



Revisiones sistemáticas sobre prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Tesis doctoral

Memoria para optar al grado de Doctora presentada por

Eva Martín Ruiz

Escuela Andaluza de Salud Pública – Universidad de Sevilla

Directores

Ricardo Ocaña Riola

Antonio Olry de Labry Lima

Escuela Andaluza de Salud Pública.

Tutora:

Eugenia Gil Garcia

Universidad de Sevilla

Sevilla, Septiembre 2018

Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.
Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología.
Universidad de Sevilla

Doctorado en
Ciencias de la Salud



**“REVISIONES SISTEMÁTICAS SOBRE LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS
CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD”**

Tesis presentada para aspirar al grado de Doctora por Eva Martín Ruiz, dirigida por el Doctor Ricardo Ocaña Riola y el Doctor Antonio Olry de Labry Lima, y tutorizada por la Doctora profesora Eugenia Gil García.

Sevilla, Septiembre de 2018

El director (1)

Fdo. Ricardo Ocaña Riola

El director (2)

Fdo. Antonio Olry de Labry Lima

La tutora,

Fdo. Eugenia Gil García.

La doctoranda

Fdo. Eva Martín Ruiz

Ricardo Ocaña Riola, Doctor por la Universitat de Barcelona, profesor de la Escuela Andaluza de Salud Pública.

Certifica:

Que la memoria de tesis doctoral titulada **“Revisiones sistemáticas sobre la prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad”** presentada por Eva Martín Ruiz ha sido realizado bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el correspondiente tribunal.

Granada, 3 de septiembre de 2018

Fdo. Ricardo Ocaña Riola

Antonio Olry de Labry Lima, Doctor por la Universidad de Granada, técnico de proyectos de la Escuela Andaluza de Salud Pública.

Certifica:

Que la memoria de tesis doctoral titulada “**Revisiones sistemáticas sobre la prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad**” presentada por Eva Martín Ruiz ha sido realizado bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el correspondiente tribunal.

Granada, 3 de septiembre de 2018

Fdo. Antonio Olry de Labry Lima

Eugenia Gil García, Doctora por el Instituto De Estudios De la Mujer, Profesora Contratada Doctora del Departamento de Enfermería de la Facultad de Enfermería, Fisioterapia y Podología de la Universidad de Sevilla.

Certifica:

Que la memoria de tesis doctoral titulada “**Revisiones sistemáticas sobre la prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad**” presentada por Eva Martín Ruiz ha sido realizado bajo su tutela, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el correspondiente tribunal.

Granada, 3 de septiembre de 2018

Fdo. Eugenia Gil Garcia

*Dedicado a mis muchachos,
Aarón y Fermín*

AGRADECIMIENTOS

Tras haber llegado al fin de este trabajo de investigación, hoy por hoy soy más consciente, si cabe, de lo imprescindible que resulta contar con el apoyo de personas cercanas para poder llegar a su finalización con éxito.

Agradecer y nombrar a cada persona que de un modo u otro ha contribuido a que este trabajo sea posible, sería difícilísimo, ya que siempre, por mucho que me esfuerce, me quedaría alguien por mencionar.

Querría dar las gracias a todas esas personas que habéis estado cerca de mí, amigxs, compañerxs, familia. Por vuestras palabras de ánimo cuando las he necesitado, por confiar en mí y decirme que yo podía hacerlo, por no dejarme caer cuando me he sentido abrumada,... por tantas y tantas cosas, gracias de todo corazón.

También gracias a aquellas otras que no creyeron en mí, y pensaron que no podría conseguirlo, eso me hizo más fuerte. Hoy puedo mostraros que estabais equivocados.

Mi más sentido agradecimiento, a esas personas que han formado parte de mi vida y que ahora no estáis cerca, por vuestro apoyo y enseñanzas en tantos aspectos de mi vida, me habéis inspirado mucho.

A mis directores, compañeros y amigos, Ricardo y Antonio, por apoyarme, guiarme y enseñarme tanto, además de aguantarme, en algunas ocasiones reconozco que no he sido fácil. También, me gustaría hacer especial mención a David Epstein, mi "tercer director", que me ofreció la oportunidad de embarcarme en este proyecto y del que he aprendido tanto. Gracias por tu generosidad y el compartir conmigo parte de tus conocimientos. Todas tus preguntas y cuestionamientos, me han hecho aprender muchísimo. Sin vosotros, nada de esto hubiera sido posible. Yo no soy la misma desde que me puse a trabajar en esto a vuestro lado.

A Eugenia, por confiar tanto en mí.

A la Escuela en general, y a cada una de las personas que forman parte de ella en particular. Gracias a esta gran institución por darme esta oportunidad y por estar cerca de grandísimxs profesionales. Es todo un lujo formar parte de este equipo y tener como compañerxs a personas siempre dispuestas a solventar dudas, a orientarme en el camino cuando he estado perdida, a ayudarme en todo cuando lo he necesitado, a unas palabras de ánimo, a mostrarme su respaldo y comprensión. Sois muy grandes!

A mi querida Sala 5, la de ahora, las anteriores y las futuras. Grandes profesionales, mejoras personas si cabe, se aprende tanto a vuestro lado, ... Sin vuestro apoyo, comprensión y paciencia, nada de esto vería hoy su fin.

Y por supuesto, a mi familia, a mi madre, a mi padre, mis hermanas, mis sobrís y a mis cuñaos. Gracias por vuestro apoyo y por estar siempre a mi lado, por permitid mis ausencias y esos tiempos robados.

Ni que decir tiene a vosotros, Fermín y Aarón.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Abreviaturas.....	16
<i>Resumen</i>	17
CAPÍTULO 1	23
<i>Introducción</i>	25
<i>Objetivos</i>	37
<i>Resumen global de resultados</i>	41
Resumen de la investigación que da cumplimiento al Objetivo 1.	42
Resumen de la investigación que da cumplimiento al Objetivo 2.	45
Resumen de la investigación que da cumplimiento al Objetivo 3.	47
<i>Discusión</i>	49
<i>Conclusiones y recomendaciones</i>	61
<i>Bibliografía</i>	65
CAPÍTULO 2	75
<i>Informe de la relevancia científica de las publicaciones.</i>	77
<i>Copia completa de las publicaciones.</i>	81
Primary prevention of cardiovascular disease: an umbrella review of non-pharmacological interventions.	83
The benefits and risks of statins for primary prevention of mortality and cardiovascular events. Umbrella review	85
Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention.	87
<i>Anexos</i>	89
Anexo 1. Fichas Modelo utilizadas para la Extracción de datos.....	91
Anexo 2. Herramientas para la evaluación de la calidad metodológica utilizadas	93
Anexo 3. Registro de protocolo de revisión en PROSPERO.....	99
Anexo 4. Presentación en congreso internacional de trabajos que componen esta tesis: ..	105

Abreviaturas

ACC: siglas en inglés de American College of Cardiology.

ACV: Accidentes cerebrovasculares.

AHA: siglas en inglés de American Heart Association.

AMSTAR: Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews.

BMJ: British Medical Journal.

cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad.

CVD: Cardiovascular Disease.

ECA: Ensayos Clínicos Aleatorizados

ECV: Enfermedades Cardiovasculares.

EPIC: siglas en inglés de European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.

ESC: siglas en inglés de European Society of Cardiology.

GPC: Guía de Práctica Clínica.

Hab: habitantes.

HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A.

IC: Intervalo de Confianza.

NAOS: Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad.

NHS: siglas en inglés de National Institut for Health Research.

NICE: siglas en inglés de National Institute for Health and Care Excellence.

OCDE: Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos.

OMS (o WHO en sus siglas en inglés): Organización Mundial de la Salud (Word Health Organization).

PICO: Población, Intervención, Comparador, Resultados (Outcomes).

RR: Riesgo Relativo.

Resumen

Antecedentes

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) según cifras la Organización Mundial de la Salud (OMS), son el grupo de enfermedades más prevalentes y la principal causa de muerte en el mundo: representan el 30% de las defunciones, ocurriendo tres de cada cuatro en países con medios o bajos ingresos, afectando más a las mujeres que a los varones. Los factores de riesgo asociados, así como la naturaleza multifactorial de estos problemas de salud y su asociación con estilos de vida poco saludables, son bien conocidos: tabaquismo, dieta poco saludable y obesidad, inactividad física, presión arterial alta, diabetes y lípidos elevados, son algunos de ellos. Ante las elevadas cifras de prevalencia de ECV y las estimaciones de aumento de las mismas, a nivel mundial se plantea la intervención en esta área como una prioridad estratégica. Los focos de atención se centran en la actuación temprana basada en intervenciones no farmacológicas sobre estilos de vida saludables, y tratamientos farmacológicos allá donde se estiman necesarios.

Hay una extensa bibliografía sobre la efectividad de intervenciones no farmacológicas en materia de salud cardiovascular, por lo que se hace necesario realizar un trabajo de síntesis que ofrezca una visión de conjunto sobre la efectividad de dichas intervenciones para la prevención primaria.

Los tratamientos farmacológicos más extendidos para la prevención primaria son las estatinas. En los últimos años se han producido modificaciones en algunas guías de práctica clínica sobre la iniciación de tratamientos y sus posibles riesgos asociados, generando cierto debate al respecto. Resulta relevante ahondar en el estado actual de la cuestión, analizando la mejor evidencia disponible sobre la efectividad y riesgos asociados a este tipo de tratamientos.

La OMS reconoce que la no adherencia contribuye a la disminución de la eficacia para tratamientos crónicos, relación que también ha sido estudiada con las estatinas. Es conocido que el grado de adherencia a las estatinas difiere bien si se trata de estudios observacionales o de ensayos clínicos, o si se trata de prevención primaria o secundaria. La relación no ha sido ampliamente estudiada en contextos reales ligados a prevención primaria. Por ello, es pertinente profundizar en torno al impacto de la adherencia al tratamiento con estatinas y la aparición de eventos cardiovasculares y/o mortalidad.

El trabajo que se presenta forma parte de un proyecto más amplio titulado *EPIC –CVD: Individualised CVD risk assessment: tailoring targeted and cost- effective approaches to Europe’s diverse populations* financiado por 7th Framework programme on research, technological developmen and demostrattion de la Comisión Europea.

Objetivos

- 1) Describir la efectividad de intervenciones no farmacológicas disponibles en la literatura en prevención primaria para la disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad.
- 2) Determinar la efectividad del tratamiento con estatinas para la disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes sin historial de eventos cardiovasculares disponible en la literatura.
- 3) Estudiar la relación entre adherencia a tratamientos con estatinas, y la disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad en prevención primaria, disponible en la literatura para pacientes sin historial previo.

Métodos

Para dar cobertura a los objetivos 1 y 2 se han realizado dos trabajos de revisión de revisiones o *umbrella review* consultando diferentes bases de datos (PubMed Health, Effective Health Care Programa AHRQ, McMaster University, Cochrane Plus) hasta Julio de 2017 y Octubre de 2014 respectivamente. Se incluyeron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos. La calidad metodológica fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR.

En relación al objetivo 3, se consultaron las bases de PubMed y Tripdatabase, además de realizar una revisión manual de los artículos examinados, hasta Diciembre de 2016. Se seleccionaron estudios observacionales. La calidad metodológica fue evaluada mediante las Escalas Newcastle-Ottawa para cohortes y casos y controles.

En los tres casos, la población a estudio fueron personas adultas sin historial previo de ECV. Se excluyeron aquellos estudios realizados en poblaciones con problemas de salud específicos. Las extracciones de la información fueron realizadas de manera independiente por dos investigadores, triangulando las discrepancias con un tercer investigador.

Resultados

En relación al primer objetivo, tras el cribado de las referencias arrojadas por la búsqueda, se incluyeron en la síntesis final 24 revisiones, de las cuales 13 informan sobre los resultados de interés. La temática de las intervenciones recopiladas ha sido variada. De las incluidas, cuatro intervenciones encuentran significación estadística de la reducción del riesgo de ECV o mortalidad: suplementos de vitamina D, incremento del consumo de ácidos grasos omega 3, Qigong y “counselling” o educación para la modificación de factores de riesgo cardiovascular.

Para el segundo objetivo, seis revisiones cumplían con los criterios de inclusión, de las cuales, una de ellas, publicada en 2013 y elaborada por Cochrane Heart Group, fue considerada como la más actualizada, de mayor calidad metodológica y la que mejor respondía a la pregunta de investigación formulada. Esta revisión estimaba que el RR de mortalidad de las estatinas versus placebo es de 0.86 (IC 95% 0.79-0.94) y para eventos cardiovasculares, un RR de 0.65 (IC 95% 0.58-0.73). Las estatinas se asociaron a un mayor riesgo de padecer diabetes y problemas renales.

En cuanto al tercer objetivo, se incluyeron un total de 17 estudios en la síntesis cualitativa. En tres estudios (317.603 participantes) que evaluaron la enfermedad isquémica del corazón, se obtuvo una reducción del riesgo del 18% (IC 95% 14-22%, $I^2 = 0\%$); para los resultados agrupados en ECV a partir de dos estudios (131.477 participantes), la reducción del riesgo fue del 47% (IC 95% 36-56%, $I^2 = 84,7\%$) con un estudio que mostraba una mayor reducción que el otro; para los eventos cerebrovasculares, dos estudios (155.726 participantes) mostraron una reducción del riesgo del 26% (IC 95% 18-34% $I^2 = 0\%$), y para mortalidad calculada a partir de dos estudios (155.726 participantes), la reducción del riesgo fue del 49% (IC 95% 39-57% $I^2 = 62,4\%$). En otros cuatro estudios (147.859 participantes) compararon pacientes del grupo de mejor adherencia con el resto. La reducción del riesgo para ECV fue del 22% (IC 95% 6-27%, $I^2 = 0$).

