9).

En aquest context, i donat que en la majoria d'ocasions el control de la tensió arterial no s'aconsegueix amb l'ús d'un sol fàrmac antihipertensiu (10,11), és on les combinacions terapèutiques fixes poden ser de gran ajuda, en tant que suposen una indubtable comoditat per al pacient, cosa que pot afavorir el compliment terapèutic (12-17). Així doncs, resulta lògic pensar que l'ús de combinacions fixes pot acompanyar-se d'un major èxit a l'hora de reduir les xifres de tensió arterial, podria ser superior a l'hora d'assolir els objectius terapèutics de control i reduir les despeses reduint el nombre de visites mèdiques i d'infermeria necessàries (18-20).

3. MATERIAL I MÈTODES:

3.1.HIPÒTESIS:

L'ús de combinacions fixes és superior als mateixos fàrmacs en combinacions lliures a l'hora de reduir les xifres de tensió arterial, és superior per assolir els objectius terapèutics de control i redueixen les despeses mitjançant un menor nombre de visites mèdiques i d'infermeria.

3.2. OBJECTIUS:

3.2.1.Principals:

- 1- Analitzar si en el tractament de la HTA, l'ús d'especialitats farmacèutiques combinades s'associa a un millor control de les xifres de tensió arterial en relació a l'ús de principis actius per separat.
- 2- Analitzar si en el tractament de la HTA, l'ús d'especialitats farmacèutiques combinades s'associa a un menor consum de recursos sanitaris en relació a l'ús de principis actius per separat.

3.2.2.Secundari:

- 1- Analitzar les variables associades a l'ús d'especialitats farmacèutiques combinades.

3.3. Disseny:

Estudi de cohorts prospectiu històric basat en la informació recollida a la història clínica electrònica de l'Atenció Primària de Girona de pacients hipertensos sota tractament amb dos o més fàrmacs susceptibles d'emprar-se tant en combinació fixa com lliure, analitzant el període de seguiment comprès entre 2005-2006.

3.4.Població i mostra:

En total es van incloure 5511 pacients hipertensos que van iniciar teràpia antihipertensiva combinada al 2005 (IECA-diürètic o ARA II-diürètic), i que van ser tractats almenys durant un any dins el període analitzat, essent dos o més fàrmacs subsidiaris d'administrar-se tant en CDF com en CDL. Es van analitzar els resultats al final de 2006 després d'un període de seguiment de 1,6 anys de mitjana.

3.5.Variables:

A l'inici de la cohort:

- . *Variables biodemogràfiques:* edat, pes, talla, índex de massa corporal.
- . *Variables clíniques:* presència d'altres factors de risc cardiovascular, malaltia aterosclerosa clínicament manifesta (cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular prèvia, vasculopatia perifèrica), valors de colesterol total, colesterol HDL i LDL, funció renal, tensió arterial sistòlica i diastòlica, glicèmia, hemoglobina glicada (en pacients diabètics), número de fàrmacs.

En el seguiment:

. *Variables clíniques*: índex de massa corporal, presència d'altres factors de risc cardiovascular, malaltia aterosclerosa clínicament manifesta (cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular establerta, vasculopatia perifèrica), valors de colesterol total, colesterol HDL i LDL, triglicèrids, funció renal, tensió arterial sistòlica i diastòlica, glicèmia, hemoglobina glicada (en pacients diabètics), fàrmacs, risc coronari.

En el seguiment es va recollir, així mateix, el nombre de visites mèdiques i d'infermeria realitzades i el nombre d'anàlisis practicades.

3.6.Anàlisi:

S'ha realitzat una anàlisi descriptiva de la medicació utilitzada. En la comparació de grups, s'ha utilitzat el test T-Student per a la comparació de mitjanes de les variables que segueixen una distribució normal. Per a la comparació de mitjanes en un mateix grup a l'alta i en el seguiment s'ha utilitzat el test de Wilcoxon. S'ha aplicat el test de Chi quadrat per la comparació de proporcions entre grups i el test de McNemar per la comparació de proporcions en un mateix grup a l'alta i en el seguiment.

3.7.Procés:

Per a l'anàlisi de la base de dades hem desenvolupat un software que ha permès l'explotació de manera automatitzada. Aquesta explotació s'ha realitzat en diferents passos:

- 1) Captura de les dades de la base de dades central
- 2) Depuració de les dades i control de qualitat
- 3) Processament dels indicadors clínics

4) Presentació de la informació

3.8. Depuració de dades:

S'han realitzat diferents procediments de tractament de les dades segons la sortida d'informació requerida. Bàsicament han consistit en l'etiquetatge i recodificació de variables, depuració d'un indicador únic, identificació i correcció de valors erronis i segmentació i fusió.