Conclusiones

Con esta investigación se ha ofrecido, por un lado, una visión panorámica en torno a la efectividad en prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad a partir de intervenciones no farmacológicas, y por otro, sobre fármacos del grupo de las estatinas, y el estudio de la relación de la adherencia a dichos tratamientos con la prevención de eventos.

En relación a la efectividad de las intervenciones no farmacológicas, son cuatro las que muestran resultados significativos. Se requiere de investigación de mayor calidad metodológica de los

ensayos clínicos incluidos en las revisiones analizadas y un seguimiento más largo de las intervenciones.

Por otro lado, los tratamientos con estatinas se muestran altamente efectivos en la reducción del riesgo de padecer ECV y mortalidad, aunque a largo plazo, algunos trabajos apuntan a una posible elevación del riesgo a padecer diabetes y problemas renales. Dichos tratamientos deben ser considerados como un complemento, junto a unos hábitos de vida saludables.

La adherencia al tratamiento con estatinas se muestra como un elemento clave en la prevención primaria. La estandarización de las medidas de adherencia al tratamiento mejoraría la comparabilidad entre los estudios. La adherencia de los pacientes en el mundo real no se suele monitorizar ni evaluar con la misma facilidad y frecuencia que en los ensayos clínicos. Así, los resultados de esta revisión sugieren que los ensayos clínicos pueden elevar las cifras sobre los beneficios de las estatinas.

CAPÍTULO 1.

Introducción

Bajo el término de enfermedades cardiovasculares (ECV), se agrupan un conjunto de trastornos del corazón y de los vasos sanguíneos, dentro de las cuales se incluyen las enfermedades cardíacas coronarias (eventos como infarto de miocardio, angina de pecho), la cardiopatía reumática y la insuficiencia cardíaca, las enfermedades cerebrovasculares (como el ictus isquémico y hemorrágico), entre otras (1).

Según señala la Organización Mundial de la Salud (OMS), este grupo de enfermedades son actualmente las más prevalentes y la principal causa de muerte en el mundo. Cifras para el año 2012 estiman que 17,5 millones de personas murieron por esta causa, las cuales representaron el 30% de las causas de muerte a nivel mundial, y de dentro de éstas, 7,4 millones fueron por cardiopatías coronarias y 6,7 millones por accidentes cerebrovasculares (ACV). Las estimaciones sobre la distribución regional de estas defunciones indican que 3 de cada 4 se producen en países con medios o bajos ingresos (2,3), y éstas afectan más a las mujeres que a los varones (4,5). Los datos para Europa muestran que el porcentaje total de defunciones (para todas las edades) fue del 45 % para el año 2015 (6). Estadísticas publicadas en 2018 en la *European Heart Journal* con datos para 56 países miembros de la *Sociedad Europea de Cardiología*, (ESC, en sus siglas en inglés), muestran un continuo aumento en la prevalencia de las ECV en casi todos los países europeos, a pesar de la disminución de la mortalidad por esta causa (7). La mortalidad cardiovascular en Europa es más alta en mujeres que en varones (2,1 millones frente a 1,7), y las enfermedades cardiovasculares suponen un 49% del total de defunciones ocurridas en mujeres frente al 40% en los varones.

Entre las personas menores de 65 años, estas enfermedades continúan siendo la causa más común de muerte prematura entre los varones (en el caso de las mujeres es el cáncer). Señalar que la enfermedad isquémica del corazón y los ACV son las principales causas de pérdida de años perdidos. En Europa persisten grandes desigualdades en relación a las ECV según el nivel de ingresos del país: mientras que en los países de altos ingresos de Europa occidental representan algo menos del 30%, en países de ingresos medios suponen más del 50%. Así, el coste de las ECV es mayor que para cualquier otro problema de salud, lo que hace que la carga de la ECV en los países miembros de la ESC de ingresos medios sea, además de un problema de salud, también económico (8).

En España, también este grupo de enfermedades supone la principal causa de muerte cada año, siendo una tercera parte del total de defunciones producidas, de las cuales el 31% se deben a cardiopatía isquémica y el 28% a enfermedad cardiovascular (9). En la siguiente tabla, se muestran algunas tasas de mortalidad ajustadas por edad y según causa total y por sexo, relacionadas con enfermedades cardiovasculares. Los datos son referidos al año 2015, último año del que hay información disponible (10).

Tabla: Tasas ajustadas en España de mortalidad relacionadas con Enfermedades Cardiovasculares referidas al año 2015

	Hombres	Mujeres	Total
Tasa de mortalidad ajustada por edad por cardiopatía isquémica ⁱ por 100 000 hab.	55,5	21,7	36,7
Tasa de mortalidad ajustada por edad, por enfermedad cerebrovascular ⁱⁱ por 100 000 hab.	31,3	24,0	27,4
Tasa de mortalidad prematura por cardiopatía isquémica, ajustada por edad ⁱⁱⁱ , por 100 000 hab.	28,7	6,5	17,2
Tasa de mortalidad prematura por enfermedad vascular cerebral, ajustada por edad ³ , por 100 000 hab.	11,3	6,1	8,6

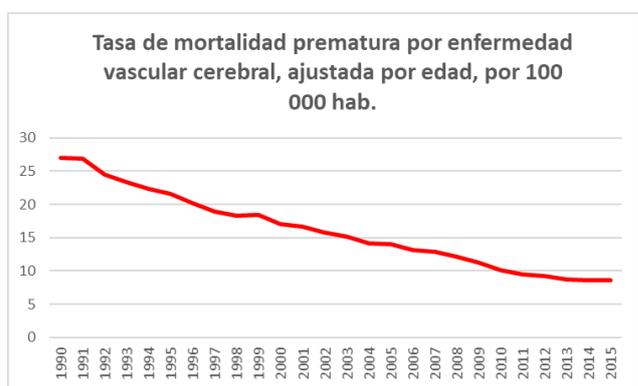
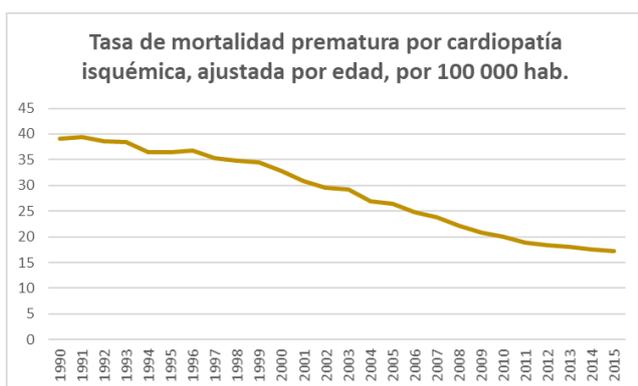
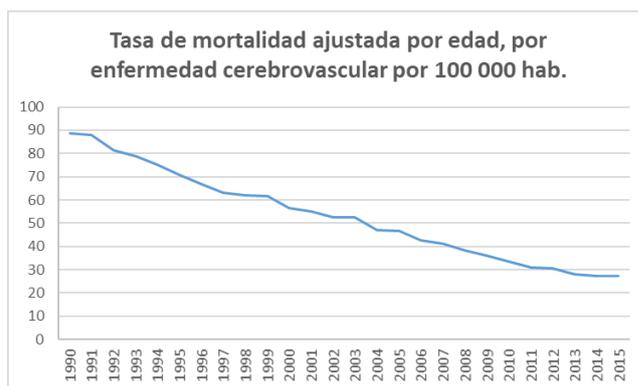
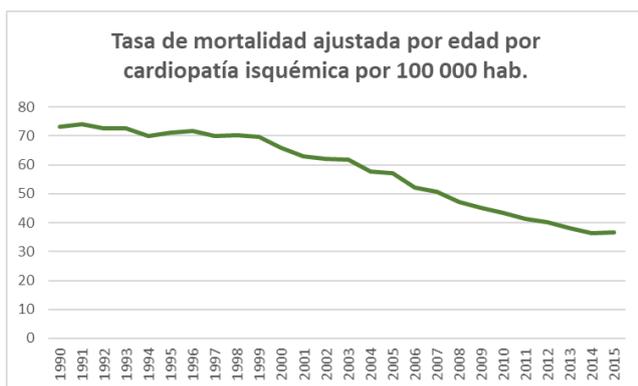
Fuente: Datos referidos al año 2015. Extraídos de Indicadores Clave Sistema Nacional de Salud. <http://inclasns.msssi.es/main.html>. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

A continuación, de manera gráfica se presentan las cifras y evolución de las tasas anteriormente citadas para el periodo de 1990 a 2015 en los que se puede observar una clara tendencia descendente de estos datos de mortalidad referidos a España.

ⁱ En el numerador se consideran todas las defunciones por enfermedad isquémica del corazón (CIE-10 I20-I25). Se obtienen las tasas ajustadas por edad, utilizando como población estándar la población europea.

ⁱⁱ Incluye en el numerador todas las defunciones por enfermedad cerebrovascular (CIE-10 I60-I64). Se obtienen las tasas ajustadas por edad, utilizando como población estándar la población europea.

ⁱⁱⁱ Referida a defunciones y población menor de 75 años.



Fuente: Datos referidos al periodo 1990 - 2015. Extraídos de Indicadores Clave Sistema Nacional de Salud. <http://inclasns.msssi.es/main.html>. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

En cuanto a las cifras por hospitalización por problemas de salud relacionados con las ECV^{iv}, para el año 2015, último año para en que hay información disponible en España, oscilan entre 3,52 de la Tasa ajustada de hospitalización por enfermedad hipertensiva por 10 000 hab y 14,63 de la Tasa ajustada de hospitalización por enfermedades cerebrovasculares, por 10 000 hab.

^{iv} Tasas ajustada por edad. La inclusión de hospitales privados en el CMBD se inicia en 2005 y se incrementa paulatinamente. La serie se inicia en 2010, año en que la cobertura supera ya el 85%-90% de las altas de hospitales de agudos.

Tabla: Tasas ajustadas de hospitalización para diferentes causas por 10 000 hab para el periodo 2010 – 2015.

	AÑO	Hombres	Mujeres	Total
Tasa ajustada de hospitalización por infarto agudo de miocardio, por 10 000 hab.	2010	14,15	3,85	8,72
	2011	13,61	3,80	8,44
	2012	13,85	3,84	8,57
	2013	13,67	3,81	8,51
	2014	13,14	3,72	8,21
	2015	13,13	3,67	8,18
Tasa ajustada de hospitalización por enfermedades cerebrovasculares, por 10 000 hab.	2010	19,9	11,91	15,59
	2011	19,54	11,64	15,30
	2012	19,16	11,69	15,14
	2013	18,85	11,52	14,93
	2014	18,5	11,43	14,72
	2015	18,5	11,26	14,63
Tasa ajustada de hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva por 10 000 hab	2010	14,63	10,41	12,35
	2011	14,76	10,41	12,41
	2012	15,02	10,63	12,64
	2013	14,84	10,07	12,24
	2014	14,96	10,17	12,36
	2015	15,48	10,37	12,70
Tasa ajustada de hospitalización por enfermedad hipertensiva por 10 000 hab	2010	3,95	3,40	3,70
	2011	3,77	3,32	3,58
	2012	3,83	3,29	3,58
	2013	3,88	3,21	3,56
	2014	3,83	3,29	3,58
	2015	3,87	3,14	3,52

Fuente: Datos referidos al periodo 2010 - 2015. Extraídos de Indicadores Clave Sistema Nacional de Salud. <http://inclasns.msssi.es/main.html>. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Los factores de riesgo asociados, así como la naturaleza multifactorial de estas enfermedades y su asociación con estilos de vida poco saludables, son bien conocidos: tabaquismo, dieta poco saludable y obesidad, inactividad física, presión arterial alta, diabetes y lípidos elevados (11), son algunos de ellos. A todos ellos se les atribuye que causan alrededor del 80% de las enfermedades coronarias y cerebrovasculares que se producen (3). Además, subrayar

que según la OMS, el 80% de los infartos de miocardio y de los AVC prematuros son prevenibles (2). El porcentaje de mortalidad ligado a las ECV en personas por debajo de los 70 años de edad se estima en el 34% (12).

Ante estas elevadas cifras, y ligado a sus causas evitables, la comunidad internacional, así como otras iniciativas regionales y nacionales se plantean desde hace años la intervención en esta área como una prioridad estratégica (13–16). Así, bajo el amparo de la OMS en 2013, se desarrolló el *"Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles 2013-2020"* dentro de las que se incluyen las ECV, en sus programas para la reducción de la mortalidad (17). En 2016 comenzó el despliegue de *la Estrategia Global de la OMS en Dieta, Actividad física y Salud; la Declaración de Viena sobre Nutrición y enfermedades no transmisibles en el contexto de Salud 2020*, la cual contempla como las dietas no saludables, el sobrepeso y la obesidad son importantes problemas para la salud pública de la población adulta y de la infancia (18,19). Este tipo de dietas no saludables se caracterizan por la ingesta elevada de grasas saturadas, grasas "trans", y un bajo consumo de frutas, vegetales y pescado (19,20). La OMS cifra en 2,7 millones las muertes en el mundo que son atribuibles a este tipo de dietas, siendo una de las principales causas de enfermedades coronarias de alrededor el 31%, el 19% de cánceres gastrointestinales, y el 11% de los ACV.

Entre factores de riesgo asociados al sobrepeso y la obesidad, destacan el sedentarismo y la dieta poco saludable (20). Durante las dos últimas décadas, la OMS ha establecido el sedentarismo como uno de los principales factores de riesgo para la patología cardiaca isquémica (21). Se estima que relacionado con el incremento de las cifras de sobrepeso y la obesidad así como al envejecimiento de la población producido durante las dos últimas décadas, la carga de ECV se verá incrementada en el futuro (20,22–25).

En este contexto, los datos epidemiológicos disponibles para España publicados por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para población general adulta, muestran una prevalencia del consumo de tabaco en el año 2014 del 22,9%, cifra que se ha ido reduciendo en los últimos años (para 2011 era del 24,0%). Por otro lado, la prevalencia de sobrepeso para el periodo 1993 a 2014 ha oscilado entre el 36,0 y el 35,7% respectivamente, alcanzando un pico máximo en 2009 de 37,7%; los datos para obesidad han seguido una tendencia ascendente, pasando de 9,2% en 1993 a 16,9% en 2014, siendo la prevalencia más elevada en 2011 con 17,0%. Por último destacar la cifra referida al sedentarismo, para el año 2014 se situaba en 36,7% que representa un descenso con la existente en 2011 de casi 8 puntos porcentuales (10).

Por todo lo anterior, los focos de atención se centran en la actuación temprana basada en una serie de intervenciones no farmacológicas para la prevención primaria de eventos relacionados con las ECV y la mortalidad, junto a los tratamientos farmacológicos. Desde hace algunos años, se desarrollan diferentes programas de salud pública para el abandono del hábito tabáquico, la reducción de la ingesta de grasas y azúcar en la dieta, así como la promoción del incremento de la actividad física, entre otras, todas ellas forman parte de las iniciativas para la

reducción de las cifras de ECV (3,12). Según la OMS, las políticas públicas apropiadas, así como la consolidación de cambios ambientales, podrían provocar importantes reducciones en las ECV (12,17). En este sentido, la American College of Cardiology (ACC) (26), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (25) o la Estrategia NAOS (Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad) en nuestro país (27), son organizaciones o estrategias nacionales que abogan por la incorporación de estilos de vida saludables a través de la dieta saludable, la práctica de ejercicio con regularidad, la reducción o evitación del consumo de tabaco y el mantenimiento de un peso saludable, como intervenciones prioritarias para la promoción de salud, estableciendo la incorporación de tratamientos farmacológicos limitado a aquellos casos en los que se definan como necesarios. Son muchos los beneficios atribuidos a los estilos de vida saludables para la mejora de la calidad de vida, de ahí que se hagan recomendaciones basadas en intervenciones en torno a la alimentación saludable, la práctica de ejercicio, la reducción de peso, entre otras posibles. Entre sus beneficios se destacan la reducción de la tensión arterial o los niveles lipídicos en sangre, es decir, aspectos relacionados con la mejora y control de las condiciones de determinados parámetros en nuestro organismo, pero, ¿en cuánto podría cifrarse esa efectividad en la prevención de eventos cardiovasculares y/o mortalidad en prevención primaria? ¿Cuál es la efectividad de estas intervenciones en la prevención de la aparición de enfermedad y/o mortalidad? ¿Cuáles son más efectivas? Se he generado mucha bibliografía sobre la efectividad de este tipo de intervenciones no farmacológicas en la reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad, por lo que se hace necesario realizar un trabajo de síntesis al respecto.

A pesar de esas cifras de alarma señaladas anteriormente, son muchos los países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) que se han puesto a trabajar en esta línea y en los últimos años, han conseguido una reducción constante en las tasas de mortalidad cardiovascular (6). Según algunos autores, este descenso parece estar motivado entre otras posibles causas, por la reducción de algunos factores de riesgo, como por ejemplo el control de los niveles de colesterol total y la presión arterial (28,29). También, este descenso se relaciona con el desarrollo de los servicios de atención en salud: la mejora en la atención de la respuesta de emergencia ante eventos agudos de ECV, el perfeccionamiento de la atención/prevención secundaria y, a largo plazo, con aspectos ligados a la incorporación en el arsenal terapéutico en Atención Primaria de una serie de fármacos dirigidos a la prevención primaria.

Dentro de los tratamientos farmacológicos, las estatinas (o inhibidores de la HMG - CoA reductasa) son los tratamientos más prescritos para la prevención primaria de estos eventos tanto primaria como secundaria (30). Su acción primordial se basa en su capacidad para reducir la concentración plasmática de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Este grupo de fármacos está indicado en casos de hipercolesterolemia, hiperlipemia y para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes clasificados de alto riesgo cardiovascular. Es en la década de los 90 cuando se publican trabajos sobre este tipo de fármacos, avalando su uso como tratamientos de primera elección (31). Actualmente, la prescripción de éstos fármacos en pacientes de alto riesgo queda avalado por las guías de práctica clínica, hecho que ha conllevado

a un aumento constante de su promoción y uso (30,32). La literatura muestra la asociación del tratamiento con estatinas a una reducción significativa del riesgo de aparición de eventos cardiovasculares así como en la mortalidad tanto en la prevención primaria como secundaria (26,33–36).

En los últimos años se han producido modificaciones en algunas guías de práctica clínica, como son las del NICE (37) y la ACC de la American Heart Association guideline (AHA) (26) en las que se ampliaba la población susceptible a recibir este tipo de tratamientos con la reducción del umbral de riesgo cardiovascular de los pacientes (sistemas de cuantificación del riesgo individual). Estas recomendaciones, junto con las publicaciones de dos artículos en el British Medical Journal (BMJ) en 2013, de Abramson (38) y Malhotra (39), mostrando resultados opuestos sobre los beneficios en determinados grupos de población y la utilización de tratamiento con estatinas, generó un fuerte debate en la literatura científica y el cuestionamiento del uso de estatinas en un balance riesgo- beneficio para personas de bajo riesgo cardiovascular (40). Por todo ello, el BMJ encargó la realización de un panel de personas expertas independientes al hilo de la discusión suscitada (41). Las conclusiones de dicho panel fueron que los análisis realizados por Abramson (38) y Malhotra (39) era adecuadas a partir de los datos proporcionados por los ensayos analizados, concluyendo que las diferentes investigaciones podían llegar a diferentes resultados utilizando los mismos datos (41).

En este sentido, y como parte del debate suscitado, Ioannidis (40) cuestiona que siguiendo las recomendaciones anteriormente citadas, un 32% de personas con edades entre 40-79, cumplirían con los criterios de indicación de estatinas cuando el pronóstico del riesgo cardiovascular, es decir, la probabilidad de sufrir ECV se determina en un plazo de 7,5 a 10 años, lo que supondría un total de 1.000 millones de personas en el mundo deberían estar bajo este tratamiento extrapolando los datos a la población mundial. Se habla por tanto de una “estatinización” masiva poblacional y la expansión de los posibles riesgos asociados a su uso (42). Por todo ello, es relevante ahondar en el estado actual de la cuestión, analizando la mejor evidencia disponible actual sobre la efectividad y riesgos asociados a este tipo de tratamientos.

Otro factor importante a tener en cuenta en la reducción de los eventos cardiovasculares y los tratamientos farmacológicos, es la adherencia al tratamiento. La OMS reconoce que la no adherencia contribuye a la disminución de la eficacia para tratamientos crónicos (43), hecho que ha sido estudiado con las estatinas (44). El término de *adherencia* hace referencia a tres dimensiones: por un lado, la aceptación del paciente a la necesidad del tratamiento; por otro, la persistencia, que supone la toma de la medicación durante el tiempo de tratamiento indicado; y cumplimiento, entendido como el seguimiento de las pautas prescritas en cuanto a dosis y tiempo (45). Se define la adherencia como *el grado en que el modo de proceder de un paciente ante un tratamiento, se corresponde con las recomendaciones y/o prescripción realizada por profesionales sanitarios* (43). Hay cierta tendencia a la utilización como palabras sinónimas *adherencia* y

cumplimiento, aunque esta última hace referencia a que el paciente cumple o sigue con lo prescrito, pero no supone esa aceptación que sí se asocia a la adherencia.

Un meta-análisis realizado con una amplia muestra (cerca de 380.000 participantes), mostró diferencias estadísticamente significativas en la adherencia al tratamiento farmacológico para la prevención de enfermedades cardiovasculares en prevención primaria y secundaria: 50% y 66%, respectivamente ($p = 0,012$) (46). También, el estudio de Lemstra et al. (47), encontró que el grado de adherencia al año de tratamiento con estatinas fue del 49,0% para los estudios observacionales y de 90,3% para los ensayos clínicos. También este estudio analizó las variables relacionadas con la adherencia y encuentra que, de las 147 variables que estudia, hay asociación estadística en seis variables para la no adherencia: prevención primaria (Riesgo Relativo, RR = 1,52); nuevos usuarios de estatinas (RR = 1,46); copago (RR = 1,28); personas de bajos ingresos económicos (RR = 1,26); la realización de menos de 2 pruebas para la determinación del índice de lípidos (RR = 1,38), y no tener hipertensión (RR = 1,16). En esta línea señalar que en las condiciones en las que se realiza la asistencia sanitaria, la adherencia en un ensayo clínico varía de la práctica asistencial diaria o la vida real, siendo por lo general superiores las cifras de adherencia en los ensayos clínicos. Si bien varios artículos han informado sobre algún tipo de relación entre la adherencia a las estatinas y los resultados clínicos con diversos datos y métodos (48–51), la relación no ha sido ampliamente estudiada en los casos relacionados con la prevención primaria. Con todo ello surge la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es el impacto de la adherencia al tratamiento y la aparición de eventos cardiovasculares y/o mortalidad en personas sin historial previo de ECV?

Por otro lado, resulta importante señalar en este trabajo aspectos relacionados con los métodos de revisión bibliográfica. El valor y utilidad de los trabajos de revisiones de la literatura científica, hoy por hoy, está fuera de toda duda para el manejo de la ingente cantidad de información disponible. Por tanto, se hacen necesario, la incorporación de trabajos de identificación, evaluación y síntesis de la evidencia con el propósito de acercar a pacientes, profesionales y personal investigador, entre otros posibles colectivos, trabajos que ayuden a la toma de decisiones con la mejor información y evidencia disponible en el momento (52). La proliferación de este tipo de trabajo en los últimos años, ha sido exponencial. Un estudio clásico en materia de revisiones de la literatura publicado en 2010, cifraba en once las publicaciones diarias de revisiones sistemáticas (53). Esta cifra ha aumentado considerablemente. Atendiendo únicamente a las cifras, a modo de ejemplo de Pubmed: los trabajos que ofrece la búsqueda del término libre “*systematic review*” y limitando a trabajos de revisión, en 2010 había publicadas 85.144, a fecha 15 de agosto de 2018, la cifra asciendía a 2.418.405

En 1972 A.L Cochrane estableció los principios para el desarrollo de un método científico basada en la síntesis y revisión actualizada de la literatura en la que se debe basar la toma de decisiones sanitarias con la evidencia disponible. Se suele utilizar su publicación de *Efectividad y eficiencia: reflexiones al azar sobre los servicios sanitarios* (54), como un hito en el origen de la

Práctica Sanitaria Basada en la Evidencia. El desarrollo y auge de los métodos de síntesis de la literatura científica llega hasta nuestros días con el avance de las revisiones sistemáticas, así como algunas variaciones o desarrollos posteriores como son: la revisión de revisiones (también conocidas por su denominación en inglés *umbrella review* o revisión paraguas) y más recientemente, las *scoping review* o revisiones sistemáticas exploratorias.

En la presente investigación se han realizados tres trabajos de revisión: una revisión sistemática, y dos revisiones de revisiones. Según el grupo Cochrane, una revisión sistemática de intervenciones, *“tiene como objetivo reunir toda la evidencia empírica que cumple unos criterios de elegibilidad previamente establecidos, con el fin de responder una pregunta específica de investigación. Utiliza métodos sistemáticos y explícitos, que se eligen con el fin de minimizar sesgos, aportando así resultados más fiables a partir de los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones”* (52). Este tipo de trabajos puede incluir además un meta-análisis, es decir, un método estadístico utilizado para el resumen cuantitativo de los resultados de los estudios incluidos. Así, este tipo de trabajos, tratan de proporcionar un alto nivel de evidencia sobre la eficacia de las intervenciones en temas de salud; para ello se sintetiza la mejor información disponible sobre las intervenciones sanitarias, y se analiza *“la evidencia o las pruebas a favor o en contra de la efectividad y conveniencia de los tratamientos (medicación, cirugía, educación, etc.) en circunstancias específicas”* (52).

La principal característica diferenciadora entre la revisión de revisiones y la revisión sistemática radica en cuanto a los criterios de inclusión definidos, concretamente con el “tipo de estudios” a incluir: en la revisión de revisiones se incluyen para su síntesis y análisis, únicamente trabajos de revisiones sistemáticas (55). Señalar también que la proliferación de estos trabajos se debe a la necesidad creciente de disponer de “evidencia rápida”, por lo que el enfoque simplificado que supone este método, contribuye a mejora en el proceso de toma de decisiones informadas. Este método resulta también especialmente útil para la síntesis de evidencia de intervenciones diversas en torno a un mismo problema de salud, o sobre una intervención dirigida a diferentes poblaciones de referencia, o para contrastar las revisiones publicadas, entre algunos posibles ejemplos. Es importante destacar que no se trata de volver a sintetizar lo contenido en esas revisiones. Muestran la consistencia de la evidencia en torno a una pregunta de investigación, permitiendo la identificación de hallazgos contradictorios o discrepantes y permite así explorar las razones sus posibles razones (55).