En les variables numèriques s'han analitzat els errors pel que fa a:

-valors missing

-errors de format

-valors fora de rang

-incompatibilitats lògiques i comprovació de les variables de salt

3.9. Limitacions:

La principal limitació d'un estudi de cohorts prospectiva són les pèrdues en el seguiment.

4. RESULTATS:

Els pacients que complien els criteris d'inclusió a l'estudi, pertanyien bàsicament a dos grups de combinacions (IECA-diürètic i ARA II-diürètic). La resta de combinacions possibles incloïen un número molt escàs de pacients, cosa que no permetia l'anàlisi estadística adequada.

Es van incloure 5511 pacients diagnosticats d'HTA, que van iniciar teràpia antihipertensiva combinada al 2005 i que van ser tractats almenys durant un any dins el període analitzat, amb un temps de seguiment de 1,6 anys de mitjana, dels quals 3302 pertanyien al grup IECA-diürètic (1907 en CDL i 1395 en CDF) i 2209 al grup ARA II-diürètic (1028 en CDL i 1181 en CDF). En el grup IECA-diürètic, l'edat mitja era de 71,01 anys, sense apreciar-se diferències significatives entre els dos grups pel que fa a antecedents de AVC, diabetes, nefropatia, obesitat i valors analítics de colesterol total, colesterol LDL i colesterol HDL. En el grup ARA II-diürètic, l'edat mitja dels pacients era de 70,86 anys, sense apreciar-se diferències entre els dos grups en les mateixes variables descrites pel grup anterior, exceptuant en la nefropatia i l'obesitat (més prevalents a grup CDL) (taules 1 i 2. Annexes).

Resultats de la comparació en el control de les xifres de tensió arterial:

En tots els grups la tensió arterial inicial era equiparable, tret que la tensió arterial diastòlica en el grup IECA-diürètic era significativament major en el grup CDF ($p < 0,001$) (*taula 1*). No hi va haver diferències significatives a cap grup a l'hora de comparar el número de principis actius utilitzats per al tractament ni la dosis dels mateixos, al final del període.

En el grup IECA-diürètic es va observar al final del període una tensió arterial sistòlica amb CDL de 139 mmHg vs 137 mmHg en el grup CDF ($p=0,002$), sense diferències significatives pel que fa a les xifres de tensió arterial diastòlica (76,33 mmHg en CDL i 76,35 mmHg en CDF; $p=0,448$). Es va obtenir un correcte control de la tensió arterial segons les Guies Internacionals en un 43,5% de pacients en el grup CDL vs 47,5% del grup CDF ($p=0,024$).

En el grup ARAll-diürètic es va obtenir una tensió arterial sistòlica final de 141 mmHg en els tractats amb CDL enfront de 139 mmHg en els tractats amb CDF ($p=0,007$), amb tensió arterial diastòlica de 77 vs 76 mmHg respectivament ($p=0,048$). El bon control de la tensió arterial es va obtenir en el 41,1% dels pacients en el grup CDL vs un 45,6% en el grup CDF ($p=0,039$).

Resultats de la comparació pel que fa al consum de recursos sanitaris:

Durant el període de seguiment en el grup IECA-diürètic es va objectivar una disminució significativa amb l'ús de CDF del nombre de visites mèdiques (NVM) (7,16 vs 8,46, $p<0,001$), d'infermeria (10,33 vs 12,66, $p<0,001$) i del nombre d'analítiques realitzades (1,30 vs 1,44, $p=0,007$). Aquest fet es va complir també en el grup ARAll-diürètic, tant en el NVM (7,48 vs 8,53, $p<0,001$), d'infermeria (10,35 vs 12,59, $p<0,001$) i en el número d'analítiques realitzades (1,37 vs 1,50, $p=0,037$).

Variables associades a l'ús de CDF vs CDL:

En ambdós grups, l'edat dels pacients que van rebre CDF era significativament menor que els que van ser tractats amb CDL (69,94 vs 71,81 pel grup IECA-diürètic, $p < 0,001$; mentre que en el grup ARAII-diürètic l'edat va ser de 70,27 vs 71,54 anys, $p = 0,004$). Així mateix, l'antecedent de cardiopatia isquèmica va determinar un ús significativament major de CDL, amb una p estadísticament significativa en ambdós grups (en el grup IECA-diürètic: 12,6% vs 4,6%, $p < 0,001$; en el grup ARA II-diürètic: 10,9% vs 7,9%, $p = 0,015$). No hi va haver diferències significatives pel que fa a l'ús de CDF i CDL en funció de l'antecedent d'accident cerebrovascular, nefropatia, Diabetes Mellitus o nivells lipídics.