La investigación que se presenta en las páginas que siguen, se enmarca dentro de un proyecto mucho amplio titulado: *EPIC –CVD: Individualised CVD risk assessment: tailoring targeted and cost- effective approaches to Europe’s diverse populations*. Un ambicioso y multidisciplinar proyecto que obtuvo financiación en la convocatoria del 7th Framework programme on research, technological developmen and demostrattion de la Comisión Europea (56). Para su desarrollo, contó con la participación de 28 organizaciones/ socios diferentes pertenecientes a 10

países europeos. Esta iniciativa tiene como objetivo general proporcionar un menú de opciones basadas en la evidencia para la evaluación de riesgos de ECV que sea rentable y que permita a las economías cada vez más limitadas de recursos de la Unión Europea, lograr una atención sanitaria predictiva más personalizada. Así, las líneas de actuación se dividían en cuatro líneas de investigación principales:

1. Creación de un marco para desarrollar nuevos enfoques de evaluación de riesgos.
2. Análisis de factores relacionados con la nutrición en un gran estudio prospectivo.
3. Análisis de biomarcadores intermedios y composición genética en ECV incidente.
4. Prueba de utilidad clínica y de salud pública.

El trabajo que aquí se presenta, se inserta en la primera línea de investigación, y forma parte de una investigación más amplia que se centró, por un lado, en la revisión de la literatura para documentar, y posteriormente nutrir un modelo a utilizar por el personal sanitario que permitiera evaluar los riesgos de las personas, asignar tratamientos, para así incidir en la prevenir enfermedades cardiovasculares. Concretamente, la utilización de la información tenía como fin:

- Mejorar la precisión de la predicción del riesgo cardiovascular. Para lo cual, se ha trabajado en la revisión de herramientas para su predicción y de intervenciones a desarrollar que pudieran contribuir a la reducción de dicho riesgo.
- Maximizar el potencial de cambio de comportamiento en pacientes y personal sanitario a través de la atención personalizada sobre estilos de vida, lo que lleva a una mejor "toma de decisiones clínicas y resultados clínicos". Para ello, se pretendió estudiar qué intervenciones son las más efectivas y recomendables para cada persona.
- Contribuir a la prevención de otros posibles problemas de salud relacionados con las elecciones de estilo de vida y de gran importancia para la salud pública en Europa, como la obesidad, la diabetes tipo 2 y ciertos cánceres, lo que nuevamente conduce a mejores resultados clínicos.
- Complementar las actividades de salud pública que apuntan a reducir el riesgo poblacional general de enfermedad cardiovascular promoviendo un estilo de vida saludable (dieta, ejercicio, evitación de fumar, entre otras posibles).

Objetivos

Objetivo general:

Realizar una síntesis de la literatura científica en torno a la prevención primaria para la reducción de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Objetivos específicos:**Objetivo 1:**

Describir la efectividad de intervenciones no farmacológicas disponibles en la literatura en prevención primaria para la disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Objetivo 2:

Determinar la efectividad del tratamiento con estatinas para la disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes sin historial de eventos cardiovasculares disponible en la literatura.

Objetivo 3:

Estudiar la relación entre adherencia a tratamientos con estatinas, y la disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad en prevención primaria, disponible en la literatura para pacientes sin historial previo.

Resumen global de resultados

Resumen de la investigación que da cumplimiento al Objetivo 1.

Describir la efectividad de intervenciones no farmacológicas disponibles en la literatura en prevención primaria para la disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad.

Trabajo aceptado para su publicación:

Martín-Ruiz E, Olry de Labry A, Epstein D. Primary prevention of cardiovascular disease: an umbrella review of non-pharmacological interventions. An. Sist. Sanit. Navar. doi.org/10.23938/ASSN.0316 (ahead of print)

Métodos:

Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed Health, Effective Health Care Program AHRQ, McMaster University y Cochrane Plus, mediante los términos “primary prevention” y “cardiovascular disease” hasta Julio de 2017. Se incluyeron revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones de revisiones sistemáticas realizadas con adultos sin historial previo de enfermedades cardiovasculares, cuyo objetivo fuese determinar la efectividad de intervenciones no farmacológicas para disminuir la mortalidad, eventos cardiovasculares, y eventos adversos. Se excluyeron aquellos estudios realizados en poblaciones con problemas de salud específicos. La extracción de la información fue realizada de manera independiente por dos investigadores, triangulando las discrepancias con un tercer investigador. La calidad metodológica fue evaluada mediante la herramienta AMSTAR.

Resultados:

La búsqueda arrojó un total de 643 referencias, tras eliminar aquellos duplicados y que no cumplieran con los criterios de inclusión, se incluyeron en la síntesis final un total de 24 revisiones, de las cuales 13 informan sobre los resultados de interés. En cuanto a la temática de las revisiones incluidas: 4 revisiones estaban relacionadas con intervenciones dietéticas; 7 sobre suplementos dietéticos; 4 sobre dieta y suplementos; 4 sobre actividad física y mental; 1 sobre meditación trascendental; 2 sobre intervenciones sobre factores de riesgo, 1 sobre intervenciones digitales en salud y otra sobre chequeos generales de salud. La calidad metodológica de las revisiones fue alta.

De todas las incluidas, cuatro intervenciones encuentran significación estadística de la reducción del riesgo de CVD o mortalidad: suplementos de vitamina D, incremento del consumo de ácidos grasos omega 3, Qigong y “counselling” o educación para la modificación de factores de riesgo cardiovascular. Siete estudios informan sobre eventos adversos, siendo estos menores o no significativos respecto del grupo de control.

Conclusiones:

A pesar de la variedad de intervenciones recogidas, cuatro intervenciones son las que muestran una reducción estadísticamente significativa en CVD o mortalidad total. Se requiere de investigación de mayor calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones analizadas y un seguimiento más largo de las intervenciones.

El protocolo de este trabajo fue registrado en PROSPERO (CRD 42015016447 <http://www.crd.york.ac.uk>). (57)

Resumen de la investigación que da cumplimiento al Objetivo 2.

Determinar la efectividad del tratamiento con estatinas para la disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes sin historial de eventos cardiovasculares disponible en la literatura.

Trabajo publicado:

Martín-Ruiz E, Olry de Labry A, Epstein D. The benefits and risks of statins for primary prevention of mortality and cardiovascular events. [European journal of clinical pharmacy, 2016; 18 \(5\):7-7.](#)

Métodos

Revisión de revisiones sobre la efectividad de los tratamientos con estatinas en prevención primaria sobre el riesgo relativo de mortalidad, eventos cardiovasculares no fatales y eventos adversos en pacientes sin historial de eventos cardiovasculares disponible en la literatura. Se revisaron las bases de datos de PubMed Health y Cochrane Library hasta Octubre de 2014, usando los términos de “statin”, “primary prevention” y “cardiovascular disease”.

Resultados

Seis revisiones cumplían con los criterios de inclusión, de las cuales, una de ellas, publicada en 2013 y elaborada por Cochrane Heart Group, fue considerada como la más actualizada, de mayor calidad metodológica y la que mejor respondía a la pregunta de investigación formulada. Esta revisión estima que el RR de mortalidad de las estatinas versus placebo es de 0.86 (IC 95% 0.79-0.94) y para eventos cardiovasculares, un RR de 0.65 (IC 95% 0.58-0.73). Las estatinas se asociaron a un mayor riesgo de padecer diabetes y problemas renales.

Conclusiones

Los tratamientos con estatinas se muestran altamente efectivos en la reducción del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y mortalidad, aunque a largo plazo, algunos trabajos apuntan a una posible elevación del riesgo a padecer diabetes y problemas renales. En este

sentido, el ensayo clínico (Jupiter study) fue uno de los que identificó el riesgo de eventos adversos. Sin embargo, es relevante destacar que en este ensayo fueron incluidos participantes con sobrepeso y de más edad, con proteína c- reactivada elevado, por lo que sus resultados no se pueden generalizar a la población general. En este sentido, se requiere de mayor investigación sobre los posibles eventos adversos de los tratamientos con estatinas.

Resumen de la investigación que da cumplimiento al Objetivo 3.

Estudiar la relación entre adherencia a tratamientos con estatinas, y disminución de eventos cardiovasculares y mortalidad en prevención primaria, disponible en la literatura para pacientes sin historial previo.

Trabajo publicado:

Martin-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention. [J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2018;23\(3\):200-215. doi: 10.1177/1074248417745357.](#)

Métodos:

Revisión sistemática realizada con la consulta de las bases referenciales MedLine (a través de PubMed) y Tripdatabase. Se utilizaron términos libres y tesauros, además de realizar una revisión manual de los artículos revisados, hasta Diciembre de 2016. Se seleccionaron aquellos estudios que evaluaban la asociación la adherencia a estatinas y eventos cardiovasculares o mortalidad en pacientes con tratamiento con estatinas sin historial previo de enfermedades cardiovasculares (prevención primaria). Se excluyeron aquellos que analizaban los factores relacionados con adherencia, casos clínicos y series de casos y aquellos publicados en idioma diferente al inglés o castellano. La extracción de la información fue realizada por dos investigadores independientemente, triangulando las discrepancias con un tercer investigador. La calidad metodológica fue evaluada mediante las Escalas Newcastle-Ottawa para cohortes y casos y controles, según el caso.

Resultados:

Un total de 17 estudios fueron incluidos en la síntesis cualitativa, cuatro de ellos respondían al diseño de casos y controles anidados a una cohorte retrospectiva y, el resto eran estudios de cohortes. En 7 estudios se comparaban los pacientes con una mejor adherencia, frente a los de peor adherencia. En 3 estudios (317.603 participantes) que evaluaron la enfermedad isquémica del corazón, se obtuvo una reducción del riesgo del 18% (IC 95% 14-22%, I²= 0%); para los resultados agrupados en enfermedades cardiovasculares a partir de 2 estudios (131.477

participantes), la reducción del riesgo fue del 47% (IC 95% 36-56%, $I^2 = 84,7\%$) con un estudio que mostraba una mayor reducción que el otro; para los eventos cerebrovasculares, 2 estudios (155.726 participantes) mostraron una reducción del riesgo del 26% (IC 95% 18-34% $I^2 = 0\%$), y para mortalidad calculada a partir de 2 estudios (155 726 participantes), la reducción del riesgo fue del 49% (IC 95% 39-57% $I^2 = 62,4\%$). En otros 4 estudios (147.859 participantes) compararon los pacientes del grupo de mejor adherencia con el resto. La reducción del riesgo para enfermedades cardiovasculares fue del 22% (IC 95% 6-27%, $I^2 = 0$).

Conclusiones:

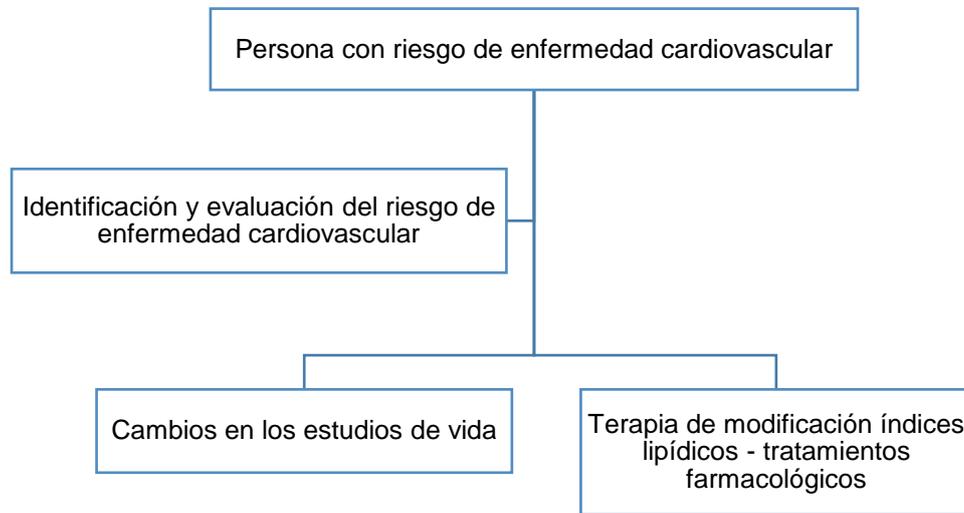
La adherencia al tratamiento con estatinas se muestra como un elemento clave en la prevención primaria de eventos cardiovasculares, aunque al proceder estos datos de estudios observacionales, no se puede descartar el riesgo de sesgo por posibles factores de confusión. La estandarización de las medidas de adherencia al tratamiento mejoraría la comparabilidad entre los estudios. Se necesita más investigación para el diseño de intervenciones efectivas para mejorar la adherencia de los pacientes.

Discusión

En la presente investigación compilada a través la publicación de tres artículos, se ha ofrecido, por un lado, una visión panorámica en torno a la efectividad en prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad a partir de intervenciones no farmacológicas, y por otro, las farmacológicas, concretamente con fármacos del grupo de las estatinas, y el estudio de la relación de la adherencia a dichos tratamientos con la prevención de eventos. Los resultados de dichas investigaciones ya han sido discutidos en los artículos correspondientes que se acompañan, por lo que en las páginas que siguen en esta sección de discusión, pretendo ofrecer una visión más amplia e integradora de los tres trabajos desarrollados, así como dedicar un breve espacio a la comparación y debate sobre los métodos utilizados.

Los resultados descritos en esta investigación están alineados con las recomendaciones del informe recientemente publicado del *NICE Impact cardiovascular disease prevention* (Mayo 2018) (29). Este informe establece como una prioridad en las líneas de actuación del sistema de salud de Reino Unido: ahondar en la mejora de la salud cardiovascular de su población, partiendo de la importancia de trabajar con la ciudadanía y pacientes, desde la prevención primaria incidiendo en estilos de vida saludables y el uso de fármacos únicamente cuando sea necesario su uso. Por ello, establece entre sus líneas de actuación, centrarse en los cambios de estilos de vida para la reducción de la incidencia de ECV y, a su vez, ayudar a prevenir otras causas principales de muerte y enfermedad. Diseña unos sencillos algoritmos a seguir y establece que, tras la valoración y estimación del riesgo cardiovascular, es importante comenzar a trabajar, con los pacientes en esos cambios comportamentales basados en intervenciones no farmacológicas para la mejora de su salud cardiovascular, junto al inicio de tratamientos farmacológicos si se estima necesario.

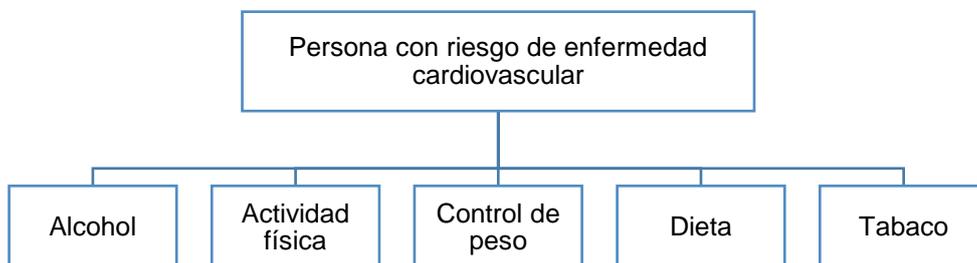
Figura: Visión general para la prevención de enfermedades cardiovasculares



Fuente: Traducción y adaptación libre de NICE Impact cardiovascular disease prevention

Entre sus recomendaciones establece como prioridades abordar la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo, por ello apoya el desarrollo de medidas basadas en hábitos alimentarios así como en la práctica de actividad física, además del abandono del hábito tabáquico con evidencia en cuanto a sus logros. Los tratamientos farmacológicos deben ser considerados complementarios a esos cambios en los estilos de vida.

Figura: Cambios en los estilos de vida para prevenir la enfermedad cardiovascular



Fuente: Traducción y adaptación libre de NICE Impact cardiovascular disease prevention

Los cambios en las dinámicas poblacionales así como la incorporación de hábitos de vida no siempre saludables que se han ido produciendo en las últimas décadas, han configurado un escenario en el que se han visto aumentadas considerablemente las demandas de atención sanitaria así como de cuidados (58). La atención a problemas de salud crónicos requiere de un abordaje integral y preventivo, además de una atención coordinada e intersectorial en la que pacientes y su entorno de cuidados, detentan un papel protagonista (59). El papel que deben ocupar las enfermeras en este contexto, debe ser clave y por tanto, potenciado por parte de los sistemas sanitarios así como por las organizaciones enfermeras. Resulta crucial la participación de este colectivo en la atención a la cronicidad y a la prevención de ésta (60–62), se aboga también por la especialización en estas áreas (63). Por todo ello, la participación de la enfermería en este proceso, se sitúa ya en las etapas iniciales de valoración y con estimación de riesgo cardiovascular, hasta el desarrollo y seguimiento de las intervenciones definidas para la consecución de esos objetivos de reducción del riesgo. Existe evidencia que avala la realización de las evaluaciones de riesgos por parte de las enfermeras (64,65), así como además se establece que dichas actuaciones son costo efectivas (66).

Aunque el tema de la valoración y estimación del riesgo no ha sido uno de los objetivos planteados en las investigaciones que se recogen en esta compilación, es relevante hacer una mención en este punto por dos motivos: Por un lado, dichas intervenciones suponen el punto de partida de toda atención con personas con las que, como personal sanitario, queramos comenzar a trabajar para la mejora (o mantenimiento) de su salud cardiovascular, así como la reducción de este riesgo, se convierte en uno de los objetivos de la intervención sanitaria (67,68). Por otro lado, este trabajo se inserta dentro de un proyecto mucho más amplio como se ha comentado anteriormente, y que entre sus objetivos se encuentra ahondar en las valoraciones y estimaciones de riesgo cardiovascular.

El abordaje de la intervención sobre factores de riesgo, así como desde una perspectiva más amplia, la educación para la salud, son intervenciones claves que actualmente desarrollan las enfermeras, aunque hay que seguir potenciando y desarrollando para que se configuren y reconozcan como una de las grandes áreas de su actuación, entre otras. Como hemos visto anteriormente, el NICE recoge una serie de áreas en las que las enfermeras tienen un protagonismo claro, en las cuales poder desplegar los planes de cuidados individualizados para la mejora de su salud cardiovascular tal y como recogen algunas Guías de Práctica Clínica (24,37,69). Se requiere de un abordaje y atención integral que vaya más allá que del mero control de síntomas (70,71), junto con el desarrollo de intervenciones preventivas individuales y comunitarias (61,67). También subrayar que la participación de las enfermeras en la atención a pacientes con riesgos cardiovasculares, tiene resultados directos sobre las personas atendidas, mejorando los niveles de adherencia a sus tratamientos farmacológicos (72,73).

Los resultados de la revisión sobre intervenciones no farmacológicas para la prevención primaria de ECV y mortalidad (objetivo 1), indicaron que cuatro intervenciones parecen mostrar una asociación con una reducción del riesgo de padecer eventos cardiovasculares y mortalidad. En la discusión de esa publicación, se destacan algunas de las limitaciones ligadas a las variables de estudio utilizadas, ya que para este objetivo se han tenido en cuenta para la evaluación de esas intervenciones variables de resultados finales, y no intermedias como pueden ser los niveles de colesterol o la tensión arterial; también en cuanto al limitado tiempo de seguimiento, fueron algunos de los aspectos destacados. Así, algunas de las intervenciones incluidas en este trabajo (y la reciente actualización de una revisión de las incluidas (74), muestran resultados satisfactorios en la reducción de los niveles lipídicos así como de tensión arterial (75–82), aunque no todas estas intervenciones tienen el mismo nivel de evidencia en su recomendación. A largo plazo, pudieran tener su traducción directa en la reducción de esos eventos cardiovasculares y en la mortalidad de la población. La publicación del NICE anteriormente citada (29), recoge los resultados de una reciente investigación desarrollada por el Public Health England donde subrayan las posibilidades de prevención de más de 9,000 ataques al corazón y al menos 14,000 accidentes cerebrovasculares durante los próximos tres años con un mejor diagnóstico y manejo de la presión arterial alta, colesterol alto y fibrilación auricular.

Si tras la incorporación de esas mejoras en los hábitos de vida y de comportamiento de las personas, no se produce una reducción o al menos, el mantenimiento del riesgo cardiovascular estimado, será necesaria la incorporación de tratamiento farmacológico tal y como indica la evidencia disponible. Así, las estatinas, si no hay contraindicación o intolerancia, suele ser el tratamiento farmacológico recomendado. En la citada guía publicada del NICE recomienda ofrecer este tipo de fármacos a las personas con un 10% o más de riesgo a desarrollar ECV en los próximos 10 años, actualizando por tanto la recomendación anterior que cifraba el riesgo en el 20%. Por ello, si se requiere del uso de una medicación, es requisito fundamental, la adherencia y cumplimiento de dicho régimen terapéutico, ya que solo de este modo tal y como se recogen en los resultados de esta investigación, podrán obtenerse los resultados esperados o al menos, el mantenimiento del estado de salud de las personas.

Por otro lado, consideramos que, con los métodos de revisión empleados, hemos cubierto los objetivos previamente marcados. Por un lado, nos han permitido acceder y recopilar una síntesis actualizada de las principales publicaciones más relevantes que dan respuesta a nuestras preguntas de investigación. Se han consultado bases de datos mundiales de recursos bibliográficos científicos, entre las que se sitúan: Pubmed, Pubmed Health, Cochrane Library, TripData base, entre otras. Además, durante el proceso de localización de bibliografía, hemos realizado búsquedas cruzadas de referencias, es decir, tras la identificación de un trabajo relevante que cumplía con los criterios de inclusión, revisábamos la bibliografía citada de cada artículo para

la posible identificación de otras publicaciones de interés que, con la búsqueda realizada en las diferentes bases de datos, pudiera no ser recuperada. Señalar también que hemos incluido solo artículos escritos en español y en inglés, y no hemos realizado búsquedas de “literatura gris”, como por ejemplo, trabajos en revistas no revisadas por pares y/o en otros canales de información no convencionales. Por lo tanto, a pesar de la extensa búsqueda realizada, es posible que hayamos perdido alguna información con el procedimiento empleado. No obstante, creemos que la mayoría de los trabajos relevantes está incluidos, estimando como limitado el posible riesgo de sesgo en la recopilación de la información relevante.

Es importante también resaltar otras posibles limitaciones de este tipo de métodos. Por un lado, existe cierto riesgo que se produzca el llamado sesgo de publicación (83). Relacionado con lo anteriormente descrito sobre el idioma utilizado en la búsqueda así como la localización de otro tipo de publicaciones, se une la posibilidad de que trabajos cuyos resultados van en oposición con la hipótesis inicialmente establecida o sin significación estadística, no lleguen a publicarse, o son menos conocidos o citados que otras referencias. También, en este tipo de trabajos puede darse cierto sesgo a la hora de seleccionar los trabajos a incluir en la revisión. En esta investigación se ha tratado de minimizar este riesgo definiendo claramente los criterios de inclusión y exclusión, así como con la realización del cribado y selección de las publicaciones a incluir por varios investigadores independientes, con la colaboración de una tercera persona en caso de dudas o falta de acuerdo. Téngase en cuenta que, en el caso de una de las revisiones propuestas, contábamos con el protocolo registrado en la plataforma PROSPERO (57) de la universidad de York, dependiente del National Institut for Health Research (NHS) y que se define como un registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas (disponible en <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>).

La metodología empleada para dar cobertura a los objetivos uno y dos, se corresponde con un método de revisión denominado revisión de revisiones. Con los trabajos de revisión desarrollados en esta compilación de estudios, se pone de manifiesto cómo un mismo método puede ser utilizado de diferentes formas por su adecuación y respuesta a los objetivos que se pretenden alcanzar.

Para el caso del objetivo uno, el propósito consistía en recopilar y sintetizar críticamente la evidencia disponible sobre la efectividad de las intervenciones no farmacológicas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad. Así, nuestro proceso de búsqueda de información se centró en recopilar revisiones sistemáticas que evaluaban dichas intervenciones con las variables de resultados seleccionadas. De este modo, perseguíamos recopilar, comparar y contrastar la efectividad de diferentes tipos de intervenciones, por lo que el proceso seguido para dar respuesta a este objetivo fue similar al de una revisión sistemática. Podríamos destacar que, una de las singularidades de este trabajo reside en que el tipo de trabajos incluidos fueron revisiones sistemáticas y no ensayos clínicos, estudios de cohortes, ... como suele ser habitual en

la mayoría de los trabajos de síntesis a los que tenemos acceso. Este método tiene cierta complejidad en cuanto al tratamiento y consideración de la unidad de análisis: en ocasiones, existe cierta tendencia a confundirla, es decir, en cuanto a distinguir y evaluar la unidad de análisis, ya que en ocasiones nos detenemos en la valoración de un dato o del ensayo clínico que lo recoge, que, aunque siendo relevante, lo crucial en este tipo de metodologías es la revisión sistemática que lo recoge. En esta línea, señalar que, aunque estas revisiones sistemáticas son generalmente bien realizadas, coinciden en sus conclusiones en realizar una llamada a la precaución en cuanto a la extrapolación de sus resultados dado el elevado riesgo de sesgo de algunos de los ensayos clínicos incluidos. Entre las causas de esos posibles sesgos se encuentran: la heterogeneidad de participantes que en algunos estudios se incluyen, ya que cuentan con poblaciones sanas, personas voluntarias, personas con bajo y/o alto riesgo cardiovascular; también, en cuanto a las intervenciones, las intensidades o grados de las mismas, así como la heterogeneidad en los tiempos de seguimiento de las intervenciones, así como el reducido del mismo en algunos casos.