5. DISCUSSIÓ:

Els valors de control de la HTA que, en l'actualitat, disten de ser òptims, han despertat un notable interès en facilitar el compliment terapèutic del pacient, que es considera un dels factors més importants a l'hora d'aconseguir el correcte control d'aquesta patologia.

En l'actualitat estan proliferant nombroses combinacions farmacològiques de dosis fixes, sobre la base que l'incompliment terapèutic està directament relacionat amb el número de fàrmacs que el pacient ha d'utilitzar.

Diferents estudis previs han demostrat que l'ús de CDF comporta un significatiu millor compliment farmacològic (12-17). De fet, les actuals guies de la SEH-SEC legitimen l'ús de CDF com a primera opció en els pacients en els quals la TA inicial dista de la TA objectiu i en els que és esperable haver d'utilitzar més d'un fàrmac, així com en els pacients d'alt risc cardiovascular.

Menys evidències existeixen sobre si aquesta milloria en el compliment comporta una milloria significativa en la reducció de les xifres de TA i l'adquisició dels objectius terapèutics. De fet, la majoria dels estudis realitzats amb CDF han comparat la seva eficàcia enfront la monoteràpia i no enfront els mateixos principis actius administrats per separat (21). En relació a això, cal citar el recent meta-anàlisi publicat per Gupta i Cols. (22) en el qual, no obstant demostrar-se un millor compliment mitjançant les CDF, no es va evidenciar benefici en el control de la TA.

En el nostre estudi, per contra, els pacients tractats amb CDF (ja bé IECA-diürètic o bé ARA II-diürètic) van obtenir una milloria significativa de les xifres de TA i van assolir nivells de control tensional adequat en un número significativament superior de pacients. Donat que el número de principis actius i les dosis dels mateixos eren similars en tots els grups i, tot i que la base de dades no permetia demostrar diferències en el compliment dels nostres pacients, sembla lògic pensar que les diferències observades podrien explicar-se per aquest motiu, cosa que concorda amb la literatura existent (12-17).

Un altre aspecte a considerar quan s'escull un determinat tractament és l'impacte econòmico-sanitari que pot comportar. Alguns estudis han mostrat una reducció del cost sanitari amb l'ús de CDF en comparació amb CDL (18-20). El nostre estudi coincideix en què l'ús de IECA o ARA II amb diürètics en CDF va suposar un menor número de visites mèdiques, d'infermeria i analítiques. L'explicació més plausible radica en el millor control de la TA evidenciat en aquest grup, la qual cosa pot justificar el menor ús dels recursos del sistema sanitari.

Finalment, l'anàlisi multivariada dels factors determinants de l'ús de CDF versus CDL en el nostre estudi va mostrar que únicament l'edat major i l'antecedent de cardiopatia isquèmica es relacionaven amb l'ús de CDL.

6. CONCLUSIONS:

Com a resum dels resultats d'aquest estudi de cohorts prospectiu històric podem dir que l'ús de CDF comporta un benefici significatiu en el control de la TA, tant en el descens de les xifres tensionals com en assolir un adequat control. Donat que les poblacions analitzades són comparables en quant a les seves característiques basals, número de principis actius utilitzats i dosis, les diferències observades es podrien explicar per un major grau de compliment terapèutic.

Els pacients tractats amb CDF presenten, així mateix, un nombre significativament menor de visites mèdiques, visites d'infermeria i analítiques durant el període de seguiment, cosa que pot comportar un notable impacte econòmic sanitari.

7. BIBLIOGRAFIA:

- 1- Graham I, et al. Guías de práctica clínica sobre prevención de la enfermedad cardiovascular. Rev Esp Cardiol. 2008;61(1):e1-e49
- 2- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet. 2003; 362:1527-1535.
- 3- Kannel W. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA. 1996;275:1571-6
- 4- Walker W, Neaton JD, Cutler JA, Neuwirth R, Cohen JD. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MR-FIT Research Group. JAMA. 1992;268:3085-91
- 5- Assmann G, Schulte H. The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. Am Heart J. 1998; 116:1713-24
- 6- MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet. 1990; 335: 765-74
- 7- Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive

- participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet*. 2001; 358:1682-6
- 8- Coca A. Evolución del control de la hipertensión arterial en Atención Primaria en España. Resultados del estudio Controlpres 2003. *Hipertensión* 2005;22:5-14.
- 9- Halpem MT, Vincze G, Stewart WF, Khan ZM. Compliance with Hypertension therapy and long-term cardiovascular outcomes. *Journal of Hypertension* 2006; 24 (Suppl 4):S154.
- 10-Bakris GL et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36: 646-661.
- 11-Chrysant SG, et al. Using fixed-dose combination therapies to achieve blood pressure goals. *Clin Drug Investig*. 2008; 28(11): 713-34
- 12-Schweizer J, Hilsmann U, Neumann G, Handrock R, Klebs S. Efficacy and safety of valsartan 160/HCTZ 25 mg in fixed combination in hypertensive patients not controlled by candesartan 32 mg plus HCTZ 25mg in free combination. *Curr Med Res Opin*. 2007. Nov; 23(11): 2877-85
- 13-Neutel JM, et al. Prescribing patterns in hypertension: the emerging role of fixed-dose combinations for attaining BP goals in hypertensive patients. *Curr Med Res Opin*. 2008. Aug; 24(8): 2389-401. Epub 2008 Jul

- 14-Gerbino PP, Shoheiber O. Adherence patterns among patients treated with fixed-dose combination versus separate antihypertensive agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2007 Jun; 64(12): 1279-83
- 15-Hess G, Hill J, Lau H, Dastani H, Chaudhari P. Medication utilization patterns and hypertension-related expenditures among patients who were switched from fixed-dose to free-combination antihypertensive therapy. *P.T.* 2008. Nov; 33(11): 652-66
- 16-Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med.* 2007. Aug; 120(8): 713-9
- 17-Bangalore S, Shahane A, Parkar S, Messerli FH. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep.* 2007; Jun 9(3): 184-9
- 18-Brixner DI, Jackson KC, Sheng X, Nelson RE, Keskinaslan A. Assessment of adherence, persistence, and costs among valsartan and hydrochlorothiazide retrospective cohorts in free-and fixed-dose combinations. *Curr Med Res Opin.* 2008 Sep; 24(9): 2597-607
- 19-Dickson M, Plauschinat CA. Compliance with antihypertensive therapy in the elderly: a comparison of fixed-dose combination amlodipine/benazepril versus component-based free-combination therapy. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008; 8(1): 45-50
- 20-Muszbek N, Brixner D, Benedict A, et al. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract* 2008; 62:338-51

21-Hilleman DE, Ryschon KL, Mohiuddin SM, Wurdeman RL. Fixed-dose combination vs monotherapy in hipertensión: a meta-analysis evaluation.

J Hum Hypertens. 1999; 13:477-483

22-Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents. A Meta-Analysis.

Hypertension 2010 Feb; 55(2): 399-407

8. ANNEXES:

1. *Taula 1: Característiques basals en el grup IECA-diürètic:*

	COMBINACIONS DOSIS LLIURES	COMBINACIONS DOSIS FIXES	P
TENSIO ARTERIAL SISTOLICA (mmHg)	141,91 ± 19,43	142,49 ± 17,65	0,373
TENSIO ARTERIAL DIASTOLICA (mmHg)	78,19 ± 12,66	79,80 ± 12,32	<0,001
EDAT (anys)	71,81 ± 10,74	69,94 ± 10,82	<0,001
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	202,87 ± 35,71	203,68 ± 33,29	0,504
COLESTEROL LDL (mg/dl)	117,66 ± 21,39	118,26 ± 21,47	0,423
COLESTEROL HDL (mg/dl)	59,11 ± 19,40	59,61 ± 18,79	0,460
GLICÈMIA (mg/dl)	111,41 ± 35,64	110,40 ± 35,20	0,416
NEFROPATIA (%)	0,8	0,5	0,294
ANTECEDENT D'AVC (%)	5,5	5,0	0,636
OBESITAT (%)	29,7	30,8	0,514

2. Taula 2: Característiques basals en el grup ARA II-diürètic:

	COMBINACIONS DOSIS LLIURES	COMBINACIONS DOSIS FIXES	P
TENSIÓ ARTERIAL SISTÒLICA (mmHg)	145,19 ± 20,47	144,44 ± 19,33	0,378
TENSIÓ ARTERIAL DIASTÒLICA (mmHg)	79,11 ± 11,99	79,88 ± 12,07	0,133
EDAT (anys)	71,54 ± 10,44	70,27 ± 10,43	0,004
COLESTEROL TOTAL (mg/dl)	201,99 ± 34,56	202,33 ± 32,76	0,814
COLESTEROL LDL (mg/dl)	118,06 ± 22,03	117,51 ± 21,08	0,550
COLESTEROL HDL (mg/dl)	58,04 ± 15,36	58,96 ± 17,72	0,197
GLICÈMIA (mg/dl)	111,85 ± 34,16	112,52 ± 40,88	0,677
NEFROPATIA (%)	1,3	0,6	0,001
ANTECEDENT D'AVC (%)	4,1	5,3	0,193
OBESITAT (%)	35,3	27,9	<0,001