En cuanto a los resultados obtenidos el trabajo que da respuesta al objetivo 1, destacar que se trata del primer trabajo publicado sobre esta temática y características del que tenemos constancia de su publicación. Fueron identificadas un total de 24 trabajos de revisión sobre intervenciones no farmacológicas, de los cuales, 13 mostraron resultados en torno a eventos de mortalidad o de enfermedades cardiovasculares, y tan solo 5 encuentran que su intervención produce una reducción estadísticamente significativa en cuanto a las variables estudiadas. Concretamente las intervenciones individuales sobre estilos de vida (84), la suplementación con vitamina D (85,86), con ácidos grasos omega 3 (87) y la práctica de Qigong (88). En relación con las intervenciones individuales sobre estilos de vida (84), este trabajo subraya la importancia de orientar este tipo de intervenciones sobre los factores de riesgo de cada persona, teniendo en cuenta las características de estos pacientes, así como la importancia de que estas intervenciones sean multicomponente, es decir, que se orienten hacia varias áreas de intervención, como por ejemplo, asesoramiento dietético, cesación del hábito tabáquico, la reducción del estrés, el fomento y práctica del ejercicio físico, entre otras. Según sugiere el equipo investigador de esta revisión, no parece que tengan beneficio las intervenciones que no están dirigidas a pacientes con factores de riesgo. La suplementación con vitamina D mostraron una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas (85,86), y con ácidos grasos omega 3 (87), en el riesgo de insuficiencia cardíaca. Muy recientemente, la publicación en julio de 2018 de una revisión del grupo Cochrane Heart Group sobre prevención primaria y secundaria, limita los beneficios de los ácidos omega 3 (89). Las conclusiones de este trabajo sugieren que con una alta - moderada evidencia, el aumento del consumo de ácidos omega 3 tiene poco o ningún efecto sobre la mortalidad o la salud cardiovascular (evidencia principalmente de ensayos con suplementos) (89). La práctica del Qigong o Chi-kung como también es conocido, parece tener un efecto positivo en la reducción de la incidencia y mortalidad relacionada con el accidente cerebro vascular, y mortalidad por todas las causas (90). En este sentido una reciente revisión sistemática publicada, encuentra resultados favorables derivados de la práctica de qigong y de tai chi en la mejora de resultados intermedios

de salud como son la tensión arterial, índices lipídicos, entre otras variables (91). Otro de los interesantes resultados de esta compilación es la falta de evidencia que parece sustentar el consumo de suplementos vitamínicos y de otro tipo, para la mejora de la salud de las personas (92,93), e incluso algunos de ellos pueden estar asociados a incrementos en el riesgo de mortalidad (94) e incluso de algunos cánceres (93). Dado el incremento en el consumo de este tipo de suplementos y la facilidad que supone la ingesta de comprimidos, así como de tratarse de un mercado en alza, se requiere de mayor investigación al respecto y difusión de sus resultados en el corto plazo. En otro orden de cosas, subrayar que, a excepción de dos trabajos de revisión, el resto de publicaciones incluidas son elaboradas por diferentes Grupos de Revisión Cochrane, entidad de gran prestigio internacional, conocida por su prolífera producción de evidencias en diferentes temáticas relacionadas con la salud, así como la calidad de las mismas. Por ello, podríamos decir que el saber científico aquí recopilado está a un alto nivel con el disponible en este momento.

En cuanto al abordaje del objetivo 2, partiendo del mismo método, destacar que tanto el objetivo, como el proceso empleado, y el resultado del mismo, muestran diferencias significativas. En este caso, el objetivo consistía en identificar en la literatura especializada sobre el tema, la efectividad de los tratamientos con estatinas para la prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad. Así, para este objetivo, nuevamente la referencia considerada para el abordaje del objetivo propuesto fue una revisión del grupo de revisión Cochrane Heart Group, elaborada por Fiona Taylor y cols. publicada en 2013. En esta revisión, el equipo Cochrane incluyó finalmente en su trabajo un total de 18 ensayos clínicos aleatorizados con 56.934 participantes, en el que daba respuesta a la pregunta de investigación. Los resultados de este trabajo concluyen que estos tratamientos son costo - efectivos para la reducción de la mortalidad por todas las causas, en la aparición de enfermedades cardiovasculares fatales y no fatales, así como de enfermedades coronarias, accidentes cerebrovasculares y una reducción también en las revascularizaciones. En este sentido algunos estudios de coste efectividad más recientes matizan que estos tratamientos son costo-efectivos atendiendo al umbral de riesgo del paciente: mientras que sí son costo-efectivos en pacientes de alto riesgo ($\geq 7.5\%$) no lo es tanto en paciente de menor riesgo ($\geq 4.0\%$) (95,96).

En relación al sexo, la revisión publicada en 2013 por Petretta et al. encuentran que se dan diferencias en cuanto al sexo de pacientes en cuanto a los efectos de las estatinas en la reducción del riesgo de enfermedades coronarias: mientras que en varones sí se muestra efectivas para la prevención primaria, no es así en el caso de las mujeres (97). En este sentido algunos autores atribuyen esta no reducción del riesgo a una menor adherencia a los tratamientos (98). El trabajo de Taylor et al. concluye que se produce un aumento en los registros de eventos adversos atribuidos a estos tratamientos (30), entre el que se destaca el aumento del riesgo de padecer diabetes mellitus (RR 1.18 IC 95% 1.01-1.39), otra revisión sistemática llega al mismo resultado afirma (odds ratio, 1.09; IC 95% 1.02-1.16) (99). Destacar que en el trabajo de Sattar et al. (42)

concluye que si bien es cierto que se puede asociar cierto aumento del riesgo a desarrollar diabetes mellitus, este riesgo es menor en términos absolutos y cuando se compara con la reducción de eventos cardíacos.

Los pacientes pueden ver las estatinas como un sustituto de más fácil incorporación en sus rutinas diarias que los cambios de estilo de vida necesarios. En este sentido es importante valorar la consideración de alternativas a estos fármacos para la prevención primaria de ECV. Por ello, se formuló en este trabajo de investigación un objetivo específico con el que evaluar la efectividad de otras intervenciones no farmacológicas en prevención primaria.

En relación al tercer objetivo de esta investigación, el método empleado consistió en la realización de una revisión sistemática de estudios observacionales sobre la posible relación de la adherencia a los tratamientos con estatinas en la prevención primaria de eventos cardiovasculares y mortalidad, así como la realización de un tipo de análisis estadístico como es el meta-análisis. Apuntar que, aunque ya existían algunos trabajos publicados como revisiones sistemáticas con objetivos similares a este trabajo (44,100–102), éstos fueron valorados y considerados para la realización de nuestro trabajo y la búsqueda de revisiones cruzadas. Ninguna de estas publicaciones previas localizadas incluía el número de trabajos incluidos en la presente, debido al exhaustivo proceso de búsqueda empleado. Destacar que, la heterogeneidad en cuanto a la definición y variable utilizada para la medición de la adherencia, así como en cuanto al establecimiento de umbrales de adherencia, dificultó y limitó la posibilidad de agrupación de los trabajos incluidos en dicha revisión y el cálculo de ese valor de síntesis que ofrece el meta-análisis. En algunos casos, el metaanálisis se realizó con un número limitado de estudios, pero es importante recalcar que trata de datos provenientes de registros poblaciones en los que se incluyen a un elevado número de pacientes.

Los resultados de esta revisión muestran los beneficios de una buena adherencia a la medicación con estatinas en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares. En promedio, en las personas más “adherentes”, se produce una reducción en torno al 32% de mortalidad, de insuficiencia cardíaca, de accidentes cerebrovasculares o eventos cardiovasculares frente a aquellas personas con una menor adherencia. También, en el grupo de las personas de mayor adherencia se registra que sufrieron un 22% menos eventos CVD en comparación con el resto de la muestra (103).

La literatura científica suele utilizar los términos de adherencia, cumplimiento, persistencia... son algunos de los más utilizados y que hacen referencia a un mismo concepto, aunque incorporan algunos matices, como se ha comentado en la introducción. Aunque estos conceptos incluyen matices distintos, suelen ser utilizados como términos sinónimos (104). En los trabajos incluidos en esta revisión, observamos cómo se ha utilizado como equivalente la retirada, compra de medicación o renovación de la orden de prescripción como métodos de medición de la “adherencia”. También, se ha hecho uso de una clasificación heterogénea en cuanto a la definición

de los grupos de pacientes según su grado de adherencia. La revisión realizada para dar respuesta a este objetivo, ha tenido en cuenta que se realiza una medición de la adherencia a través de unas variables proxy razonables, además de centrarse en la búsqueda y revisión de resultados en cuanto a adherencia/ cumplimiento de los tratamientos farmacológicos con estatinas en contextos reales, donde por lo general, la adherencia suele ser peor o más baja comparados con estudios experimentales (105). La adherencia de los pacientes en el mundo real no se suele realizar seguimiento ni evaluar con la misma facilidad y frecuencia que en los ensayos clínicos. Así, los resultados de esta revisión sugieren que los ensayos clínicos pueden elevar las cifras sobre los beneficios de las estatinas (105); esta menor adherencia podría ser un motivo razonable por lo que algunos de los resultados de los ensayos clínicos no puedan generalizarse sin reservas para la práctica clínica diaria.

En otro orden de cosas, parece relevante incorporar una reflexión final sobre el proceso de investigación y publicación de los resultados de investigación: La actualidad y vigencia de la información recopilada es una pieza clave. Se estima que desde la definición y realización de la estrategia de búsqueda y la elaboración del informe o publicación del trabajo, el tiempo considerado como adecuado es en torno a un año (52). Nos parece relevante señalar en este punto, que, por ese motivo, dos de las tres revisiones que aquí se presentan, tuvieron que ser en varias ocasiones actualizadas, producto de la demora en los plazos de la revisión de algunas editoriales de revistas a los que fueron remitidos hasta su aceptación definitiva. Este hecho nos ha llevado a rehacer los trabajos.

Para finalizar, aunque el valor y utilidad de las investigaciones basadas en revisiones de la literatura ya fueron comentadas también en la introducción de este trabajo, es relevante destacar que la importancia de este tipo de trabajos va más allá de los más conocidos como son la elaboración de guías clínicas o de recomendaciones para el personal sanitario y/o pacientes para el desarrollo de determinadas intervenciones. Resultan también una pieza fundamental para el desarrollo de modelos por ejemplo de costes y beneficios para la salud utilizados en la evaluación de tecnologías sanitarias, la toma de decisiones a nivel de macro y meso gestión, son también algunos otros ejemplos de aplicación. Los trabajos aquí presentados trataron de proporcionar parte de la información requerida para el desarrollo de proyecto de investigación multidisciplinar y más amplio en el que se insertaba (106).

Conclusiones y recomendaciones

Las principales conclusiones y recomendaciones que se extraen de las investigaciones realizadas, las dividimos en tres grandes áreas:

En cuanto a las intervenciones no farmacológicas para la prevención de eventos cardiovasculares y de mortalidad:

- El trabajo realizado debe tenerse en cuenta para la formulación y establecimiento de recomendaciones para la promoción de salud y relacionadas con intervenciones no farmacológicas que parecen mostrar evidencia en la reducción de los eventos aquí estudiados. Hay que tener en cuenta que la mayoría de las intervenciones recopiladas, a excepción de las relacionadas con los suplementos dietéticos (que incluyen ingredientes tales como vitaminas, minerales, hierbas, aminoácidos y enzimas), son por lo general, de bajo riesgo en cuanto al desarrollo de eventos adversos, y parecen tener beneficios para la mejora de la salud cardiovascular en variables de resultado intermedias como son, por ejemplo, los niveles de colesterol en sangre, así como la tensión arterial, por lo que pueden ser recomendadas a las personas que quieran mejorar su estado de salud presente y futuro.
- Es necesario continuar con esta línea de investigación para determinar qué intervenciones no farmacológicas se traducen en beneficios de salud a largo plazo. Dada la limitada evidencia hasta la fecha en este sentido, es necesario que se desarrollen ensayos clínicos de alto nivel y consistencia metodológica a más largo plazo para determinar los efectos en la prevención primaria de ECV y mortalidad.
- Relacionado con lo anterior, las medidas que se utilizan para la evaluación de intervenciones, en ocasiones, pueden producir algunas limitaciones en cuanto a la evaluación total de los resultados de dicha intervención o para determinar su "impacto". Por ello, la selección de unas u otras variables debe estar condicionada también por los objetivos de la investigación, así como las características de la misma, relacionadas con el tiempo de seguimiento, características y/o preferencias de personas usuarias o beneficiarias. En este sentido, es importante que el desarrollo de investigaciones futuras se incluyan otras variables (como por ejemplo, control de los niveles lipídicos, tensión arterial, entre otras posibles) así como otras como son control de síntomas, calidad de vida percibida, etc.
- El papel de la enfermería a desarrollar en esta área es clave.

En relación a los tratamientos con estatinas:

- Las estatinas se configuran como un grupo de fármacos seguros y eficaces para la prevención primaria de eventos cardiovasculares y la mortalidad. Los posibles eventos adversos que parecen estar asociados a su uso, deben ser tenidos en cuenta así como informados a los pacientes que reciben este tratamiento para su correcta monitorización.
- También en cuanto a su uso y generalización, debe valorarse que en el momento de su prescripción se debe proporcionar información detallada a pacientes sobre sus posibles riesgos. De este modo, solo con pacientes informados, se puede ahondar en la participación de los mismos en la toma de decisiones que afectan a su salud. Si no se parte de esta premisa de información, se corre el riesgo de que los pacientes pueden ver las estatinas como un sustituto fácil de los cambios de estilo de vida necesarios, en lugar de un complemento farmacológico.
- El papel a desempeñar por las enfermeras es también un elemento importante a señalar en relación a esa monitorización e información a pacientes, junto a la incorporación de hábitos saludables.

En relación a la adherencia a las estatinas y su relación con la reducción de eventos cardiovasculares y de mortalidad:

- Esta investigación pone de manifiesto la importancia de trabajar junto con el paciente, en la mejora de la adherencia a los tratamientos con estatinas para la reducción de eventos cardiovasculares. Los resultados muestran que la adherencia en situaciones reales es menor a la que establecen los ensayos clínicos. Por ello, resulta imprescindible el trabajo del personal sanitario en la mejora de la adherencia a los tratamientos, y esto solo es posible si contamos con la participación del paciente en la toma de decisiones sobre sus procesos de salud y enfermedad.
- La investigación realizada ha puesto de relieve la heterogeneidad en cuanto a las definiciones sobre adherencia y el uso de éstas para su monitorización en la vida real. Se requiere de mayor investigación y estandarización de las variables a utilizar en cuanto a su definición, así como al establecimiento de umbrales o niveles que determinen los grados de adherencia.

Bibliografía

1. OMS ¿Qué son las enfermedades cardiovasculares? [Internet]. WHO. [Acceso 7 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/es/
2. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. [Acceso 7 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/
3. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014. 2014. Geneva, Switzerland: WHO; 2014. Disponible en: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en>
4. Stock EO, Redberg R. Cardiovascular disease in women. *Curr Probl Cardiol.* 2012;37(11):450-526.
5. Kandasamy S, Anand SS. Cardiovascular Disease Among Women From Vulnerable Populations: A Review. *Can J Cardiol.* 2018;34(4):450-7.
6. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2015: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2015;36(40):2673-4.
7. Timmis A, Gale CP, Flather M, Maniadakis N, Vardas P. Cardiovascular disease statistics from the European atlas: inequalities between high- and middle-income member countries of the ESC. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2018;4(1):1-3.
8. Janzon M, Henriksson M, Hasvold P, Hjelm H, Thuresson M, Jernberg T. Long-term resource use patterns and healthcare costs after myocardial infarction in a clinical practice setting: results from a contemporary nationwide registry study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2016;2(4):291-8.
9. Villar Álvarez F, Sociedad Española de Arteriosclerosis. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras informe SEA 2007. Madrid: Visto Bueno Equipo Creativo; 2007.
10. Indicadores clave del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. [Acceso 7 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://inclasns.msssi.es/main.html>.
11. Poulter N. Coronary heart disease is a multifactorial disease. *Am J Hypertens.* 1999;12(10 Pt 2):92S-95S.
12. CDC and WHO Launch New Global Hearts Initiative. Division of Global Health Protection Global Health CDC [Internet]. CDC [Acceso 8 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/globalhealth/healthprotection/fieldupdates/winter-2016/global-hearts-initiative.html>
13. Cahalin LP, Myers J, Kaminsky L, Briggs P, Forman DE, Patel MJ, et al. Current trends in reducing cardiovascular risk factors in the United States: focus on worksite health and wellness. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(5):476-83.
14. Guazzi M, Faggiano P, Mureddu GF, Faden G, Niebauer J, Temporelli PL. Worksite health and wellness in the European union. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014;56(5):508-14.
15. Labarthe DR, Dunbar SB. Global cardiovascular health promotion and disease prevention: 2011 and beyond. *Circulation.* 2012;125(21):2667-76.

16. Apúntate a un Estilo de Vida más Saludable. www.estilosdevidasaludable.es [Internet]. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Acceso 8 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/campannas/campanas17/vidaSaludable.htm>
17. WHO. Diet and physical activity: a public health priority [Internet]. WHO. [Acceso 8 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/en/>
18. Consejo de la Unión Europea. Conclusiones del Consejo sobre la nutrición y la actividad física. Diario Oficial de la Unión Europea 8.07.2014. (2014/C 213/01)
19. WHO European Ministerial Conference on Nutrition and Noncommunicable Diseases in the Context of Health 2020. 4–5 July 2013, Vienna, Austria
20. Ebbert JO, Elrashidi MY, Jensen MD. Managing overweight and obesity in adults to reduce cardiovascular disease risk. *Curr Atheroscler Rep.* 2014;16(10):445.
21. Bijnen FC, Caspersen CJ, Mosterd WL. Physical inactivity as a risk factor for coronary heart disease: a WHO and International Society and Federation of Cardiology position statement. *Bull World Health Organ.* 1994;72(1):1-4.
22. Lim J, Park HS. Trends in the prevalence of underweight, obesity, abdominal obesity and their related lifestyle factors in Korean young adults, 1998-2012. *Obes Res Clin Pract.* 2018;12(4):358-64.
23. Soler EP, Ruiz VC. Epidemiology and risk factors of cerebral ischemia and ischemic heart diseases: similarities and differences. *Curr Cardiol Rev.* 2010;6(3):138-49.
24. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WMM, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Int J Behav Med.* 2012;19(4):403-88.
25. National Clinical Guideline Centre (UK). Lipid Modification: Cardiovascular Risk Assessment and the Modification of Blood Lipids for the Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 [Acceso 8 de agosto de 2018]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248067/>
26. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
27. Estrategia NAOS. Estrategia para la Nutrición, Actividad Física y Prevención de la Obesidad [Internet]. Aecosan - Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición [Acceso 8 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/web/nutricion/seccion/estrategia_naos.htm
28. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, Ramos R, Elosua R, Violan-Fors C, et al. [Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988-2005]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64(11):988-96.
29. National Institute for Health and Care Excellence NICE impact cardiovascular disease prevention. Manchester: NICE 2018
30. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(1):CD004816.

31. Walley T, Folino-Gallo P, Schwabe U, van Ganse E, EuroMedStat group. Variations and increase in use of statins across Europe: data from administrative databases. *BMJ*. 2004;328(7436):385-6.
32. Trusler D. Statin prescriptions in UK now total a million each week. *BMJ*. 2011;343:d4350.
33. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016;37(39):2999-3058.
34. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
35. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RGJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;338:b2376.
36. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(22):1769-81.
37. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification | Guidance and guidelines. NICE [Internet]. [Acceso 8 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>
38. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ*. 2013;347:f6123.
39. Malhotra A. Saturated fat is not the major issue. *BMJ*. 2013;347:f6340.
40. Ioannidis JPA. More than a billion people taking statins?: Potential implications of the new cardiovascular guidelines. *JAMA*. 2014;311(5):463-4.
41. Independent statins review panel report | The BMJ [Internet]. [Acceso 8 de agosto de 2018]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/independent-statins-review-panel-report-0>
42. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375(9716):735-42.
43. World Health Organization. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción [Internet]. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud; 2004 [Acceso 8 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10268791>
44. Simpson RJ, Mendys P. The effects of adherence and persistence on clinical outcomes in patients treated with statins: a systematic review. *J Clin Lipidol*. 2010;4(6):462-71.
45. Costello K, Kennedy P, Scanzillo J. Recognizing nonadherence in patients with multiple sclerosis and maintaining treatment adherence in the long term. *Medscape J Med*. 2008;10(9):225.
46. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med*. 2012;125(9):882-887.e1.
47. Lemstra M, Blackburn D, Crawley A, Fung R. Proportion and risk indicators of nonadherence to statin therapy: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2012;28(5):574-80.
48. Kronish IM, Ye S. Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2013;55(6):590-600.

49. Cheung BMY, Lauder IJ, Lau C-P, Kumana CR. Meta-analysis of large randomized controlled trials to evaluate the impact of statins on cardiovascular outcomes. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57(5):640-51.
50. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, Otte C, Moos R, Carney RM, et al. Depressive symptoms, health behaviors, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2008;300(20):2379-88.
51. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297(2):177-86.
52. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
53. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med*. 2010;7(9):e1000326.
54. Greenhalgh T. Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services. *BMJ*. 2004;328(7438):529.
55. Aromataris E, Fernandez RS, Godfrey C, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Methodology for JBI umbrella reviews. Joanna Briggs Institute Reviewers' Manual: 2014 edition. Supplement Australia: The Joanna Briggs Institute, 2014
56. EPIC-CVD. Individualised CVD risk assessment across Europe. [Internet]. [Acceso 20 de agosto de 2018]. Disponible en: <http://www.epiccvd.eu/>
57. Olry de Labry A, Martín-Ruiz E, Epstein D. Systematic review of reviews of non-pharmacological intervention for people at high risk of cardiovascular disease. PROSPERO [Internet]. 2015; CRD42015016447. Disponible en: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42015016447
58. . Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad 2012 [Acceso 20 de agosto de 2018]. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
59. Gómez-Picard P, Fuster-Culebras J. Atención a la cronicidad: desafío estratégico, macrogestión y políticas de salud. *Enferm Clínica*. 2014;24(1):12-7.
60. Nicoll R, Robertson L, Gemmell E, Sharma P, Black C, Marks A. Models of care for chronic kidney disease: A systematic review. *Nephrol Carlton Vic*. 2018;23(5):389-96.
61. Hooker RS, Benitez JA, Coplan BH, Dehn RW. Ambulatory and chronic disease care by physician assistants and nurse practitioners. *J Ambulatory Care Manage*. 2013;36(4):293-301.
62. Sánchez-Martín CI. Cronicidad y complejidad: nuevos roles en Enfermería. *Enfermeras de Práctica Avanzada y paciente crónico*. *Enferm Clínica*. 2014;24(1):79-89.
63. Moore J, McQuestion M. The clinical nurse specialist in chronic diseases. *Clin Nurse Spec CNS*. 2012;26(3):149-63.
64. Papadopoulou E, Meidani M, Boutsikou M, Papaspiropoulou P, Kelaiditou T, Koukouzli A, et al. Heart Score Estimation by Specialized Nurses in a Greek Urban Population. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017;15(1):84-90.

65. Tiessen AH, Smit AJ, Broer J, Groenier KH, Van der Meer K. Which patient and treatment factors are related to successful cardiovascular risk score reduction in general practice? Results from a randomized controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2013;14:123.
66. Tiessen AH, Vermeulen KM, Broer J, Smit AJ, van der Meer K. Cost-effectiveness of cardiovascular risk management by practice nurses in primary care. *BMC Public Health.* 2013;13:148.
67. Farrell TC, Keeping-Burke L. The primary prevention of cardiovascular disease: nurse practitioners using behaviour modification strategies. *Can J Cardiovasc Nurs* 2014;24(1):8-15.
68. Clare CS. Role of the nurse in stroke rehabilitation. *Nurs Stand* 2018. doi: 10.7748/ns.2018.e11194. [Epub ahead of print]
69. 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.* 2017;70(2):115.e1-115.e64.
70. Gorina M, Limonero JT, Álvarez M. Effectiveness of primary healthcare educational interventions undertaken by nurses to improve chronic disease management in patients with diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia: A systematic review. *Int J Nurs Stud.* 2018;86:139-50.
71. Mármol-López MI, Miguel Montoya I, Montejano Lozoya R, Escribano Pérez A, Gea-Caballero V, Ruiz Hontangas A. [Population impact of nurses in care interventions chronicity in Spain. Systematic review]. *Rev Esp Salud Publica.* 2018;92.
72. Al-Mallah MH, Farah I, Al-Madani W, Bdeir B, Al-Habib S, Bigelow ML, et al. The Impact of Nurse-Led Clinics on the Mortality and Morbidity of Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs.* 2016;31(1):89-95.
73. Al-Ganmi AH, Perry L, Gholizadeh L, Alotaibi AM. Cardiovascular medication adherence among patients with cardiac disease: a systematic review. *J Adv Nurs.* 2016;72(12):3001-14.
74. Hooper L, Al-Khudairy L, Abdelhamid AS, Rees K, Brainard JS, Brown TJ, et al. Omega-6 fats for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7:CD011094.
75. Rees K, Hartley L, Flowers N, Clarke A, Hooper L, Thorogood M, et al. «Mediterranean» dietary pattern for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(8):CD009825.
76. Hartley L, Igbinedion E, Holmes J, Flowers N, Thorogood M, Clarke A, et al. Increased consumption of fruit and vegetables for the primary prevention of cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(6):CD009874.
77. Hartley L, Flowers N, Holmes J, Clarke A, Stranges S, Hooper L, et al. Green and black tea for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* de 2013;(6):CD009934.
78. Hartley L, Flowers N, Lee MS, Ernst E, Rees K. Tai chi for primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(4):CD010366.
79. Hartley L, Dyakova M, Holmes J, Clarke A, Lee MS, Ernst E, et al. Yoga for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(5):CD010072.
80. Hooper L, Bartlett C, Davey SG, Ebrahim S. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003656.

81. Rees K, Dyakova M, Wilson N, Ward K, Thorogood M, Brunner E. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD002128.
82. Hartley L, May MD, Loveman E, Colquitt JL, Rees K. Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(1):CD011472.
83. Egger M, Smith GD. Bias in location and selection of studies. *BMJ.* 1998;316(7124):61-6.
84. Ebrahim S, Taylor F, Ward K, Beswick A, Burke M, Davey Smith G. Multiple risk factor interventions for primary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(1):CD001561.
85. Bjelakovic G, Gluud LL, Nikolova D, Whitfield K, Wetterslev J, Simonetti RG, et al. Vitamin D supplementation for prevention of mortality in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD007470.
86. Fortmann SP, Burda BU, Senger CA, Lin JS, Beil TL, O'Connor E, et al. Vitamin, Mineral, and Multivitamin Supplements for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2013. Report No.: 14-05199-EF-1.
87. Hooper L, Thompson RL, Harrison RA, Summerbell CD, Moore H, Worthington HV, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003177.
88. Hartley L, Lee MS, Kwong JS, Flowers N, Todkill D, Ernst E, Rees K. Qigong for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 11;(6):CD010390
89. Abdelhamid AS, Martin N, Bridges C, Brainard JS, Wang X, Brown TJ, et al. Polyunsaturated fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;7:CD012345.
90. Hartley L, Lee MS, Kwong JSW, Flowers N, Todkill D, Ernst E, et al. Qigong for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(6):CD010390.
91. Lauche R, Peng W, Ferguson C, Cramer H, Frawley J, Adams J, et al. Efficacy of Tai Chi and qigong for the prevention of stroke and stroke risk factors: A systematic review with meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(45):e8517.
92. Desai CK, Huang J, Lokhandwala A, Fernandez A, Riaz IB, Alpert JS. The role of vitamin supplementation in the prevention of cardiovascular disease events. *Clin Cardiol.* 2014;37(9):576-81.
93. Myung S-K, Ju W, Cho B, Oh S-W, Park SM, Koo B-K, et al. Efficacy of vitamin and antioxidant supplements in prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2013;346:f10.
94. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(3):CD007176.
95. Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA. Cost-effectiveness of 10-Year Risk Thresholds for Initiation of Statin Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2015;314(2):142-50.
96. Smeeth L, Hemingway H. Improving vascular health: are pills the answer? *BMJ.* 2012;344:e3802.

97. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2010;138(1):25-31.
98. Lewey J, Shrank WH, Bowry ADK, Kilabuk E, Brennan TA, Choudhry NK. Gender and racial disparities in adherence to statin therapy: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2013;165(5):665-78, 678.e1.
99. Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6(4):390-9.
100. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *Am J Med.* 2013;126(4):357.e7-357.e27.
101. Gomez Sandoval Y-H, Braganza MV, Daskalopoulou SS. Statin discontinuation in high-risk patients: a systematic review of the evidence. *Curr Pharm Des.* 2011;17(33):3669-89.
102. Phan K, Gomez Y-H, Elbaz L, Daskalopoulou SS. Statin treatment non-adherence and discontinuation: clinical implications and potential solutions. *Curr Pharm Des.* 2014;20(40):6314-24.
103. Martin-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(3):200-215.
104. Dilla T, Valladares A, Tudela LL, Castillo JAS del. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria Publ Of Soc Esp Fam Comunitaria.* 2009;41(6):342-8.
105. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
106. Final Report Summary. EPIC-CVD: Individualised CVD risk assessment: tailoring targeted and cost-effective approaches to Europe's diverse populations). EPIC-CVD. FP7 [Internet]. CORDIS. European Commission. [Acceso 20 de agosto de 2018]. Disponible en: https://cordis.europa.eu/result/rcn/188009_en.html

CAPÍTULO 2

Informe de la relevancia científica de las publicaciones.

Martín-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Epstein D. Primary prevention of cardiovascular disease: an umbrella review of non-pharmacological interventions. Anales del Sistema Sanitario de Navarra (ahead of print) 2018.

Factor de Impacto de la revista: JCR	0.783
Categoría del Factor de Impacto	Public, environmental & Occupational health
Cuartil	Q4
Información extraída de: https://www.recursoscientificos.fecyt.es/factor/	

Factor de Impacto de la revista: SJR	0.16
Categoría del Factor de Impacto	Medicine Medicine (miscellaneous)
Cuartil	Q4
Índice H	20
Información extraída de: https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=19565&tip=sid&clean=0	

Martín-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Epstein D. The benefits and risks of statins for primary prevention of mortality and cardiovascular events. Umbrella review. European Journal of Clinical Pharmacy: 2016, 18 (5):7

Factor de Impacto de la revista: SJR	0.1
Categoría del Factor de Impacto	Medicine Pharmacology (medical)
Cuartil	Q4
Índice H	6
Información extraída de: https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21100466202&tip=sid&clean=0	

Martín-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña Riola R, Epstein D. Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2018, 23(3) 200-215

Factor de Impacto de la revista: JCR	3.0
Categoría del Factor de Impacto	Cardiac & cardiovascular systems Pharmacology & Pharmacy
Cuartil	Q2
Información extraída de: https://www.recursoscientificos.fecyt.es/factor/	

Factor de Impacto de la revista: SJR	0.27
Categoría del Factor de Impacto	Medicine Cardiology and Cardiovascular Medicine Pharmacology (medical) Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics Pharmacology
Cuartil	Q1
Índice H	41
Información extraída de: https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21100466202&tip=sid&clean=0	

Copia completa de las publicaciones

Primary prevention of cardiovascular disease: an umbrella review of non-pharmacological interventions.

Autoría:

EVA Martin-Ruiz (eva.martin.easp@juntadeandalucia.es) RN MSc¹,

ANTONIO Olry-de-Labry-Lima (antonio.olrylabry.easp@juntadeandalucia.es) MPH PhD^{1,2,3}

DAVID Epstein (david.epstein@york.ac.uk) PhD⁴

1. Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). Campus Universitario de Cartuja. Granada, Spain.
2. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain.
3. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada. Hospitales Universitarios de Granada/ Universidad de Granada, Granada, Spain.
4. Facultad de Ciencias Económicas. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja. Granada, Spain.

Publicado en Anales del Sistema Sanitario de Navarra (ahead of print) 2018

Factor de Impacto de la revista: JCR	0.783
Categoría del Factor de Impacto	PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH
Cuartil	Q4
Información extraída de: https://www.recursoscientificos.fecyt.es/factor/	

Factor de Impacto de la revista: SJR	0.16
Categoría del Factor de Impacto	Medicine Medicine (miscellaneous)
Cuartil	Q4
Índice H	20
Información extraída de: https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=19565&tip=sid&clean=0	

The benefits and risks of statins for primary prevention of mortality and cardiovascular events. Umbrella review

Autoría:

EVA Martin-Ruiz (eva.martin.easp@juntadeandalucia.es) RN MSc¹,

ANTONIO Olry-de-Labry-Lima (antonio.olrylabry.easp@juntadeandalucia.es) MPH PhD^{1,2,3}

DAVID Epstein (david.epstein@york.ac.uk) PhD⁴

1. Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). Campus Universitario de Cartuja. Granada, Spain.
2. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain.
3. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada. Hospitales Universitarios de Granada/ Universidad de Granada, Granada, Spain.
4. Facultad de Ciencias Económicas. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja. Granada, Spain.

Publicado en European Journal of Clinical Pharmacy: 2016, 18 (5):7

Factor de Impacto de la revista: SJR	0.1
Categoría del Factor de Impacto	Medicine Pharmacology (medical)
Cuartil	Q4
Índice H	6
Información extraída de: https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21100466202&tip=sid&clean=0	

Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention.

Autoría:

EVA Martin-Ruiz (eva.martin.easp@juntadeandalucia.es) RN MSc¹,

ANTONIO Olry-de-Labry-Lima (antonio.olrylabry.easp@juntadeandalucia.es) MPH PhD^{1,2,3}

RICARDO Ocaña Riola (ricardo.ocana.easp@juntadeandalucia.es) PhD^{1,3}

DAVID Epstein (david.epstein@york.ac.uk) PhD⁴

1. Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). Campus Universitario de Cartuja. Granada, Spain.
2. CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain.
3. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.Granada. Hospitales Universitarios de Granada/ Universidad de Granada, Granada, Spain.
4. Facultad de Ciencias Económicas. Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja. Granada, Spain.

Publicado en Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2018, 23(3) 200-215

Factor de Impacto de la revista: JCR	3.0
Categoría del Factor de Impacto	Cardiac & cardiovascular systems Pharmacology & Pharmacy
Cuartil	Q2
Información extraída de: https://www.recursoscientificos.fecyt.es/factor/	

Factor de Impacto de la revista: SJR	0.27
Categoría del Factor de Impacto	Medicine Cardiology and Cardiovascular Medicine Pharmacology (medical) Pharmacology, Toxicology and Pharmaceutics Pharmacology
Cuartil	Q1
Índice H	41
Información extraída de: https://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21100466202&tip=sid&clean=0	

Anexos

Anexo 1. Fichas Modelo utilizadas para la Extracción de datos.

Ficha utilizada en la investigación que da cumplimiento al Objetivo 1.

Review
<i>Referencia complete:</i> ...
Objective
<i>Extraer objetivos de la revisión seleccionada:</i>
Participants included in trials
<i>Incluir información relevante sobre participantes de los ensayos incluidos en la revisión:</i> ...
Interventions (and group control)
<i>Explicar con detalle en qué consistía la intervención a estudiar y el grupo de control:</i>
Summary of the studies
<i>Resumen de los estudios (número de ensayos incluidos, participantes y sus características más relevantes,...):</i> ...
Intervention results
<i>Resumen de los resultados de la intervención más relevantes:</i>
Notes/ Observation

Ficha utilizada en la investigación que da cumplimiento al Objetivo 3.

REFERENCIA COMPLETA.
....
Objetivo de la investigación:
....
Diseño de investigación:
...
Datos procedentes de (bases de datos utilizadas, país de referencia, detallar si se trata de un Sistema público de salud):
...
MÉTODOS UTILIZADOS
Participantes (definición de la cohorte):
...
Tiempo y evaluación del Seguimiento:
...
Evaluación de la adherencia al tratamiento:
...
Variables de resultados utilizadas:
...
Análisis de los datos realizado:
...
Resultados:
....
Características más relevantes de los pacientes e información sobre la evaluación de la adherencia
...
Evaluación del riesgo:
...
Conclusiones:
...
Notas/ observaciones:

Anexo 2. Herramientas para la evaluación de la calidad metodológica utilizadas

Herramientas AMSTAR utilizada en las investigaciones que dan cumplimiento a los Objetivos 1 y 2

<p>1. Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable
<p>11. Was the conflict of interest stated? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.</p>	<input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Can't answer <input type="checkbox"/> Not applicable

Escalas Newcastle-Ottawa para cohortes y casos y controles, utilizadas en la investigación que da cumplimiento al objetivo 3

Criterios a considerar para la evaluación de la calidad metodológica:

Estudios de cohortes

Representativeness of the exposed cohort	Se considerará que tenga un tamaño de muestra lo suficientemente grande para tener representado a toda la población	Definición de los expuestos. Criterios de inclusión de la cohorte bien definidos Selección de expuestos y no expuestas es el mismo,
Selection of non exposed cohort	Hay que tener en cuenta que los controles seleccionados representen a la población	Dado que en los estudios se trata de una cohorte un la variable de exposición es la adherencia, estos dos primeros criterios son cumplidos por los estudios
Ascertainment of exposure	PDC MPC	Esta dimensión me genera dudas, todos los artículos miden la adherencia a través de PDC. Esta forma de medir la exposición presenta importantes limitaciones. Variable proxy
Outcome not present at beginning	Criterios de inclusión: 2 años sin eventos cardiovasculares	Consideraremos que deben estar libres de eventos en los dos años previos.
Comparability of cohorts	análisis ajustando por diferentes variables	Entendemos que debe hacer un análisis multivariante y que tenga sentido con los objetivos del estudio
Assessment of outcome	Evaluación a través de registros	La evaluación debe realizarse de la misma manera para expuestos y no y además a través de registros. El periodo a utilizar para clasificar a los expuestos y no debe ser al menos 6 meses
Follow-up long enough	Seguimiento ≥ 1 año.	Seguimiento para se produzcan los eventos relacionados con la exposición.
Adequacy of follow-up	Especificar pérdidas de la cohorte y causas de las pérdidas	Especifica cuantos pacientes se pierden o son censurados. Dice que tienen que tener un seguimiento mínimo.

Estudios de casos y controles:

Is the case definition adequate?	Se considerará que tenga un tamaño de muestra lo suficientemente grande para tener representado a toda la población	Existen criterios para la definición de los casos. Igual también que para los controles, todos de la misma cohorte
Representativeness of the cases	Hay que tener en cuenta que los controles seleccionados representen a la población	Dado que en los estudios se trata de una cohorte un la variable de exposición es la adherencia, estos dos primeros criterios son cumplidos por los estudios
Selection of the controls	CyC provienen de la misma cohorte	Esta dimensión se cumple en todos los casos, ya que los CyC provienen de una cohorte.
Definition of the controls	Libres de enfermedad en todo momento	Consideraremos que deben estar libres de eventos en los dos años previos.
Comparability of cases and controls.	Análisis ajustando por diferentes variables	Entendemos que debe hacer un análisis multivariante y que tenga sentido con los objetivos del estudio
Ascertain of exposure	Evaluación a través de registros	La evaluación debe realizarse de la misma manera para expuestos y no y además a través de registros.
Same method of ascertain for cases and control	Evaluación de la adherencia	Mismo método de evaluación de la adherencia para los casos y controles

Non response rate	Especificar pérdidas de información de los casos y controles	Especifica pérdidas de información.
--------------------------	--	-------------------------------------

Anexo 3. Registro de protocolo de revisión en PROSPERO.

Anexo 4. Presentación en congreso internacional de trabajos que componen esta tesis:

II Congreso Iberoamericano de Epidemiología y Salud Pública

Santiago de Compostela, 2- 4 septiembre de 2015

Publicaciones en Gaceta Sanitaria 2015, Vol 29 Núm S.

INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS EN PREVENCIÓN PRIMARIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE REVISIONES

E. Martín Ruiz, A. Olry de Labry Lima, D. Epstein

II Congreso Iberoamericano de Epidemiología y Salud Pública

Santiago de Compostela, 2- 4 septiembre de 2015

REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE LA ASOCIACIÓN ENTRE LA ADHERENCIA A LOS TRATAMIENTOS CON ESTATINAS Y LA INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES Y MORTALIDAD EN PREVENCIÓN PRIMARIA

E. Martín Ruiz, A. Olry de Labry Lima, D. Epstein, R. Ocaña Riola, L. García Mochón

II Congreso Iberoamericano de Epidemiología y Salud Pública

Santiago de Compostela, 2- 4 septiembre de 2015

